



kadın doğum

THE TURKISH JOURNAL OF OBSTETRICS and
GYNECOLOGY

dergisi

CİLT : 2
VOLUME:2

SAYI : 1
NUMBER:1

YIL: 2003
YEAR:2003

EDİTÖR

Doç.Dr.Ferit SARAÇOĞLU
editor@kadindogumdergisi.com

EDİTÖRLER KURULU

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

ISSN: 1304-1002

PERİNATOLOJİ VE ENDOKRİNOLOJİ DERNEĞİNİN YAYIN ORGANIDIR

Sahibi : Terminal Medikal Sistemler AŞ adına Sıtkı Saraçoğlu
Yayın Sekreteri : Dr. Nafıye Yılmaz
Adres : Mithatpaşa Caddesi No 49/8 Yenışehir Ankara 06420
Tel : 312 435 4594 Fax: 312 435 0357
e-mail : info@kadindogumdergisi.com

Yayın Peryodu : Yılda 4 sayı olarak yayınlanır.
Bir yıllık abone ücreti 2002 yılı için 50.000.000 TL (35 US \$) dir.
Bir sayı 16.500.000 TL dir (10 US \$).
Abonman Şartları : Abone olmak için abone ücreti
Garanti Bankası Kızılay Şubesi ,TL. Hesap No: 6688495 - 682043
USD Hesap No: 9095704 - 682043
hesabına yatırıp havale makbuzu yada fotokopisini fakslayınız
yada posta ile gönderiniz.

Baskı : Karaca Matbaası , Ankara Tel: 230 19 97 - 431 89 56

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

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

İÇİNDEKİLER

Prekonsepsiyonel Folik Asit Kullanımı.....	7
Dr. İsmail Özdemir, Dr. Fuat Demirci	
Konjenital Adrenal Hiperplazi. Prenatal Tanı ve Tedavide Güncel Yaklaşım.....	11
Dr. Hulusi Gürel, Dr. Sebahat Atar Gürel	
Çok Aşırı Doğurganlık: İlgili Sosyodemografik Faktörler ve Gebelik Sonuçları.....	16
Dr. Sebahat Atar Gürel, Dr. Hulusi Gürel, Dr. Mansur Kamacı	
Gebelerde, Grup B Streptokok Taraması Rutin Yapılmalı mıdır?.....	22
Dr. Müge Harma, Dr. Mehmet Harma, Dr. Meral Erdem, Dr. Mustafa Ulukanlıgil, Dr. Nurettin Demir	
Sezaryen Uygulanacak Myastenia Gravisli Hastalarda Yaklaşım.....	25
Dr. Jale Bengi Çelik, Dr. Sema Tuncer, Dr. Kazım Gezginç, Dr. Nedim Çiçek, Dr. Cemalettin Akyürek	
Anormal Uterin Arter Doppler Bulgusu olan Gebelerde Nitrik Oksit Donörlerinin Doppler Bulgularına ve Perinatal Sonuçlara Etkisi.....	29
Dr. Çağatay Utku, Dr. Mehmet Aygün, Dr. Osman Özyurt, Dr. Atilla Çankaya, Dr. Sefa Kelekçi, Dr. Fehmi Yazıcıoğlu	
Preeklampside Güncel Yaklaşımlar ve Doğum Endikasyonları.....	35
Dr. Hüsnü Gökaslan, Dr. Emine Nihan Dedeoğlu, Dr. Zehra Neşe Kavak	
Postmenapozal Kadınlarda Çeşitli Hormon Replasman Tedavisi Rejimlerinin Myoma Uteri Üzerine Etkileri.....	45
Dr. Murat Kalemli, Dr. Cemal Atalay, Dr. İris Cezayirli, Dr. Nafiye Yılmaz, Dr. Ferit Saraçoğlu	
Postmenapozal Kadınlarda Tibolonun Kemik Mineral Yoğunluğu ve Kalsiyum Metabolizması Üzerine Etkisi.....	50
Dr. Ahmet Çalışkan, Dr. H. Levent Keskin, Dr. Alptekin Alagöz, Dr. Ertan Akpınar, Dr. Serdar Oğuz	
Postmenopozal Hormon Replasman Tedavisi Alan Olgularda Endometrial Patolojilerin Tanısında Sonohisterografinin Rolü.....	55
Dr. Levent Yaşar, Dr. Kadir Savan, Dr. Süha Sönmez, Dr. Ziya Çebi, Dr. Atilla Çankaya ve Ark.	
Hormon Replasman Tedavisinin İmmün Sistem Üzerine Etkileri.....	59
Dr. Cemal Atalay, Dr. Murat Kalemli, Dr. Gülbin Yıldırım, Dr. Ferit Saraçoğlu, Dr. Gülsüm Özet	
Total Abdominal Histerektomi Sonrası Alt Üriner Sistem Fonksiyonlarındaki Değişikliklerin Ürodinamik Olarak Değerlendirilmesi.....	64
Dr. Murat Kalemli, Dr. Cemal Atalay, Dr. Sema Doğunç, Dr. Nafiye Yılmaz, Dr. Ferit Saraçoğlu	
Çok Kanallı Ürodinami Sonrası Üriner Enfeksiyon ve Bakteriüri Sıklığının Araştırılması.....	68
Dr. Kadir Savan, Dr. Süha Sönmez, Dr. Levent Yaşar, Dr. Yakup Şensoy, Dr. Ziya Çebi ve Ark.	
Kemoterapi Sırasında Ortaya Çıkan Bulantı-Kusmaların Önlenmesinde Ondansetron ve Tropisetronun Karşılaştırılması.....	71
Dr. Ferit Saraçoğlu, Dr. Murat Kalemli, Dr. Cemal Atalay	
Premenstrüel Dönemde Duygudurum; Premenstrüel Sendromda Vitex Agnus Castus Ekstresi ve Oral Kontraseptiflerin Duygudurum Üzerindeki Etkilerinin Karşılaştırılması.....	73
Dr. Yüksel Onaran, Dr. Gülay Kurtay, Dr. Semra Binici	
Hastanemizde Aile Planlaması Konusunda Danışmanlık Hizmeti Verilen Kadın Popülasyonunun Özellikleri.....	78
Dr. İncim Bezircioğlu, Dr. Şadiye Yılmaz, Dr. Ali Baloğlu	

HAKEM HEYETİ LİSTESİ

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

YAZARLARIN DİKKATİNE

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

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

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

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

4- Bütün yazılarda aşağıdaki sıra gözetilmelidir.

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

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

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

Örnek :

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

Kitaplardan alınan bölümler için

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

Çok yazarlı kitaplardan alınan bölüm için;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Özet Örneği

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

Örnek

Özet:

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

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

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

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

Anahtar Kelimeler: Asemptomatik bakteriüri, postpartum endometrit.

Abstract :

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

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

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

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

Key Words : Asymptomatic bacteriuria , Postpartum endometritis.

YAZIŞMA ADRESİ

KADIN DOĞUM DERGİSİ

Mithatpaşa Caddesi No 49/8 , Yenışehir Ankara 06420

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

e-mail: editor @kadindogumdergisi.com

Lütfen yazılarınızla birlikte aşağıdaki formu da doldurup yollayınız.

KADIN DOĞUM DERGİSİ

Tarih :

Kayıt No :

Makale Başlığı :

Sayın Editör

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

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

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

.....
İmza

Yazışma Yazarı :

Adresi :

Tel:

Faks:

e-mail:

Patates Kızartması ve Cipse Hayır...

Gebelerin beslenmelerine dikkat etmesini istiyoruz ama acaba onlara ne kadar yol gösterici olabiliyoruz? Yoksa onları bu bilgileri gazete sayfalarını okuyarak almaya mı mahkum ediyoruz? Gazete sayfalarındaki bilgilerin pek çok yanlışlıklarla dolu olduğunu bilmiyor muyuz? Örneğin günümüz gençliğinin en sevdiği ve en çok tükettiği yiyeceklerden biri olan patates kızartması ve cipslerin özellikle çocuklar, gebeler ve emziren anneler için ne kadar zararlı olduğunu Nuremberg Biyomedikal ve Farmasötikal Araştırmalar Enstitüsündeki Alman araştırmacıların yapmış olduğu bir çalışmanın yayınlanmasıyla daha iyi anladık. Bu yiyeceklerde yüksek oranda kanserojen ve nörotoksik bir ajan olan acrylamide bulunmaktadır. Acrylamid suda eriyen bir kimyasal olduğundan henüz kan-beyin bariyeri gelişmemiş ve vücut su içeriği daha fazla olan anne karınıdaki fetuslar ve yeni doğan bebeklerin acrylamide daha hassas olduğu gösterilmiştir. Bu konuyu taradığımızda görüyoruz ki 2002 yılında İsveçli araştırmacıların da benzeri bir yayını bulunmaktadır. Yine ABD İlaç ve Gıda İdaresinin (FDA) 2002 Eylül ayından beri patates, mısır gevreği vb. yiyeceklerdeki acrylamid miktarını azaltmaya yönelik tedbirler almaya başladığını öğrenmekteyiz. Gebelerde kandaki Acrylamidin % 10-50 sinin plasentadan bebeğe geçtiği bildirilmektedir. Prof.Soergel'e göre emziren annelerin bebekleri 2 aylarını bitirinceye kadar 180 °C nin üzerindeki kızgın yağda kızartılmış patatesleri yememeleri gerekmektedir. Gebelerde ise günlük alımına müsaade edilebilecek en yüksek acrylamid dozu 20 mcg/gün olup bu 10 gram patates cipsine karşılık gelmektedir. Patates 140 °C nin altındaki sıcaklıktaki yağla yavaş yavaş kızartıldığında ise acrylamid oluşumu emniyetli düzeylere düşmektedir. Ancak dışarıdaki fast food restoranlarında kızartma işleminin çok yüksek ısılarda yapıldığını bilmekteyiz.

Peki diyet konusundaki eğitimi sadece gebelere yada emziren kadınlara mı vermeliyiz? Ya diğer hastalarımız? Hep söylediğimiz gibi artık jinekolog demek kadın sağlığı ile ilgilenen doktor demektir. Artık bir jinekoloğun hastasının primer korunmasında diyetinden kardiovasküler sağlığına, kemiklerinden kognitif fonksiyonlarına ve ruh sağlığına kadar hastasının her şeyine dikkat etmesi, gereken önlemleri alması gerekmektedir. Ocak ayında Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsünün yayınladığı bir rapora göre yağdan fakir diyet alan genç kızlarda seks hormon seviyeleri düşmekte (estradiol % 30, estron % 20 düşmektedir) buysa erişkin hayatta meme kanseri gelişimi riskini azaltmaktadır. Estrojen ve progesteron seviyesindeki düşmenin hücre bölünmesini yavaşlatarak karsinojenik mutasyonları azalttığı düşünülebilir. Tüm bunları hastalarımıza iletmek yükümlülüğündeyiz.

Peki bu kadar fazla sorumluluk üstlenen kadın hastalıkları ve doğum uzmanlarının çalışmalarının karşılığını aldıkları söylenebilir mi? Hayır ama bence bunda en büyük suçlunun kendimiz olduğunu kabul etmemiz gerekmektedir. Bizim kendimizi hem topluma hem de meslektaşlarımıza çok iyi anlatmamız, kendi içimizde birlik olmamız ve ortak çıkarlarımız için mücadele etmemiz gerekmektedir.

Bunun ilk örneği muayene ücretlerimiz olmalıdır. Bir dermatologla jinekoloğun muayene ücreti, maaşı, döner sermaye payı aynı olabilir mi? yada olmalıdır? Yüksek Sağlık Şurasına giden davalara bakıldığında neredeyse yarısının kadın hastalıkları ve doğum uzmanları aleyhine açılmış davalar olduğunu görmekteyiz. Muayene ve tedavilerimizin taşıdığı riskler ortadayken TTB-MK tarafından ayarlanan ücretlendirmenin diğer branşlardan farklı olmasını istememiz gerekmektedir. Hastası bir dahiliyecinin yanlış tanısından dolayı nadiren şikayetçi olmaktadır. Bir dermatolog yada plastik cerrah yaptığı muayeneden dolayı hiçbir zaman risk altına girmemektedir. Halbuki obstetrik bir muayene yaptığımızda hastalar bizi adeta dünyadaki tüm sakatlıkları, düşük ve ölü doğumları ortadan kaldırmaya gelmiş peygamberler gibi görmekte ve en ufak bir komplikasyonda yanılmada hekimini yanlış tanı koymak yada durumunu anlamamakla suçlamaktadır. Yada dermatoloğun yaptığı 20 muayenede harcadığı süre ile yorgunluğu, kadın hastalıkları ve doğum uzmanınkiyle aynı mı? Yaptığı operasyonlarla hastanelerin döner sermayelerine kimler ne kadar katkıda bulunuyor? O halde bu kadar risk alan bir grubun daha farklı bir ücret isteme hakkı olmalıdır. Bu konuda hepimizin tabip odaları vasıtasıyla yada doğrudan istemimizi TTB Merkez Konseyine, Sağlık Bakanlığına, SSK'ya yada diğer ilgililere iletmemiz gerekmektedir. Bizleri temsil etme sorumluluğunu alan tüm dernek ilgililerinin de konuyu hassas bir biçimde takip etmesi gerekmektedir.

Doç.Dr.Ferit Saraçoğlu
Editor@kadindogumdergisi.com

GÜNDEMDEKİ KONU

PREKONSEPSİYONEL FOLİK ASİT KULLANIMI

Preconceptional Folic Acid Supplementation

Dr. İsmail Özdemir, Dr. Fuat Demirci

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi,

ÖZET

Nöral Tüp Defektleri sık görülen konjenital bir malformasyon olup, en yaygın iki formu spina bifida ve anensefalidir. Perikonsepsiyonel folik asit'in NTD'ini önlediği ile ilgili bilgiler 30 yıldır birikmesine karşın, ancak 1991 ve 1992 yılındaki iki randomise çalışmadan sonra, bir çok batı ülkesi folik asit kullanılmasını aktif olarak desteklemeye başlamışlardır. Bu iki çalışmaya göre, primer ve tekrarlayan NTD riski muhtemelen %50-70 oranında azalmaktadır.

Bu derlemede amaç, tedavide folik asit kullanılmasını ve diğer ülkelerin deneyimleri ışığında, ülkemizde alınabilecek politikaları vurgulamaktır.

Anahtar Kelimeler: Nöral Tüp Defektleri, Folik asit, Prekonsepsiyonel tedavi,

ABSTRACT

Neural tube defects (NTD) are among the most common congenital malformations, of which spina bifida and anencephaly are the two major types. Evidence that preconceptional folic acid prevents neural tube defects accumulated within 30 years. However, it was not until two randomised control trials were published in 1991 and 1992 that most western countries began to actively promote preconceptional folic acid supplementation. According to the two multicenter prospective randomised trials that have shown that periconceptional folic acid supplementation reduces the risk of primary and recurrent NTDs, possibly by 50-70%.

In this review, we shall emphasize the role of folic acid in the treatment and some policy will be taken about folic acid fortification in our country in the light of experience of other countries.

Key Words: Neural Tube Defects, Folic acid, Preconceptional treatment

GİRİŞ

Nöral tüp defektleri (NTD), fötusun merkezi sinir sistemini ilgilendiren, son yıllarda genetik komponentin bulunmasına karşın kalıtım şekli tam olarak bilinmeyen, "multifaktoriyel kalıtım" modeli üzerinde durulan, konjenital bir malformasyondur. Dünya'da yılda 400 binden fazla NTD'li canlı bebeğin doğduğu sanılmaktadır. Aile için ömür boyu sürebilecek trajik sonuçlarının yanı sıra, ülke için de maddi yükümlülükleri oldukça fazladır. Bu nedenle, bir çok ülkede prekonsepsiyonel folik asit kullanımı üzerinde önemle durulmaktadır.

İnsanda folik asit depoları çok sınırlı olmakla birlikte, hızlı büyüme, gebelik ya da kronik hastalıklar gibi gereksinmeyi artıran durumlar eşlik etmedikçe, negatif bir dengenin etkileri aylardan önce ortaya çıkmaz. Folik asit, hemen tüm çiğ besin maddelerinde bulunur. Ancak, 10-15 dakikalık bir pişirme ile kolayca yok olabilir. Gebeliklerin bir çoğu plansız yapıldığı için, önceden folik asit kullanılması gereken dönem atlanmış olması nedeniyle, NTD'lerinin önlenmesi için, bazı ülkeler un gibi hububatların folik asit ile takviye etmişlerdir.

GENEL BİLGİLER

Nöral tüp defekti konjenital bir malformasyon olup, embrionik nöral tüpün erken gebelik döneminde kapanma kusuru sonucu oluşur. Genel olarak, NTD'leri anensefali, spina bifida ve ensefalosel olarak sınıflandırılrsa da, klinik spektrum içinde kranioraşişisiz ve iniensefali gibi ender görülen tipleri de vardır (1). İniensefali, bazı yazarlar tarafından NTD olarak kabul edilmesine karşın bazı yazarlar tarafından kabul edilmemektedir (2). Anensefali yaşarla bağdaşmaz; spina bifida, her ne kadar yaşarla bağdaşsa da sıklıkla hemiparazi, üriner inkontinans ve hidrosefali ile birlikteliği siktir (3).

İNSİDANS

Dünyada yılda canlı doğan NTD'li bebek sayısının 400 000 civarında olduğu sanılmakta ve insidans %0.5-12 arasında değişmektedir (4). ABD'de yılda yaklaşık, 2500 NTD'li doğum olmakta, buna ek olarak, prenatal tanı ile 1500 fetus terapötik düşükle sonlandırılmaktadır (5). Spontan abortusla sonlanan NTD'li gebelikler de göz önüne alınacak olursa, bu oranlar daha da artacaktır.

EMBRİYOLOJİ

Santral sinir sistemi ektodermden kaynaklı nöral plaktan gelişmektedir. Konsepsiyondan sonraki 16. günde, nöral plak adı verilen kalınlaşmış ektodermden beyin gelişmeye başlar. Nöral kıvrım ve katlantı (neural groove, neural fold), konsepsiyondan sonra 18. günde görülür ve nöral tüpü oluşturmak amacıyla orta hatta birleşirler. Bu füzyon, 21. günde servikal bölgeden başlar, kranial ve kaudal yönde ilerler. Önce nöral tüpün kranial ucu (24. gün), sonra kaudal ucu (26. gün) kapanır. Böylece, konsepsiyondan sonraki, ilk 28 gün içinde nöral tüp kapanmış olur (6,7,8). Buna karşın, bazı olgularda kapalı tüpün tekrar açılabilceğini ileri sürenler de vardır (9).

ETİOLOJİ

Nöral tüp defektlerinin, büyük oranda (%92) 'multifaktoriyel kalıtım' ile oluştuğu sanılmaktadır. Kromozomal bozukluklar, gen mutasyonları ve teratojenik nedenler kalan oranı oluşturmaktadır (4). Multifaktoriyel nedenlerin başında folik asit eksikliği gelmektedir ve bu eksiklik çevresel bir faktör olup NTD'lerinin prevalansı ile uygunluk sağlamaktadır. Diğer kuşku edilen nedenler arasında vitamin B12 eksikliği, teratojenik ilaçlar, pregestasyonel diyabet, hipertermi, obezite ve alkol kullanımı yer almaktadır (10,11).

Genetik yatkınlık, otozomal resesif bir mekanizmayla olmakta ve genel populasyona göre, NTD riskini 10 kat artırmaktadır. Kromozomal anomaliler NTD'lerinin küçük bir kısmından sorumludur ve genellikle trizomi 9, 13, 18 ve Meckel-Gruber sendromu ile ilişkilidir.

GENETİK

Metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) 5,10-metilen tetrahidrofolat'ı dolaşımdaki başlıca folik asit olan 5-metiltetrahidrofolat'a dönüştürür. Rozen, 1995 yılında, 1. kromozomda (677CT) genetik mutasyon sonucu, NTD'li ailelerde MTHFR'a daha az rastlanıldığını bulmuştur (12). MTHFR'dan sorumlu gendeki mutasyona (677CT), %5-15 oranında rastlanılmaktadır (13). Bu mutant gen, enzim aktivitesinde (MTHFR) %50 oranında azalmaya neden olmakta, bunun sonucu olarak hiperhomosisteinemi ve alyuvar folat düzeyinde azalma olmaktadır (14). Bu durum prekonsepsiyonel folik asit kullanılması ile önlenebilmektedir. Van der Put, bu mutasyonun NTD'ini 2 kat artırdığını ileri sürmüştür (15). Isıya duyarlı bu mutant genin, NTD olgularının %13'ünden sorumlu olduğu öngörülmektedir (14). Van der Put ve ark. başka bir mutant gen daha bulmuşlar; MTHFR gene: 1298 CT. Ancak bu ikinci mutant gen, hiperhomosisteinemi ya da serum folat düzeyinde azalmaya neden olmamaktadır (16).

FOLİKASİT

B vitamininin sentetik bir formu olan Folik asit, vitamin ilaçlarının içinde veya un ya da ekmek gibi besinlerin folik asit ile takviye edilmesinde kullanılmaktadır. İnsanlarda folat sentezlenmez, besinlerle alınmalıdır. Çoğu folat, doğal olarak 'poliglutamat' formunda bulunur; besinlerdeki poliglutamat formundaki folat'ın 'monoglutamat' formuna dönüştükten sonra, duodenum ve jejunumun yukarı kısımlarında emilir (17). Bu nedenle, gerek ilaçlardaki gerekse folik asit ile takviye edilen gıdalar içindeki sentetik folat, monoglutamat formunda olduğu için emilmesi ve bioyararlanımı, doğal besin kaynaklarında bulunan folata göre, iki kat daha fazladır (18). Ayrıca, uzun süreli pişirme ya da kaynatma nedeniyle, doğal besinlerde bulunan folatın etkisi büyük oranda kaybolmaktadır.

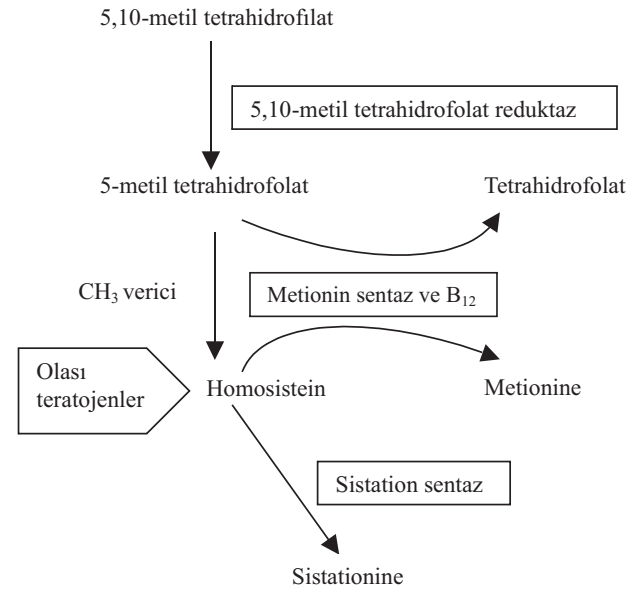
Folat düzeyleri, plazma, serum ya da eritrositlerde ölçülebilir. Kanda, folat türevleri ortalama 300 ng/ml konsantrasyonunda bulunur. Bunun %90'dan fazlası eritrositler içindedir. Eritrositler içindeki folat düzeyi, folik asit eksikliğinin izlenmesinde daha yararlıdır (19).

TARİHSEL GEÇMİŞ

Nöral tüp defektleri ile ilgili ilk çalışmalar sıçan embriyolarında yapıldıktan sonra, Hibbard 1964 yılında folik asit eksikliğinin, insanlarda da NTD'ne neden olabileceğini ileri sürmüştür (20). Folik asitin NTD'ini önlediği ile ilgili çalışmalar, 1960, 70 ve 80'li yıllarda toplanmaya başlanmış, ancak 1991 ve 1992 yıllarında yayımlanan iki çalışmadan sonra, bir çok batı Avrupa ülkeleri aktif olarak perikonsepsiyonel folik asit kullanımını desteklemeye başlamıştır (5). Bu iki çalışmanın ilki (21), İngiltere'de 33 merkezli, çift-kör, prospektif bir çalışma

olup, daha önce NTD'li bebek doğuran 1817 kadın randomize olarak 4 gruba ayrılır: 1. grup 4 mg/gün folik asit, 2. grup 4 mg/gün folik asit+diğer multivitaminler, 3. grup folik asit içermeyen vitaminler ve 4. gruba plasebo verilir. Folik asit konsepsiyondan en az 4 hafta önce verilmiş ve 12. gebelik haftası süresince devam edilmiş. Çalışma 8 yıl sürmüş ve 1195 gebenin sonucuna göre, günde 4 mg folik asit alan grupta NTD reküransininin %72 azaldığı bulunmuştur. Diğer önemli prospektif, çok merkezli çalışmada (22), daha önceden NTD öyküsü olmayan 4156 gebe çalışmaya alınmıştır. Randomize olarak bu gebeler 2 gruba ayrılmış, bir gruba günde 0.8 mg folik asit, diğer gruba eser elementler içeren plasebo verilmiş. Plasebo grubunda (n=2052) 6 NTD'li bebek doğarken, folik asit grubunda (n=2104) hiç NTD'li bebek doğmamıştır (P= 0.029). Bu iki çalışmadan sonra, İngiltere ve ABD'de 1992'den sonra, doğurganlık çağındaki her kadına, prekonsepsiyonel 0.4 mg/gün (400g) ve önceden NTD doğum öyküsü olanlara ise bunun 10 katı (4 mg/gün folik asit) önerilmeye başlanmış (5,23). Ancak bu öneriye, gebelerin çoğunlukla uyamaması nedeniyle, Yiyecek ve İlaç Kurumu (FDA: Food and Drug Administration) 1996 yılında gıdaların folik asit ile takviye edilmesi kararını almış ve bu programı (100 g hububat ve ürünlerine 140 mg folik asit katılması) ocak 1998'den sonra uygulamaya başlamıştır (24).

FOLİKASİT NTD'İNİ NASIL ÖNLÜYOR? OLASI MEKANİZMALAR



Şekil 1. Homosistein metabolizması

Folatın bilinen iki biyolojik önemi vardır: Nükleotid bazlarının sentezi sırasında tek karbon transferi reaksiyonlarında koenzim olarak DNA ve RNA sentezinde rol alması, diğer önemi ise, metilasyon döngüsünde metil gruplarının transferini sağlayarak, homosistein'in yeniden metionin'e dönüşmesinde rol almasıdır (19) (Şekil 1).

Sonuç olarak, nükleik asit ve protein sentezinin hızlandığı embriyogenezis ve hızlı fetal büyüme döneminde, maternal folat gereksinimi doğal olarak çok fazla artar. Folat eksikliğinde ya da yetersizliğinde, nükleik asit sentezi inhibe olur ve mitoz için yeterli DNA yapılamaz. Ayrıca, metilasyon döngüsü inhibisyonu sonucu metionin artar. Bu nedenle, gerek folat eksikliği sonucu gerekse genetik kökenli hatalar sonucu oluştuğu sanılan bir çok konjenital doğum defektleri için ileri sürülen mekanizmalar, DNA biosentezi ve metilasyon döngüsünün bozulmasıyla açıklanmaktadır (19). Fakat, folik asidin faydasız olduğunu bildiren çalışmalar da vardır. Ciddi folik asit yetmezliği içinde olan gebelerin hiç biri önemli sakatlığı olan bebek doğurmamışlar (25), ve ağır malformasyonlu bebek doğuran annelerin folat düzeyleri ile komplikasyon gözlenmeyen gebelerin folat düzeyleri arasında fark gözlenmemiştir (26,27). Retrospektif bu üç çalışmanın yanı sıra, folik asidin olumlu etkisinin olmadığını ileri süren prospektif çalışmalar da vardır (28,29).

Folik asitin, NTD'lerini yanı sıra; vasküler hastalıklar; bazı kanserler, inme, Alzheimer hastalığı, bilişsel fonksiyonlar ve affektif bozuklukların önlenmesinde de etkili olduğu ileri sürülmektedir (30-35).

FOLİK ASİT DOZU NE KADAR OLMALIDIR?

Prospektif olgu-kontrollü bir çalışmada Smithels ve ark. daha önceden NTD'li doğum yapan gebelere konsepsiyondan en az 1 ay önce ve sonraki 60 gün boyunca (-28+60 gün), içerisinde 0.360 mg folik asit içeren multivitaminde günde bir tablet alan 178 NTD öykülü gebede, 1 NTD'li doğum saptamışlardır. Kullanmayı kabul etmeyen 260 NTD doğum öyküsü olan gebeleri kontrol grubu olarak almışlar ve bu grupta 13 NTD'li doğum olduğunu belirtmişlerdir (36). Başka bir çalışmada, NTD'leri ile maternal eritrosit folat düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiş ve folat düzeyi 150 g/L'nin altında NTD riski 1000 doğumda 6.6 ve 400 g/L'nin üzerinde ise 0.8 bulunmuştur (37).

Ocak 1998'den sonra ABD, 140 mcg folik asit her 100 g una katılmaya başlanmış. Böylece günlük ortalama 100 mcg ek folik asit alımı sağlanmış. ABD'de, bu tarihten sonra aralık 1999'a kadar olan doğumlar, ocak 1995-aralık 1996 tarihleri arasındaki doğumlarla karşılaştırılmış, NTD prevalansının %19 ve spina bifida prevalansının da %23 azaldığı belirtilmiştir (38).

Daly ve ark. minimum efektif dozu belirlemek için yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, eritrosit folat düzeyleri 150-400 mg/L olanlara 3 farklı doz (100, 200, 400 g/gün folik asit) ve plasebo vermişler; folik asit alan grupların hepsinde 6 ay içinde plaseboya oranla eritrosit folat düzeylerinde artış saptamışlar; 200 mcg folik asit alan grupta %41 ve 400 mcg folik asit alan grupta %47 NTD'lerinde azalma olduğunu belirtmişlerdir. Yine aynı çalışmada, minimum efektif dozun bile (100 g/gün folik asit) NTD önlemede (%22 azalma) etkili olduğunu ileri sürmüşlerdir. Aynı verilerle, Wald ve ark. NTD'lerindeki azalmayı sırasıyla %18, %35 ve %53 (100, 200 ve 400 mcg/gün folik asit) olarak öngörmüşlerdir (39). Bütün bu

çalışmaların aksine, Mills ve ark. perikonsepsiyonel folik asit ile NTD'leri arasında ilişki bulamadıklarını belirtmişlerdir (40).

Çeşitli kuruluşlar, normal toplumda ve risk gruplarında, prekonsepsiyonel folik asit kullanımının yararları hakkında önerilerde bulunmaktadır. The United States Public Health Service (5), gebe kalma olasılığı olan tüm kadınlara 0.4 mg/gün folik asit, The U.S Preventive Services Task Force (41) ise 0.4-0.8 mg/gün folik asit (en az 1 ay önce ve 1. trimester süresince) önermektedir. Önceden NTD'li çocuk öyküsü olan gebelere, The U.S Public Health Service (23) ve ACOG (42), ve The U.S Preventive Services Task Force (41) 4 mg/gün folik asit kullanımını, gebelikten en az 1 ay önce başlanmak koşuluyla ilk trimester süresince önermektedir.

Görüldüğü gibi etki mekanizması tam olarak aydınlatılmamış olsa bile, prekonsepsiyonel folik asit ve multivitamin tedavisinin NTD'nin önlenmesinde kanıtlanmış etkisi vardır. Beslenmenin bu konudaki önemi yadsınamaz. Literatürün de değerlendirilmesi ile aşağıdaki sonuçlara varılması ve ülkemiz koşullarında bazı önerilerde bulunulabileceği kanısındayız:

SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Perikonsepsiyonel folik asit kullanımının NTD'lerini azalttığı ile ilgili ciddi ve önemli yayınlar vardır.
2. Optimal folik asit dozu ve zamanlama konularında farklı görüşler olmasına karşın genelde kabul edilen doz 0.4 mg'ın altında olmaması yönünde (0.4-0.8 mg) ve folik asit içeren multivitamin tabletlerinin en az 1 ay öncesinden başlanarak ilk trimester süresince kullanılması yönündedir.
3. NTD öyküsü olan kadınlar sonraki gebeliklerinde, en geç 8 hafta önce başlamak koşuluyla, günde 4 mg folik asit ilk trimester süresince kullanmalıdırlar.
4. Ülkemizde de NTD'lerinin insidansı belirlenmeli ve perikonsepsiyonel folik asit kullanımı ile gerek 1. gerek ise 2. basamak sağlık çalışanları bilgilendirilmelidirler.
5. Özellikle medya bu alanda bilgilendirilmeli ve medyanın gücünden yararlanılmalıdır.
6. Un ve mamullerine folik asit katan ülkelerin, bu alanda elde ettikleri deneyimler gözden geçirilerek ülkemiz koşullarında yeni politikalar oluşturulmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- Hunter AGW. Brain and spinal cord. In: Stevenson RE, Hall JG, Goodman RM, eds. Human malformation and related anomalies. Vol. 2. Oxford monographs on medical genetics no. 27. New York: Oxford University Press, 1997:109-37.
- 2- Kalter H. Folic acid and human malformations: a summary and evaluation. *Reproductive Toxicology* 2000;14:463-76.
- 3- Barber RC, Lammer EJ, Shaw GM, Greer KA, Finnell RH. The role of folate transport and metabolism in neural tube defect risk. *Mol Genet Metab*. 1999; 66:1-9. Review.
- 4- Elwood JM, Little J, Elwood JH. Epidemiology and control of neural tube defects. Oxford: Oxford University Press, 1992.
- 5- CDC. Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1992;41:1-7.
- 6- O'Rahilly R, Müller F. Neurulation in the normal embryo. In: *Neural Tubes Defects*. Ciba Foundation Symposium (181). Chichester: Wiley, 1994; pp. 79-89.
- 7- T.K.A.B. Eskes. Open or closed. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 78: 169-177.
- 8- Sadler TW. Mechanisms of neural tube closure and defects. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 1998;4:247-53.
- 9- Campbell LR, Sohal GS. The pattern of neural tube defects created by secondary reopening of the neural tube. *J Child Neurol* 1990;5:336-40.
- 10- Perlow JH. Education about folic acid: The ob-gyn's role in preventing neural tube defects. *Contemporary OB/GYN* 1999;44:39-53.
- 11- Shaw GM, Velie EM, Schaffer D. Risk of neural tube defect-affected pregnancies among obese women. *Journal of the American Medical Association*. 1996;275:1093-96.
- 12- van der Put NMJ, Steegers-Theunissen RPM, Frosst P, Trijbels FJM, Eskes TKAP, Heuvel LP van den, Mariman ECM, Heijer M den, Rozen R, Blom HJ. Mutated methylenetetrahydrofolate reductase as a risk factor for spina bifida. *Lancet* 1995;346:1070-1.
- 13- Kirke PN, Mills JL, Whitehead AS, Molloy A, Scott JM. Methylenetetrahydrofolate reductase mutation and neural tube defects. *Lancet* 1996;348:1037-8.
- 14- Molloy AM, Daly S, Mills JL, Kirke PN, Whitehead AS, Ramsbottom D, et al. Thermolabile variant of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase associated with low red-cell folates. *Lancet* 1997;349:1591-3.
- 15- van der Put NMJ, Eskes TKAP, Blom HJ. Is the common 677CT mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene a risk factor for neural tube defects? A meta-analysis. *Q J Med* 1997;90:111-5.
- 16- van der Put NMJ, Gabreels F, Stevens EMB, Smeitink JAM, Trijbels FJM, Eskes TKAP, van der Heuvel LP, Blom HJ. A second mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: An additional risk factor for neural tube defects? *Am J Hum Genet* 1998; 62:1044-51.
- 17- Erbe RW, Wang JC. Folate metabolism in humans. *Am J Med Genet* 1984; 17:277-87.
- 18- Herbert V. Recommended daily intakes (RDI) of folate in humans. *Am J Clin Nutr* 1987;45:661-70.
- 19- Gregory J, Locksmith, Pritchard Duff. Preventing neural tube defects: the importance of periconceptional folic acid supplements. *Obstet Gynecol* 1998; 91:1027-34.
- 20- Hibbard BM. The role of folic acid in pregnancy with particular reference to anaemia, abruption and abortion. *J Obstet Gynaecol Br Cwlt* 1964;71:529-42.
- 21- MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991;338:131-7.
- 22- Czeizel AE, Dudas I. Prevention of the first occurrence of the neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992;327:1832-5.
- 23- CDC. Use of folic acid for prevention of spina bifida and other neural tube defects-1983-1991. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1991;41:513-6.
- 24- US Department of Health and Human Services, Food, and Drug Administration. Food standards: amendment of the standards of identity for enriched grain product to require addition of folic acid. *Red Regist* 1996;61:8781.
- 25- Daniel WA, Mounser JR, Perkins JC. Obstetric and fetal complications in folate-deficient adolescent girls. *Am J Obst Gyn* 1971;111:233-8.
- 26- Emery AEH, Timson J, Watson-Williams EJ. Pathogenesis of spina bifida. *Lancet* 1969;2:909-10.
- 27- Scott DE, Whalley PJ, Pritchard JA. Maternal folate deficiency and pregnancy wastage. II. Fetal malformation. *Obst Gyn* 1970;36:26-8.
- 28- Hall MH. Folic acid deficiency and congenital malformation. *J Obst Gyn Br Comm* 1972;79:159-61.
- 29- Hall MH. Foliates and the fetus. *Lancet* 1997;1:648-9.
- 30- Loria CM, Ingram DD, Feldman CC, Wright JH. Serum folate and cardiovascular mortality among US man and women. *Arch intern Med* 2000;160:3258.
- 31- Ma J, Stampfer MJ, Hennekens CH, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, plasma folate homocysteine, and risk of myocardial infarction in US physicians. *Circulation* 1996;94:2410.
- 32- Slattery ML, Potter JD, Samowitz W, Schaffer D, Leppert M. Methylenetetrahydrofolate reductase, diet, and risk of colon cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8:513.
- 33- Choi SW, Mason JB. Folate and carcinogenesis: an integrated scheme. *J Nutr* 2000;130:129.
- 34- Clarke R, Smith AD, Jobst KA, et al. Folate, vitamin B12, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1998;55:1449.
- 35- Lee S, Wing YK, Fong S. A controlled study of folate levels in Chinese in patients with major depression in Hong Kong. *J Affect Disord* 1998;49-73.
- 36- Smithells RW, Sheppard S, Schorah CJ, et al. Possible prevention of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *Lancet* 1980;1:339-40.
- 37- Daly LE, Kirke PN, Molloy A, Weir DG, Scott JM. Folate levels and neural tube defects, implication for prevention. *JAMA* 1995;274:1696-702.
- 38- Margaret A. Honein, Leo J. Paulozzi, T. J. Mathews, J. David Erickson, Lee-Yang C. Wong. Impact of folic acid fortification of the US food supply on the occurrence of neural tubes defects. *JAMA* 2001;285:2981-6.
- 39- Wald NJ, Law M, Jordan R. Folic acid food fortification to prevent neural-tube defects. *Lancet*. 1998;351:834.
- 40- Mills JL, Rhoads GG, Simpson JL, Cunningham GC, Conley MR, Lassman MR, Walden ME, Depp OR, Hoffman HJ. The absence of a relation between the periconceptional use of vitamins and neural-tube defects. *N Engl J Med* 1989;321:430-435.
- 41- U.S Preventive Services Task Force. Guide to clinical preventive services: Report of the U.S Preventive Services Task Force. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996.
- 42- American College of Obstetricians and Gynaecologists. Folic acid for the prevention of neural tube defects. ACOG committee opinion no. 120. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynaecologists, 1993.

KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ. Prenatal Tanı ve Tedavide Güncel Yaklaşım

Congenital Adrenal Hyperplasia: Current Prenatal Diagnosis and Treatment

Dr.Hulusi Gürel, Dr.Sebahat Atar Gürel

Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Tıp Fakültesi

ÖZET

Jinekoloji pratiğinde en çok karşılaşılan böbreküstü bezi patolojisi konjenital adrenal hiperplazi (KAH)'dir. Enzim defektine bağlı olarak hiperandrojenemi ve anovulasyon gelişir. Belirsiz cinsiyet ve ilerleyici virilizasyon ile tanınan klasik formu birçok düzeltici ameliyat ve ömürboyu kortikosteroid tedavisi gerektirir. Tuz kaybı ile seyreden olgular tedavi edilmezse kaybedilir. Klasik KAH olguları genellikle önceki gebeliğinde KAH'li bebek doğurmuş gebeler olarak jinekoloğun karşısına gelir. Yapılacak şey 8. haftadan önce 20 mikrogram/kg/gün deksametazon'un ağızdan 3 öğüne bölünerek verilmesi, 10-16 haftalarda koryon villus örnekleme veya amniosentez ile alınan hücrelerde moleküler genetik çalışılması, enzim gen mutasyonu saptanmayan ya da cinsiyeti erkek olarak bulunan olgularda tedaviye son verilmesidir. Prenatal tedavide gecikilirse virilizasyon ve cinsel kimlik kaymaları engellenemez. Geç başlayan KAH, ergenlik döneminde başlayan hirsutismus, adet düzensizliği ve infertilite ile baş vurur. Tanı sabah serum 17-hidroksi progesteron ölçümü ve bu değer 200-800 ng/dl arasında olanlarda ACTH uyarım testi ile konulur. Tedavi kliniğin şiddetine bağlı olup sadece gözlem, alışılmış hirsutismus tedavisi veya kortikosteroid tedavisi seçilebilir.

Anahtar Kelimeler: konjenital adrenal hiperplazi, prenatal tanı, tedavi, hirsutismus, anovulasyon

ABSTRACT

Most frequently seen adrenal pathology in gynecologic practice is congenital adrenal hyperplasia (CAH) which demonstrates hyperandrogenemia and anovulation due to several enzyme defects. Classic CAH which is characterized with ambiguous genitalia and progressive virilization requires several reconstructive surgeries and life-long corticosteroid treatment. The salt-wasting cases die without treatment. Gynecologists generally encounter with classic CAH as a pregnant who had given birth to a child with CAH. Management of such cases consists of to initiate a total daily dose of 20 µg/kg dexamethasone in 3 divided doses before 8th week of gestation, molecular genetic analysis of the cells obtained via CVS or amniocentesis between 10-16 weeks, and discontinuation of medication in cases with male or unaffected female fetuses. Virilization and sexual identity problems can not be avoided if the prenatal treatment starts after 8th week of gestation. Late-onset CAH cases admit with hirsutismus beginning around adolescence, menstrual irregularity or infertility. Diagnosis is made with morning serum 17-hydroxy progesteron assay and ACTH stimulation test if 17-OHP is between 200-800 ng/dl. Treatment of LOCAH may be observation, hirsutismus treatment or corticosteroids depending on severity of symptoms.

Key Words: congenital adrenal hyperplasia, prenatal diagnosis, treatment, hirsutismus, anovulation

GENELBİLGİLER

Anatomi ve Fizyoloji: Adrenal bezler, böbreklerin hemen üst kutbunda yerleşmiş olup içte medülla ve dışta korteks olmak üzere farklı işlev gören iki bölümden oluşmuştur. Medülla adrenal ve noradrenalin hormonlarını salgılayarak sempatik uyarımda rol alır. Korteks ise zona glomerulosa, zona fasciculata ve zona reticularis bölgelerinden mineralokortikoidleri (örn. aldosteron), glukokortikoidleri (örn. kortizol) ve seks steroidlerini salgılar (örn. androstenedion ve testosteron).

Adrenal-Ovulasyon İlişkisi: Adrenal steroidlerin serum yoğunluklarının değişmesi ile anovulasyon ve infertilite oluşabilir. Cushing Sendromu'nda ve stres bozukluklarında glukokortikoid fazlalığı, konjenital adrenal hiperplazi (KAH) ve Addison Hastalığı'nda ise glukokortikoid yetersizliği söz konusudur.

Adrenal bezin anovulasyon yapıcı etkisi başlıca estrogen ve androjen hormonları üzerinden olmaktadır. Normalde adrenal bez dolaşıma önemli miktarda estrogen vermez. Ancak adrenal kaynaklı androstenedion'un periferde estrojene dönüşümü ile dolaylı olarak total estrogen miktarına katkıda bulunur. Psikolojik veya fiziksel bir stres sonucunda

adrenalden estrogen öncüllerinin salınımı artabilmekte, daha sonra bunlar periferde estrojene dönüştürülerek yeni bir adet döngüsünün başlayabilmesi için kanda estrogen düzeyinin düşük olması gereken bir dönemde yüksek kalmasına ve böylece anovulasyona neden olabilmektedir. Öte yandan overde yerel androjen yoğunluğunun kritik bir değerin üzerine çıkması halinde follikül gelişimi inhibe olmakta ve kronik anovulasyon oluşmaktadır.

Adrenal bez ile anovulasyonun birlikte oldukları iki özel olgu grubu mevcuttur: polikistik over sendromu (PKOS) ve hiperprolaktinemiler. Ancak burada adrenal patolojisi neden değil sonuçtur. Bilindiği gibi PKOS'nda testosteron, androstenedion, DHEA ve %50 olguda DHEAS artmıştır. Bunlardan ilk üçündeki artışların hemen tamamı over kaynaklı olup DHEAS artışının tamamı adrenal kaynaklıdır. PKOS olgularında uzun süreli GnRH-a tedavisi ile DHEAS düzeylerinde azalma olması adrenal bezin olaya katkısı olmadığını, tam tersine over kaynaklı patolojinin ikincil olarak adrenal etkilediğini düşündürmektedir (1). KAH olgularında hiperandrojenemiye ikincil olarak overler polikistik hal alabildiğinden kesin ayırım ancak 17-OHP ölçümü ile mümkündür.

Hiperprolaktinemi de benzer bir durum vardır. Hiperprolaktinemi sonucunda kanda 17-ketosteroidler ve DHEAS artar ve tedavi ile kan prolaktin seviyesi normale dönünce bunlar da normale döner (2,3). Buradaki androjen fazlalığı da tıpkı PKOS'nda olduğu gibi kronik anovulasyona bağlıdır.

Kıscası adrenal patolojileri anovulasyona neden olabildiği gibi tersine PKOS ve hiperprolaktinemi gibi durumlarda oluşan anovulasyon adrenali etkileyerek adrenal kaynaklı androjenlerin artmasına neden olabilir.

KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ

(Adrenogenital Sendrom)

Adrenal bezin üreme sağlığı üzerine etki eden en sık görülen patolojisidir. Normalde kanda azalan kortizol seviyesi pituiterden ACTH salınımını artırırken yükselen kortizol seviyesi salınımı inhibe eder. Konjenital adrenal hiperplazilerin tüm formlarında enzim eksikliği nedeniyle kortizol üretimi yetersiz olur ve sonuçta bu da ACTH salınımını artırır. Enzim eksikliğinin şiddetine bağlı olarak biriken hormon öncülleri biyokimyasal ve fenotipik olarak normalden sapmalara, yüksek androjen seviyeleri de hirsutismus, kronik anovulasyon ve infertiliteye neden olur.

Kolesterol ile kortizol arasında 5 enzim mekanizması mevcut olup bunların her birinin defekti söz konusu olabilirse de pratikte en sık görülen enzim defektleri 21-hidroksilaz (21-OH), 11beta-hidroksilaz (11beta-OH) ve 3beta-hidroksisteroid dehidrojenaz tipleridir (4).

KAH'lerin %90'ını 21-OH eksikliği oluşturur. Geç başlayan konjenital adrenal hiperplazi (GBKAH) olgularında da en sık rastlanan patolojiler 21-OH ve 3-hidroksi steroid dehidrojenaz eksikliğidir (5). 21-OH eksikliği monojenik otozomal resesif geçişli bir hastalık olup geni 6. kromozomun kısa kolu üzerindedir. Tuz kaybettiren, basit virilizan ve geç başlayan olmak üzere başlıca 3 klinik tipi vardır. İlk ikisi doğumda müphem cinsiyet ile karşımıza çıkar, tedavi edilmezse ilerleyerek prekoks puberte ve infertilite ile sonlanır (6). Geç başlayan formunda prepubertal menstruel düzensizlik ve hirsutismus vardır; klinik tablo yavaş ilerler (7). Prenatal başlangıçlı klasik formundan ayırmak için geç başlayan (late-onset), parsiyel, non-klasik, akkiz gibi isimler kullanılmıştır. Tüm enzim defektlerinin geç başlayan formu tanımlanmıştır. 11-OH enzim geni 8. kromozomun uzun kolunda yer alır ve eksikliği otozomal resesif olarak kalıtılır (8). 3-OH steroid dehidrojenaz eksikliği hem adrenali hem overi etkiler. Doğuşta ciddi olarak hastadırlar ve nadiren yaşarlar.

Epidemiyoloji: KAH'nin en sık nedeni olması hem de geç başlayan tipinin prevalansının yüksek olması nedeniyle en iyi incelenmiş olan 21-OH eksikliğidir. Tedavi edilmiş anne-babaların etkilenmiş bebek yapma olasılığı 1/100 ile 1/200 arasındadır. 21-OH eksikliği için tüm dünyada yapılan

yenidoğan taramalarında elde edilen insidans 1/14.000 doğumdur. Her 100 kişiden biri klasik tipin genetik taşıyıcısıdır. Geç başlayan form için tahmin edilen değerler toplumlara göre farklılık göstermekle beraber 1/27 ile 1/1.000 arasında olup heterozigot taşıyıcılık oranı ise 1/3 ile 1/14 arasındadır (9). Hirsut kadınlar arasında 21-OH eksikliğine bağlı GBKAH sıklığı %5 olarak tahmin edilmektedir (6). Bazı ülkelerde rutin yenidoğan taraması (topuk kanında 17-OHP ölçümü) yapılmaktadır ancak bu tarama geç başlayan form için tanısal değer taşımaz.

Tanı: Klasik KAH'de müphem cinsiyet (ambiguis genitale), klitoromegali, ürogenital sinus, ilerleyici virilizasyon ve aşırı tuz kaybı gibi ciddi problemler vardır. Bu bulgulardan birini taşıyan yenidoğanda doğumdan sonra 48 saatten itibaren ölçülecek 17-hidroksi progesteron (17-OHP) değeri tanıyı koydurur. Bu çocukların tedavisi ömürboyu kortikosteroid tedavisi yanısıra çok sayıda düzeltici ameliyatlara ile cinsel belirsizliğin giderilmesidir. Anne karnında yüksek androjen düzeylerine maruz kalmaları nedeniyle cinsel kimlik kayması ve psikolojik sorunlar oldukça sıktır. Tedavi verilmeyen tuz kaybeden olgular (4'te 3 olasılık) kısa sürede kaybedilirler. Diğer formlarda ise virilizasyon ilerler, prekoks puberte gelişir ve boy kısa kalır.

Kadın Doğum uzmanları KAH ile 2 şekilde karşılaşılır:

1. KAH'li bebek doğurma öyküsü olan gebeler
2. Geç başlayan KAH olguları

Kadın Doğum hekiminin klasik KAH ile tanışması hemen daima önceki bebeğine KAH tanısı konan bir gebe şeklinde olmaktadır. Ya da virilizasyon ve müphem cinsiyeti olan ölüdoğum veya yenidoğan ölümü öyküsüne dayanarak KAH'yi düşünmek gerekir. Bunlar prenatal tedavinin başlanması için yeterlidir, çünkü koryon villus örnekleme (CVS) veya amniosentez ile kesin tanının beklenmesi çok geç olacaktır.

GBKAH olguları genellikle kıllanma, adet düzensizliği veya çocuk isteği ile başvururlar. Ya da (özellikle kliniği çok hafif olgularda) ultrasonografide polikistik overlerin görülmesi ilk bulgu olabilir. Bunlarda tam sabah serum 17-OHP ölçümüne dayanır. Yetişkinlerde bazal 17-OHP seviyesi normalde 200 ng/dl'nin altında olmalıdır. 800 ng/dl'den yüksek değerler 21-OH eksikliği için tanı koydurucudur. 200-800 ng/dl değerlerinde ise tanı için ACTH uyarım testine gerek vardır (4). Adetin herhangi bir gününde, sabah saat 08 civarında 250g sentetik ACTH (Synacthen depot amp. 0.5mg, 1mg) intravenöz olarak verilir (10). Sıfır ve 60.dakika 17-OHP ve enzim defektinin tipini ayırmak için pregnenolon, 17-OH pregnenolon, DHEA, 11-deoksikortizol, kortizol ve testosteron değerleri ölçülür. 21-OH eksikliği için heterozigot taşıyıcılarda 17-OHP seviyesi 1.000 ng/dl (30 nmol/L)'ye kadar çıkar. GBKAH'de ise seviye 1.200 ng/dl (36nmol/L)'nin üzerine çıkar.

DHEAS'ın tamamı adrenalde üretildiği için ayırıcı tanıda kullanılanlar vardır. Patolojinin adrenal kaynaklı olduğunu söylemek için değerin 700 g/dl (20 mol/L) veya daha yüksek olması gerekir. Oysa pratikte bu seviyeler ile nadiren karşılaşmaktadır. Bu nedenle bazı araştırmacılar sadece testosteronun ölçülmesini eğer yüksek ise adrenal bezin görüntüleme teknikleri ile araştırılmasını önermektedir (11).

Hiperandrojenemik kadınlarda (özellikle PKOS gibi fenotipi olanlarda) ne klinik tablo ne de kan androjen değerleri tanıya götürebilir. Bu nedenle hiperandrojenemisi olan tüm kadınlarda (prematür puberş olguları dahil) ilk araştırmaya sabah serum 17-OHP ölçümleri dahil edilmelidir (12). Ultrasonografide polikistik over görülmesi, aile öyküsü olan veya kıllanmanın erken başlayıp şiddetli olduğu hirsutismus olguları, kısa boy ve çok yüksek testosteron değerleri gibi bulgular klinisyeni bir enzim defekti olasılığı için uyarmalıdır. Hafif klinikli olgularda tanının kesinleştirilememesi önemli bir eksiklik değildir; çünkü tedavisi hirsutismus tedavisi ile aynıdır. 17-OHP değerleri 200 ng/dl'den düşük olan yetişkin hirsutismuslu kadınlarda adrenal yönünden ileri tetkik gereksizdir (13).

Prenatal tanı: Gen mutasyonlarının neden olduğu monojenik otozomal resesif bir durum olup bugüne dek 50'den fazla mutasyon tipi tanımlanmıştır (14).

Prenatal tanı 3 şekilde mümkün olabilir:

1. Amniotik sıvıda artmış 17-OHP, 21-deoksikortizol ve androstenodion düzeyleri gösterilerek.

2. CVS veya amniosentez ile elde edilen hücrelerin HLA tiplendirmesi.

3. Amniotik sıvı veya CVS hücrelerinde moleküler genetik ile direkt DNA incelemesi. Son yıllardaki ilerlemeler bu yöntemi tercih edilen tanı yolu haline getirmiştir (15,16).

Önceki çocuklarında KAH olan 2 ailenin 4 gebeliğinde 10-14. hafta ultrasonografik incelemesinde ense cilt kalınlığı yüksek bulunmuştur (17). Bu nedenle 10-14. hafta ense cilt kalınlığı artışı nedenleri arasında KAH de eklenmelidir.

Prenatal tedavi: Prenatal tedavide anahtar nokta tedavinin erken başlatılmasıdır. Son adetten itibaren 8-9. haftada virilizasyon başlayacağından bu dönemden önce tedavinin başlatılması gerekir. Güncel uygulamada önceden KAH'li çocuk doğuran annelerin sonraki gebeliklerinde gebeliğin 8. haftasından önce prenatal tedaviye başlanmaktadır. Prenatal tedavi için 20 mikrogram/kg (0.7 mg/m²) toplam günlük dozda deksametazon 2-3 öğünde verilir (18). 10-12. haftalarda CVS veya 15. haftadan itibaren amniosentez ile alınan hücrelerin moleküler genetik incelemesinde etkilenmiş fetus durumunda tedaviye devam edilir, normal veya erkek fetus saptanan olgularda tedavi kesilir. Amnios hücrelerinde fetal karyotiplleme CVS'e göre daha güvenilirdir (18). Eğer moleküler genetik çalışma tanıda başarısız olursa veya yapılamazsa prenatal deksametazon uygulaması doğuma dek sürdürülmelidir. KAH

otosomal resesif geçişli olduğu için etkilenmemiş anne-babaların çocuklarından biri etkilenmiş, üçü etkilenmemiş doğar. Çocukların yarısının erkek olacağı hesaba katıldığında bu gebenin tedaviye gerçekten ihtiyacı olan fetus taşıma olasılığı 8'de 1'dir. Buna göre 8 fetustan 7'si gereksiz yere 4-10 hafta kadar deksametazona maruz kalmaktadır. Ancak bugün için daha pratik bir yaklaşım olmayıp arayışlar sürmektedir. Örneğin çok yeni bir yayında 6. gebelik haftasında anne kanında real-time PCR ile Y kromozomu bulunması ile erkek bebek tanısı konulduğu, böylece invazif CVS'den ve gereksiz bir deksametazon tedavisinden kaçınıldığı bildirilmiştir (19). Deksametazon alan gebede amnios sıvısı hormon değerlerine güvenilemeyeceği akılda tutulmalıdır.

Prenatal tedavinin sonuçları: Prenatal tanı ve tedavi hem 21-OH hem de 11beta-OH yetmezliğinde oldukça başarılı olup etkilenmiş dişi fetuslarda virilizasyonu önemli ölçüde azaltır (20,21). New ve ark.(22) prenatal tedavi verdikleri 25 etkilenmiş fetustan 11 tanesinin doğumda tamamen normal cinsel organlara sahip olduğunu, 11 tanesinde ise hafif virilizasyon bulunduğunu bildirdiler (22). Öte yandan başka bir seride prenatal tedaviye rağmen olguların üçte birinde klitoridektomi ve vajinoplasti gerektiği, psikoseksüel problem oranının da %71 olduğu bildirildi (23). Aynı prenatal tanı ve tedavi protokolü 11Beta-OH yetmezliği olgularında da başarıyla kullanılmıştır (24). Bazı olgularda prenatal tedaviye karşın düzeltici ameliyatlara gerektirecek genital anormalliklerin olması yetersiz doz, tedaviye geç başlama, hastanın tedaviye uyumsuzluğu (ilacı aksatması) yanısıra deksametazona doku yanıt değişkenliği gibi faktörlere bağlı olabilir. Özellikle tedaviye erken başlamak sadece dış genitalerin korunması açısından değil fetal beyinin yüksek androjene maruz kalması sonucu erkek cinsel kimliğe kaymanın önlenmesi açısından da çok önemlidir. Her şeye karşın birçok olgunun prenatal tedavi ile tamamen normal doğması ümit verici olup tedaviye erken başlanması ve ileri hasta uyumu ile sonuçların daha da iyileşeceği beklenebilir.

Prenatal tedavinin fetal etkileri: Fetal sonuçlar açısından anomali ve gecikmiş psikomotor gelişme bildirenler (25) yanısıra herhangi bir fizik veya psikolojik gelişim anormallığı gözlenmediğini bildirenler de vardır (26). Doğum ağırlığı, boy ve kafa çevresi kontrol grupları ile aynıdır (22).

Prenatal tedavinin maternal etkileri: Prenatal deksametazon tedavisinin en sık görülen maternal yan etkileri kilo alımı, ödem ve strialardır (15,22). Sinirlilik, glukoz intoleransı ve hipertansiyon gibi başka yan etkiler de bildirilmiştir (27). New ve ark.(22) 532 olguluk serilerinde hipertansiyon ve glukoz intoleransı yönünden kontrol grubu ile farklılık olmadığını bildirdiler. Prenatal tedavi sırasında aşırı kilo alımı, hipertansiyon, şeker intoleransı veya başka bir yan etki saptandığında acil değerlendirme yapılmalı ve ilacın dozu 2. ve 3. trimesterde düşürülmelidir.

Doğum sonrası tedavi: Klasik KAH'de kortizon tedavisi ömürboyudur. Genellikle prenatal dozdan daha düşük dozlara gereksinim olur. Aşırı tedavi Cushing sendromu ve büyüme geriliğine, yetersiz tedavi ise kısa boy, hirsutismus ve infertiliteye neden olur. Yetersiz tedaviye bağlı olmuş prekoks pubertenin tedavisinde GnRH-a kullanılabilir (4). Birçok hastanın boyu ya aşırı ya da yetersiz tedavinin delili olarak kısadır. Tedaviye antiandrojen ve aromataz inhibitörü ilave ederek hiperkortizolizmden kaçınmak ve büyüme üzerinde fazla seks steroid etkisini azaltmak için çalışmalar yapılmaktadır. Öte yandan Addison Hastalığı'nın tedavisi ve takibi KAH'den daha kolay olduğu için tuz kaybettiren 21-OH eksikliğinde bilateral adrenalectomi uygulaması önerilmektedir (15).

Klitoromegali gibi anatomik anormalliklerin cerrahi tedavisi hayatın ilk birkaç yılında yapılmalı; işlem sırasında glans ve sinirleri korunmalıdır. Vaginal düzeltme operasyonları gerekli ise puberteden sonraya bırakılmalıdır. Tedavinin ihmal edilmesi ve vajinanın cerrahi düzeltilmesindeki hatalar nedeniyle ciddi doğurganlık ve cinsellik problemleri yaşanmaktadır (28).

KAH olgularındaki infertilitenin 2 önemli nedeni vardır. Birincisi inutero dönemde beyinin yüksek androjene maruz kalması sonucu defeminizasyon ve annelik güdüsünün kaybolmasıdır. Diğeri ise yine yüksek androjenle bağlantılı polikistik overlerdir. Uygun tedavi ile fertilitate başarısı yüksektir. Ciddi tuz kaybettiren KAH olgularında toplam fertilitate oranı %60 olarak bildirilmiştir (29). Eğer gebelik oluşursa idame steroid dozunun değiştirilmesi gerekmez. Bu dozlarda teratojenik etki bildirilmemiştir. Stres nedeniyle ilave steroide ihtiyaç olabilir. Ancak pratikte cerrahi girişim ve doğum gibi major stres durumları dışında ilave ilaç verilmez.

Geç Başlayan KAH'de Tedavi: Tedaviden beklentimiz düzenli adet döngüsünün ve fertilitenin tesisi, akne azalma ve hirsutismusta gerilemedir. Esasen birçok olgu asemptomatiktir ve tedavi gerektirmez. Uzun süre tanı konulamamış GBKAH olgularında bile uygun tedavi ile normal fertilitate mümkündür (10,30).

Tedavide seçilecek ilaçlar hidrokortizon (10-20mg/gün), 3-florohidrokortizon (100 mg/gün), deksametazon (0.25-0.50mg/gün) ve prednizon (2.5-10mg/gün)'dur (4,31). Akşam alınacak 0.25-0.50 mg deksametazon genellikle yeterlidir. Tedavi ile serum testosteron ve 17-OHP değerleri normale döner ve fertilitate sağlanır (32,33). GBKAH tanısı almış infertil olgularda tek başına glukokortikoid veya birlikte klomifen sitrat ile elde edilen gebelik oranı %91 olarak bildirilmiştir (34). Sabah serum kortizolü 2 mikrogram/dl'nin üstünde ise aşırı baskılama yoktur (35). Tedavinin monitorizasyonunda serumda 17-OHP, androstenedion, testosteron ve renin seviyeleri sabah 8 civarında ölçülmelidir. Bu tedavi ve takip protokolü tüm enzim eksiklikleri için geçerlidir. Son zamanlarda GBKAH olgularının tedavisinde siproteron asetat alınmış deksametazon tedavisinin yerini almaya başlamışsa da gebelik isteyen olgularda deksametazon değerini hala korumaktadır (12). Tedavi edilmemiş GBKAH'li olguların gebeliklerinde virilize kız fetus olasılığı düşük olduğundan prenatal tanı ve tedavinin gerekliliği tartışmalıdır (12).

SONUÇ

Kronik anovulasyonun infertilite, menstruel düzensizlik, hirsutismus, akne, endometrium (ve muhtemelen meme) kanseri ve kalp-damar hastalıkları riskinde artış ile birlikte olduğu bilinmektedir. Bu nedenle nedeni ne olursa olsun anovulasyonun tedavi edilmesi şarttır. Buradan yola çıkarak özellikle gelişme geriliği, menstrüel düzensizlik ve hirsutismus ile seyreden olgularda adrenal bir patolojinin de akılda tutulması ve araştırılması önem taşımaktadır. Öte yandan klasik tip KAH olgularının önemli bir kısmı pratikte gözden kaçmaktadır. Şüpheli yenidoğan ölümü öyküsü olan veya KAH'li bebek sahibi olgular yakın takibe alınmalı, sonraki gebeliklerinde birkaç haftalık gereksiz deksametazon verilmesi riski göze alınarak 8. haftadan önce (genetik tanı beklenmeden) prenatal tedavi başlatılmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- Gonzalez F, Hatala DA, Speroff L. Adrenal and ovarian steroid hormone responses to gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in polycystic ovary syndrome. Am J Obstet Gynecol 1991;163:535-45.
- 2- Lobo RA, Kletsy OA, Kaptein EM, Goebelsmann U. Prolactin modulation of dehydroepiandrosterone sulfate secretion. Am J Obstet Gynecol 1980;138:632-6.
- 3- Schiebinger RJ, Chrousos GP, Cutler GB Jr, Loriaux DL. The effect of serum prolactin on plasma adrenal androgens and the production and metabolic clearance rate of dehydroepiandrosterone sulfate in normal and hyperprolactinemic subjects. J Clin Endocrinol Metab 1986;62:202-9.
- 4- Speroff L, Glass RH, Kase NG. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 6th ed. chapter 9. Baltimore: Lippincott, WilliamsWilkins, 1999.
- 5- Eldar-Geva T, Hurwitz A, Vecsei P, Palti Z, Milwidsky A, Rösler A. Secondary biosynthetic defects in women with late-onset congenital adrenal hyperplasia. New Engl J Med 1990;323:855-63.
- 6- Brodie BL, Wentz AC. Late onset congenital adrenal hyperplasia: a gynecologist's perspective. In: Wallach EE, Kempers RD, editors. Modern trends in infertility and conception control. Volume 4, Chapter 9. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1988:135-48.
- 7- Lobo RA. Androgen excess and the infertile woman. Obstet Gynecol Clin North Am 1987;14:955-77.

- 8- Chua CH, Szabo P, Vitek A, Grzeschik KH, John M, White PC. Cloning of cDNA encoding steroid 11 beta-hydroxylase (P450c11). *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:7193-7.
- 9- Speiser PW, Dupont B, Rubenstein P, Piazza A, Kastelan A, New MI. High frequency of non-classical steroid 21-hydroxylase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985;37:650.
- 10- Bates GW, French GM, Humphries BB, Blackhurst DW. Outcome of corticotropin stimulation in women with androgen excess and ovulatory dysfunction. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:308-12.
- 11- Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. 6th ed. chapter 13. Baltimore: Lippincott, WilliamsWilkins, 1999.
- 12- Dewailly D. Nonclassic 21-hydroxylase deficiency. *Semin Reprod Med* 2002; 20: 243-248.
- 13- Dupont B, Oberfield SE, Smithwick EM, Lee TD, Levine LS. Close genetic linkage between HLA and congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency). *Lancet* 1977;2:1309-12.
- 14- Hughes I. Congenital adrenal hyperplasia: phenotype and genotype. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15 (suppl 5): 1329-1340.
- 15- Section on Endocrinology and Committee on Genetics. American Academy of Pediatrics: Technical Report: Congenital adrenal hyperplasia. *Pediatrics* 2000; 106: 1511-1518.
- 16- Speiser PW, White PC, Dupont J, Zhu D, Mercado A, New MI. Molecular genetic prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency by allele-specific hybridization. *Recent Prog Horm Res* 1994; 49: 367-371.
- 17- Masturzo B, Hyett JA, Kalache KD, Rumsby G, Jauniaux E, Rodeck CH. Increased nuchal translucency as a prenatal manifestation of congenital adrenal hyperplasia. *Prenat Diagn* 2001; 21: 314-316.
- 18- Brook CGD. Antenatal treatment of a mother bearing a fetus with congenital adrenal hyperplasia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 82: 176-181.
- 19- Bartha JL, Finning K, Soothill PW. Fetal sex determination from maternal blood at 6 weeks of gestation when at risk for 21-hydroxylase deficiency. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 1135-1136.
- 20- New MI. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia. The United States experience. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 1-13.
- 21- Lajic S, Wedell A, Bui TH, Ritzen EM, Holst M. Long-term somatic follow-up of prenatally treated children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3872-3880.
- 22- New MI, Carlson A, Obeid J et al. Extensive personal experience: Prenatal diagnosis for congenital adrenal hyperplasia in 532 pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5651-5657.
- 23- Riepe FG, Krone N, Viemann M, Partsch CJ, Sippell WG. Management of congenital adrenal hyperplasia: results of the ESPE questionnaire. *Horm Res* 2002; 58: 196-205.
- 24- Cerame BI, Newfield RS, Pascoe L et al. Prenatal diagnosis and treatment of 11Beta-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia resulting in normal female genitalia. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3129-3134.
- 25- Johnson A. Randomised controlled trials in perinatal medicine. 3. Identifying and measuring endpoints in randomised controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 768-771.
- 26- Trautman PD, Meyer-Bahlburg HFL, Postelnek J, New MI. The effects of early prenatal dexamethasone on the cognitive and behavioral development of young children. *Psychoneuroendocrinology* 1995; 20: 339-449.
- 27- Pang S, Clark AT, Freeman LC, Dolan LM, Immken L, Mueller OT, Stiff D, Shulman DI. Maternal side effects of prenatal dexamethasone therapy for fetal congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:249-53.
- 28- Mulaikal RM, Migeon CJ, Rock JA. Fertility rates in female patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *New Engl J Med* 1987;316:178-82.
- 29- Premawardhana LDKE, Hughes IA, Read GF et al. Longer term outcome in females with congenital adrenal hyperplasia: the Cardiff experience. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 46: 327-332.
- 30- Winter JSD, Couch RM. Modern medical therapy of congenital adrenal hyperplasia: a decade of experience. *Ann N Y Acad Sci* 1985;458:165-73.
- 31- Sarris S, Swyer GIM, Ward RHT, Lawrence DM, McGarrigle HH, Little V. The treatment of mild adrenal hyperplasia and associated infertility with prednisone. *Br J Obstet Gynaecol* 1978;85:251-3.
- 32- Blankstein J, Faiman C, Reyes FI, Schroeder ML, Winter JSD. Adult-onset familial adrenal 21-hydroxylase deficiency. *Am J Med* 1980;68:441-8.
- 33- Birnbaum MD, Rose LI. The partial adrenocortical hydroxylase deficiency syndrome in infertile women. *Fertil Steril* 1979;32:536-41.
- 34- Raj SG, Thompson IE, Berger MJ, Taymor ML. Clinical aspects of the polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1977;49:552-6.
- 35- Boyers SP, Buster JE, Marshall JR. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical function during long-term low-dose dexamethasone therapy in hyperandrogenized women. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142:330-9.

ÇOK AŞIRI DOĞURGANLIK: İLGİLİ SOSYODEMOGRAFIK FAKTÖRLER VE GEBELİK SONUÇLARI

Extremly High Parity: Relevant Sociodemographic Factors and Obstetric Outcome

Dr. Sebahat Atar Gürel, Dr. Hulusi Gürel, Dr. Mansur Kamacı

Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Tıp Fakültesi
Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi

ÖZET

Amaç: Çok aşırı doğurgan gebelerde sosyodemografik faktörler ile gebelik, doğum ve fetus ile ilgili sonuçları araştırmak.
Materyal ve Metod: Paritesi on ve üstünde olan 29 çok aşırı doğurgan gebeden elde edilen sosyodemografik, gebelik, doğum ve fetus ile ilgili veriler doğum sayısı 1-4 arasında olan kontrol grubu (58 olgu) ile karşılaştırıldı.
Bulgular: Çok aşırı doğurgan gebelerde anne yaşı, evlilik süresi, eğitimsizlik, yetersiz doğum öncesi bakım alma, gebelik komplikasyonu, erken doğum yapma, düşük doğum ağırlıklı infant doğurma, preeklampsi/eklampsi sıklığı kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu. Ortalama doğum ağırlığı 2467 1405 gram ile kontrol grubundan (3208 792 gram, p 0.005) anlamlı olarak düşük iken ölü doğum sıklığının %41.4 ile kontrol grubundan (%1.7, p 0.0001) anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı.
Sonuçlar: Çok aşırı doğurganlığa sıklıkla ileri anne yaşı, cahillik ve yetersiz doğum öncesi bakım eşlik etmekte olup anne ve fetusu ilgilendiren ciddi olumsuz sonuçlar ile birlikte. Bu olumsuz sonuçları önlemek için özellikle eğitimsiz ve yaşlı kadınlarda aşırı doğurganlık önlenmelidir. Bu amaçla, fertilitatesini tamamlayan, aşırı doğurgan kadınlarda tüp ligasyonu gibi kalıcı veya uzun etki süreli hormonal aile planlaması yöntemlerinin kullanımı yaygınlaştırılmalıdır. Özellikle yüksek riskli gebelere çok iyi doğum öncesi bakım verilmeli ve uzun vadeli çözüm olarak kadınların eğitim düzeyi yükseltilmelidir.
Anahtar kelimeler: Çok aşırı doğurganlık, Gebelik komplikasyonu, Fetal sonuç

ABSTRACT

Objective: To investigate sociodemographic, obstetric features, and fetal outcome in grandgrandmultiparas (GGM).
Materials and Methods: The sociodemographic and obstetric data of 29 grandgrandmultiparas (parity 10) were compared to controls (parity: 1 to 4).
Results: In grandgrandmultiparity (GGM) group, maternal age, marriage period, pregnancy complications, prematurity, low-birth-weight, preeclampsia/eclampsia, illiteracy and poor antenatal care were found significantly higher than controls. Mean fetal weight was lower in GGM group (2467 1405 versus 3208 792 gram, p 0.005). The stillbirth rate was found significantly higher in GGM group than controls (41.4% versus 1.7%, p<0.0001).
Conclusions: Grandgrandmultiparity was associated with advanced maternal age, illiteracy and poor antenatal care, and had adverse effect on maternal and fetal outcome. To prevent such negative results, sterilization techniques and long acting hormonal contraceptives should be used effectively in grandmultiparas do not want another pregnancy. Sufficient antenatal care should be given especially in high risk pregnancies and for long term solution, the educational level of women should be improved.
Key words: Grandgrandmultiparity, Pregnancy complication, Fetal outcome

GİRİŞ

Yüksek paritenin anne ve bebek açısından çeşitli risklerde artış ile birlikte olduğu bilinmekte olup bunların başlıcaları anne ölümü (1-3), dekolman plasenta (4), ölü doğum yapma (5), yüksek perinatal mortalite (6,7), gebelik diyabeti (8-10), gebeliğin hipertansif hastalıkları (11), fetal makrozomi (9, 12-13), uterus rüptürü (14), doğum sonu kanama (15), düşük 5. dakika APGAR skoru (15) ve yüksek sezaryen oranıdır (16). Bu risklerin yanısıra fetal anomali, düşük doğum ağırlığı, erken doğum ve malprezentasyon görülme sıklığının da attığı bilinmektedir (17-21).

Çeşitli çalışmalarda yüksek paritenin yol açtığı risk artışının aşırı doğurganlığa eşlik eden ileri anne yaşı, düşük sosyoekonomik düzey ve kötü doğum öncesi bakım ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (10,22). Bu çalışmaların yanı sıra iyi bir doğum öncesi bakım ile aşırı doğurganlığın anne ve fetus açısından risk oluşturmayacağını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (9, 10, 13, 23-25).

Literatürde çok aşırı doğurgan gebelerde anne ve fetus ile ilgili sonuçları araştıran az sayıda çalışma bulunup bu

çalışmada çok aşırı doğurgan gebelerin sosyodemografik özellikleri ile gebelik, doğum ve fetus ile ilgili sonuçlarının incelenmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde Kasım 1994 ile Aralık 1997 tarihleri arasında toplam 997 vajinal ve abdominal doğum gerçekleştirildi. Doğum sayısı, bu olgulardan 29'unda (%2.9) 10 ve üstünde, 156'sında (%15.6) ise 5-9 arasındaydı. Kontrol grubu ile çok aşırı doğurgan gebe grubunun yaş ortalaması arasında büyük bir farkın bulunması istenilmediğinden kontrol grubu, otuz yaşın üstünde ve doğum sayısı 1-4 arasında olan gebelerden rastgele seçilerek oluşturuldu. Her bir trimesterde en az bir gebelik kontrolünün bulunmaması yetersiz doğum öncesi bakım olarak kabul edildi.

İstatistiksel analizler SPSS paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Sayısal değerlerin incelenmesinde "student t" veya "Mann Whitney U" testi, kategorik verilerde ise ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel değerlendirmede p0.05 olması anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma ve kontrol gruplarının sosyodemografik faktörlerine bakıldığında çok aşırı doğurgan gebelerin daha yaşlı, eğitim düzeyi düşük ve evlilik süresinin uzun olduğu gözlemlendi (Tablo 1). Çalışma ve kontrol grupları arasında belirgin bir yaş farkının olmasından kaçınmak için kontrol grubuna yaşı 30'un üstünde olan gebeler rastgele alındı. Buna rağmen çok aşırı doğurgan gebelerde ortalama yaş 39.6 ± 4.6 olup kontrol grubundan (33.2 ± 2.8) anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.0001$). Kontrol grubunda ortalama 9.3 yıl olan evlilik süresinin çok aşırı doğurgan gebelerde 24.7 yıla çıktığı gözlemlendi. Her iki grubun yaş ortalamaları arasında ortalama 5 yıl fark olmasına karşılık evlilik sürelerinin ortalamaları arasında bunun üç katı olan 15 yıllık fark bulunmaktaydı. Çalışmanın en çarpıcı sonuçlarından birisi grupların eğitimsizlik oranları arasındaki fark olup kontrol grubundaki kadınların %19'u eğitimsiz iken çok aşırı doğurgan

gebelerin yaklaşık tamamının (%93.1) eğitimsiz olduğu gözlemlendi ($p < 0.0001$).

Gebelik ile ilgili özelliklere bakıldığında ortalama doğum sayısı çok aşırı doğurgan gebelerde yaklaşık 3 misli fazla (2.8'e karşılık 11.6, $p < 0.0001$) olmasına karşılık düşük sayısı gruplar arasında bir farklılık göstermedi (Tablo 1). Gebelik komplikasyonu sıklığı %86.2 ile çok aşırı doğurgan gebelerde kontrol grubundan (%39.7, $p < 0.0001$) anlamlı olarak yüksek bulundu. Çalışmanın diğer çarpıcı sonuçlarından birisi doğum öncesi bakım alma ile ilgili olup kontrol grubunda her bir trimesterde en az bir muayene varlığı olarak tanımladığımız yeterli doğum öncesi bakım almayanların oranı %15.5 iken çok aşırı doğurgan gebelerin yaklaşık tamamında (%93.1) yeterli doğum öncesi bakımın bulunmadığı gözlemlendi (Tablo 1).

Tablo 1. Sosyodemografik faktörler, gebelik ve doğum ile ilgili özelliklerin dağılımı.

	Kontrol Grubu (Sayı:58)	Çok Aşırı Doğurgan Gebe Grubu (Sayı: 29)	P
Sosyodemografik özellikler			
Yaş	33.2 ± 2.8	39.6 ± 4.6	<0.0001
Evlilik süresi (yıl)	9.3 ± 4.8	24.7 ± 6.0	<0.0001
Eğitimsizlik	11 (% 19)	27 (% 93.1)	<0.0001
Gebelik ile ilgili özellikler			
Gebelik sayısı	3.6 ± 1.5	12.3 ± 1.5	<0.0001
Doğum sayısı	2.8 ± 1.0	11.6 ± 1.4	<0.0001
Düşük sayısı	0.7 ± 1.0	0.8 ± 1.1	AD
Gebelik komplikasyonu	23 (% 39.7)	25 (% 86.2)	<0.0001
Yetersiz doğum öncesi bakım	9 (% 15.5)	27 (% 93.1)	<0.0001
Doğum ile ilgili özellikler			
Sezaryen	17 (% 29.3)	12 (% 41.4)	AD
Eylem komplikasyonu	5 (% 8.6)	4 (% 13.8)	AD
Doğum sonu kanama	1 (% 1.7)	1 (% 3.4)	AD
Eylem indüksiyonu	9 (% 15.5)	10 (% 34.5)	<0.05

Sonuçlar ortalama standart sapma veya yüzde (%) olarak verildi.

AD: Anlamlı Değil

Doğum ile ilgili özellikler incelendiğinde sadece eylem indüksiyonu gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdi (Tablo 1). Çok aşırı doğurgan gebelerde eylem indüksiyonu sıklığı %34.5 ile kontrol grubundan (%15.5, $p<0.05$) anlamlı olarak yüksek bulundu. Sezaryen ile doğum yapma sıklığı çok aşırı doğurgan gebelerde daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel açıdan anlamlılık sınırına erişmedi (Tablo 1).

Gebelik komplikasyonları Tablo 2'de verilmiş olup ölü doğum yapma ve preeklampsi/eklampsi sıklığı çok aşırı doğurgan gebelerde kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu. Kontrol grubunda sadece bir ölü doğum olgusu varken (%1.7) çok aşırı doğurgan gebelerin %41.4'ü ölü doğum yaptı ($p<0.0001$). Kontrol grubunda %6.9 olan preeklampsi/eklampsi sıklığı çok aşırı doğurgan gebe grubunda %41.4 bulundu ($p<0.0001$). Diğer gebelik komplikasyonlarından plasenta previa/dekolman plasenta sıklığı çok aşırı doğurgan gebe grubunda daha yüksek oranda gözlenmekle birlikte (%1.7'ye karşılık %17.2) olgu sayısının düşük olması nedeniyle ölü doğum ve preeklampsi/eklampsi dışındaki gebelik komplikasyonları için istatistiksel değerlendirme yapılmadı.

Fetal sonuçlar Tablo 3'de verilmiş olup erken doğum ve düşük doğum ağırlığı sıklığı çok aşırı doğurgan gebelerde, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha fazla bulundu. Kontrol grubunda erken doğum sıklığı % 17.2 iken çok aşırı doğurgan gebelerde % 65.5'e çıktı ($p<0.0001$). Çok aşırı doğurgan gebelerde doğumun gerçekleştiği gebelik haftası ortalama 33.7 ± 4.7 iken kontrol grubunda 38.3 ± 2.3 bulundu ($p<0.0001$). Ortalama doğum ağırlığı çok aşırı doğurgan gebe grubunda 2467 ± 1405 olup kontrol grubundan (3208 ± 792) anlamlı olarak düşüktü ($p<0.005$). Ölü doğumlar dahil iken yapılan değerlendirmede çok aşırı doğurgan gebe grubunda 1. ve 5. dakika APGAR skoru kontrol grubundan anlamlı olarak düşük bulundu. Ölü doğumlar çıkarıldıktan sonra yapılan değerlendirmede, çok aşırı doğurgan gebe grubunda 5. dakika APGAR skorunun anlamlı düşüklüğü devam etti. (Tablo 3).

TARTIŞMA

Aşırı doğurganlığın gebelik ve doğum açısından risk faktörü olup olmadığı halen tartışmalıdır. Çeşitli çalışmalarda yüksek paritenin fetal prezentasyon anomalileri, dekolman plasenta, ölü doğum, disfonksiyonel doğum eylemi ve postpartum kanama gibi komplikasyonların görülme sıklığında artış ile birlikte olduğu bildirilmiştir (17-22). Ancak bu olgularda iyi bir doğum öncesi bakım ile olumsuz sonuçların önleneceğini bildirenler çalışmalar da bulunmaktadır (10, 25,26).

Çalışmamızda sosyodemografik özelliklere bakıldığında çok aşırı doğurgan gebelerin eğitim düzeyinin daha düşük, evlilik süresinin daha uzun ve daha yaşlı oldukları gözlemlendi. Gebeliğin hipertansif hastalıkları, gebelik diyabeti gibi bazı gebelik komplikasyonlarının görülme sıklığının ileri anne yaşı ile artması nedeniyle çalışma ve kontrol grupları arasında fazla yaş farkının olmasını istemedik. Bu nedenle kontrol grubu, otuz yaşın üstündeki gebeler arasından rastgele seçilerek oluşturuldu. Buna rağmen çok aşırı doğurgan gebe yaş

Tablo 2. Gebelik komplikasyonlarının dağılımı

	Kontrol Grubu (Sayı: 58)	Çok Aşırı Doğurgan Gebe Grubu (Sayı: 29)
Ölü doğum	1 (1.7)	12 (41.4) ^b
Preeklampsi / Eklampsi	4 (6.9)	12 (41.4) ^b
Membranların erken açılması	6 (10.3)	3 (10.3)
Erken doğum eylemi	4 (6.9)	3 (10.3)
Doğum öncesi gelişme geriliği	5 (8.6)	2 (6.9)
Plasenta previa/Dekolman plasenta	1 (1.7)	5 (17.2)
Diğerleri ^a	5 (8.6)	4 (13.8)

Sonuçlar yüzde (%) olarak verilmiştir.

^a Kansızlık, şeker hastalığı, piyelonefrit, polihidramnios

^b $p<0.0001$, Sayının az olması nedeniyle istatistiksel değerlendirme diğerleri için yapılmadı.

ortalaması ile kontrol grubu yaş ortalaması arasında ortalama 5 yıllık bir farkın olduğu gözlemlendi. Literatürde de aşırı doğurganlığın ileri anne yaşı ile birlikte olduğu bildirilmiştir (13). Çalışma ve kontrol gruplarının yaş ortalaması arasında beş yıllık farkın bulunmasına karşılık evlilik süresinin ortalaması çok aşırı doğurgan gebelerde kontrol grubunun ortalamasından 15 yıl daha uzun bulundu. Bu sonuç çok aşırı doğurgan gebelerin ortalama 10 yıl daha erken evlendiğini göstermektedir. Erken yaşta evlenme kadının evlilikte geçen doğurgan dönemini uzatmanın yanı sıra genç kızın eğitimine devam etme şansını da engellemektedir. Düşük eğitim düzeyine genellikle düşük sosyoekonomik düzey eşlik etmekte, bu durum kadın statüsünün düşmesi ile sonuçlanmaktadır. Tüm bu faktörler kadının kendi doğurganlığını kontrol etmesini önlemekte ve kadın istemesi dahi çok sayıda doğum yapmak durumunda kalmaktadır. Bu kısır döngüyü çalışmanın eğitim ile ilgili sonuçları bariz olarak desteklemekte olup kontrol grubunda %19 olan eğitimsizlik oranı çok aşırı doğurgan gebe grubunda %93.1 bulunmuştur ($p<0.0001$).

Yüksek paritenin genellikle ileri anne yaşı, düşük sosyoekonomik düzey ve kötü doğum öncesi bakım ile birlikte olduğu bilinmekte (20,27,28) olup daha önce gerçekleştirdiğimiz kendi çalışmamızda da bunu gösterdik (29). Çok aşırı doğurgan gebelerin daha yaşlı ve eğitimsiz olmalarının yanısıra doğum öncesi bakım alma sıklığının da ileri derecede düşük olduğu gözlemlendi. Kontrol grubunda %15.5 olan yetersiz doğum öncesi bakım alma sıklığı çok aşırı doğurgan gebelerde %93.1 bulundu. Bu sonuçlar ile çok aşırı doğurgan gebelerin tamamına yakınının eğitimsiz, yeterli doğum öncesi bakım almayan yaşlı gebeler olduğunu söyleyebiliriz.

Tablo 3. Çok aşırı doğurgan gebe grubu ile kontrol grubunda fetal sonuçların dağılımı.

	Kontrol (Sayı: 58)	Çok Aşırı Doğurgan Gebe Grubu (Sayı: 29)	p
Erken doğum (<37 hafta)	10 (% 17.2)	19 (% 65.5)	<0.0001
Düşük doğum ağırlığı (<2500gram)	10 (% 17.2)	18 (% 66.7)	<0.0001
Makrozomi (>4000gr)	8 (% 13.8)	5 (% 17.2)	AD
Fetal cinsiyet (erkek)	30 (% 51.7)	12 (% 41.4)	AD
Anomalili doğum yapma	3 (% 5.2)	1 (% 3.4)	AD
Doğumda gebelik haftası ^a	38.3 ± 2.3	33.7 ± 4.7	<0.0001
Doğum ağırlığı (gr.) ^a	3208 ± 792	2467 ± 1405	<0.005
1. dakika APGAR ^a	7.6 ± 2.1	4.1 ± 3.9	<0.0001
1. dakika APGAR ^{a,b}	7.7 ± 1.8	7.1 ± 2.2	AD
5. dakika APGAR ^a	9.3 ± 1.9	5.1 ± 4.6	<0.0001
5. dakika APGAR ^{a,b}	9.4 ± 1.4	8.9 ± 1.4	<0.05

Sonuçlar ortalama standart sapma veya yüzde olarak verilmiştir.

^a Mann Whitney-U test

^b Ölü doğumlar hariç tutulduktan sonra

AD: Anlamlı Değil

Bu nedenle daha sonra tartışılacak olan gebelik, doğum ve fetus ile ilgili olumsuz sonuçlardan sadece aşırı doğurganlığın sorumlu olduğunu iddia etmek mümkün olmadığı gibi çalışmanın esas konusu da bu değildir. Burada amaçlanan çok aşırı doğurganlık ile bu sorunlar arasındaki ilişkiye dikkat çekmek olup sorunların ortaya çıkmasında çok aşırı doğurganlığın yanı sıra ileri anne yaşı, eğitimsizlik, yeterli doğum öncesi bakım almama gibi faktörlerin de etkili olduğu bir gerçektir.

Çok aşırı doğurgan gebelerde gebelik ve doğum sayısının kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olmasına karşılık düşük sıklığının kontrol grubu ile bir farklılık göstermediği saptandı (Tablo 1). Burada düşük grubuna isteyerek yaptırılan düşükler ve kendiliğinden olan düşükler bir ayırım yapılmaksızın dahil edilmiş olup düşük sıklığının iki grupta benzer olması çok aşırı doğurgan gebelerin isteyerek düşük yaptırmayı bir aile planlaması yöntemi olarak kullanmadığını göstermektedir. Dolayısı ile çok aşırı doğurgan gebe grubunda yüksek parite ya ailelerin istekleri doğrultusunda

gerçekleşmekte veya gebelik oluştuktan sonra aile bu durumu kabullenmektedir.

İyi bir doğum öncesi bakım ile çok aşırı doğurgan gebeliğin bir risk faktörü olmayacağını bildiren çalışmaların bulunmasına rağmen genellikle yayınlar çok aşırı doğurgan gebelerde gebelik, doğum, ve fetus ile ilgili risklerin arttığı şeklindedir. Özellikle çok aşırı doğurganlığa eğitimsizlik, yetersiz doğum öncesi bakım, ileri anne yaşı gibi faktörler eşlik ettiğinde çok aşırı doğurganlığın ciddi bir risk faktörü haline gelmesi kaçınılmaz görünmektedir. Çalışmamızda da gebelik komplikasyonları çok aşırı doğurgan gebe grubunda yaklaşık iki misli daha yüksek olup kontrol grubundan anlamlı olarak daha fazla olduğu gözlemlendi (%39.7'ye karşılık %86.2, p<0.0001). Çok aşırı doğurgan gebe grubunda gözlenen en önemli gebelik komplikasyonu preeklampsi/eklampsi sıklığında artış ve bunun doğal sonucu olan ölü doğum sıklığında artıştır. Kontrol grubunda %6.9 olan preeklampsi/eklampsi sıklığı çok aşırı doğurgan gebe grubunda %41.4'e çıktı. Kontrol grubunda sadece bir ölü doğum gözlenirken (%1.7) çok aşırı doğurgan gebe grubunda 12 ölü doğum (%41.4) olgusu bulunmaktaydı.

Çok aşırı doğurgan gebe grubunda gözlenen 12 ölü doğum olgusundan 8'inde neden preeklampsi/eklampsi veya dekolman plasenta varlığıydı. Çok aşırı doğurgan gebelerde ileri yaşta bulunma sıklığının artmış olması, doğal olarak gebeliğin yüksek tansiyon ile seyreden hastalıklarının sıklığında artışa neden olmaktadır (11,13,30). Ölü doğum sıklığının da çok aşırı doğurgan gebelerde attığı bildirilmiştir (5). Kliniğimizdeki perinatal ölüm olgularını değerlendirdiğimiz bir çalışmada kontrol grubunda aşırı doğurgan gebe sıklığı %13.3 iken ölü doğum yapan grupta %45.1'e, yenidoğan ölümü ile sonuçlanan grupta ise %26.9'a çıktığı gösterilmiştir (6). Plasenta previa ve dekolman plasenta da çok aşırı doğurgan gebelerde izlenen diğer önemli gebeliğe ilişkin risk faktörleri olup kontrol grubunda %1.7 olan sıklığı çalışma grubunda %17.2 bulunmuş, ancak sayıların küçük olması nedeniyle istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır. Çalışmamızda çok aşırı doğurgan gebelerde izlenen yüksek ölü doğum oranından sorumlu en önemli gebelik komplikasyonları gebeliğin hipertansif hastalıkları ve etyopatogenezi olarak bununla yakın ilişkili olan plasental patolojilerin görülme sıklığının artmış olmasıdır. Literatürde de preterm dekolman plasenta için risk faktörlerinden birisinin de aşırı doğurganlık olduğu bildirilmiştir (4).

Aşırı doğurgan gebelerde sezaryen sıklığının arttığını bildiren çalışmanın (16) yanı sıra azaldığı da (23) bildirilmiştir. Çalışma grubumuzda sezaryen sıklığı daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel anlamlılık sınırına erişmedi. Doğum ile ilgili özelliklerde sadece eylem indüksiyonu gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdi. Çok aşırı doğurgan gebelerde indüksiyon sıklığı %34.5 ile kontrol grubundan yaklaşık iki misli fazla olup bu sonuç preeklampsi/eklampsi nedeniyle doğum eyleminin indüklenmesi ile ilişkilidir. Literatürde de aşırı doğurgan gebelerde eylem indüksiyon sıklığının arttığı bildirilmiş (19,31) olup aşırı doğurgan gebelerde eylem indüksiyonu ve sezaryen sıklığının artmış olması gebelik komplikasyon sıklığının bu gebelerde artmış olması ile ilişkilidir.

Literatürde makrozomi sıklığının aşırı doğurgan gebelerde arttığı bildirilmiş olup (9, 13) bu durum özellikle aşırı doğurgan yaşlı gebelerde gözlenen diabetes sıklığında artış (9,10,13) ile ilişkili olabilir. Çalışmamızda çok aşırı doğurganlığa ileri anne yaşının eşlik etmesine rağmen, gebelik diabeti ve makrozomi sıklığının gruplar arasında anlamlı farklılık göstermediği izlendi. Buna karşılık kontrol grubu ile karşılaştırıldığında doğumun gerçekleştiği gebelik haftası ve doğum ağırlığı çok aşırı doğurgan gebe grubunda anlamlı olarak daha düşük bulundu. Bu sonuçların, çok aşırı doğurgan gebe grubunda preeklampsi/eklampsi görülme sıklığının artmış olması nedeniyle erken doğum eyleminin indüklenmesi ve intrauterin gelişme geriliği görülme sıklığının artmış olması ile ilişkili olduğu düşünüldü. Gebelik komplikasyonlarının anlamlı olarak yüksek olması 5. dakika APGAR skorunun çok aşırı doğurgan gebe grubunda anlamlı olarak düşük olması ile sonuçlanmış olup bu sonuç da literatür ile uyumludur (15).

Sonuç olarak incelediğimiz çok aşırı doğurgan gebe grubunda başta ölü doğum yapma, preeklampsi/eklampsi, plasental patolojilerin görülme sıklığı anlamlı olarak artmış olup bu durum düşük doğum ağırlığı, erken doğum, düşük 5. dakika APGAR skoru gibi ciddi fetal sonuçlara yol açmıştır. Çok aşırı doğurganlığa düşük eğitim düzeyi, ileri anne yaşı ve yetersiz doğum öncesi bakımın yüksek oranlarda eşlik etmesi nedeniyle bu sonuçların ortaya çıkmasında çok aşırı doğurganlığın yanısıra sözü geçen sosyodemografik risk faktörlerinin de büyük katkısı bulunmaktadır. Bu nedenle özellikle yaşlı, eğitimsiz kadınlarda aşırı doğurganlığın tercihen kalıcı aile planlaması yöntemleri ile önlenmesi ve aşırı doğurgan gebelere çok iyi doğum öncesi bakım verilmesi anne ve fetusa ilişkin yüksek risklerin azaltılmasında en önemli hususları oluşturmaktadır. Uzun vadede ise kadının eğitim düzeyi ve bunun sonucunda sosyoekonomik düzeyi ve statüsünün de yükseltilmesi büyük önem taşımaktadır. Bunun için ülke genelinde tüm genç kızlarımıza zorunlu 8 yıllık eğitimin verilebilmesi için her türlü önlem alınmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- Gürel H, Atar Gürel S, Zeteroğlu Ş: Maternal mortality in Van. Eastern Journal of Medicine 1997; 2: 97-100.
- 2- Okonta PI, Okali UK, Otoide VO, Twomey D: Exploring the causes of and risk factors for maternal deaths in a rural Nigerian referral hospital. J Obstet Gynaecol 2002; 22: 626-629.
- 3- Unuigbo JA, Orhue AA, Oronsaye AU: Maternal mortality at the University of Benin Teaching Hospital Benin City, Nigeria. Trop J Obstet Gynaecol 1988; 1: 13-18.
- 4- Sheiner E, Shoham-Vardi I, Hadar A, Hallak M, Hackmon R, Mazar M: Incidence, obstetric risk factors and pregnancy outcome of preterm placental abruption: a retrospective analysis. J Matern Fetal Neonatal Med 2002; 11: 34-39.
- 5- Ilesanmi OA, Sobowale OA, Marinho OA: Outcome of 441 breech singleton deliveries at the Catholic Hospital, Oluyoro Ibadan. Afr J Med Sci 1996; 25: 41-46.
- 6- Gürel H, Atar Gürel S, Kamacı M: Kliniğimizdeki perinatal ölüm olgularının değerlendirilmesi. T Klin Jinekoloj Obst 1998; 8: 69-73.
- 7- Ibrahim SA, Babiker AG, Amin IK, Omer MI, Rushwan H: Factors associated with high risk of perinatal and neonatal mortality: an interim report on a prospective community-based study in rural Sudan. Paediatr Perinat Epidemiol 1994; 8: 193-204.
- 8- Makhseed M, Musini VM, Ahmed MA, Al-Harmi J: Placental pathology in relation to the White's classification of diabetes mellitus. Arch Gynecol Obstet 2002; 266: 136-140.
- 9- Kumari AS, Badrinath P: Extreme grandmultiparity: is it an obstetric risk factor? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2002; 101: 22-25.

- 10- Hughes PF, Morrison J: Grandmultiparity - not to be feared? An analysis of grandmultiparous women receiving modern antenatal care. *Int J Gynecol Obstet* 1994; 44: 211-217.
- 11- Majoko F, Nystrom L, Munjanja S, Lindmark G: Usefulness of risk scoring at booking for antenatal care in predicting adverse pregnancy outcome in a rural African setting. *J Obstet Gynaecol* 2002; 22: 604-609.
- 12- Najmi RS: Distribution of birthweights of hospital born Pakistani infants. *J Pak Med Assoc* 2000; 50: 121-124.
- 13- Goldman GA, Kaplan B, Neri A, Hecht-Resnick R, Harel L, Ovadia J: The grand multipara. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 61: 105-109.
- 14- Aboyeji AP, Ijaiya MD, Yahaya UR: Ruptered uterus: a study of 100 consecutive cases in Ilorin, Nigeria. *J Obstet Gynaecol Res* 2001; 27: 341-348.
- 15- Munin S, Rahbar MH, Rizvi M, Mushtaq N: The effect of grandmultiparity on pregnancy related complications: the Aga Khan University experience. *J Pak Med Assoc* 2000; 50: 54-58.
- 16- Ali FA, Spiewankiewicz B: Cesarean section in grandmultiparas. *Mater Med Pol* 1996; 28: 87-91.
- 17- Spellacy WN, Miller SJ, Winegar A: Pregnancy after 40 years of age. *Obstet Gynecol* 1982; 68: 452-4.
- 18- Kirz DS, Dorchester W, Freeman RK: Advanced maternal age: the mature gravida. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 7-12.
- 19- Bobrowski RA, Bottoms SF: Underappreciated risks of the elderly multipara. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1764-70.
- 20- Ozumba BC, Igwegbe AO: The challenge of grandmultiparity in Nigerian obstetric practice. *Int J Gynecol Obstet* 1992; 37: 259-64.
- 21- Toohey JS, Keegan KA Jr, Morgan MA, Francis J, Task S, deVeciana M: The "dangerous multipara": Fact or fiction? *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 683-6.
- 22- Seidman DS, Gale R, Slater PE, Ever-Hadani P, Harlap S: Does grand multiparity affect fetal outcome? *Int J Gynecol Obstet* 1987; 25: 1-7.
- 23- Bugg GJ, Atwal GS, Maresh M: Grandmultiparae in a modern setting. *BJOG* 2002; 109: 249-253.
- 24- Samueloff A, Schimmel MS, Eidelman AI: Grandmultiparity: Is it a perinatal risk? *Clin Perinatol* 1998; 25: 529-538.
- 25- King PA, Duthie SJ, Ma HK: Grand multiparity: a reappraisal of the risks. *Int J Gynecol Obstet* 1991; 36: 13-6.
- 26- Fayed HM, Abid SF, Stevens B: Risk factors in extreme grand multiparity. *Int J Gynecol Obstet* 1993; 41: 17-22.
- 27- Tai C, Urquhart R: Grandmultiparity in Malaysian women. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol* 1991; 17: 327-34.
- 28- Kiely JL, Paneth N, Susser M: An assessment of the effects of maternal age and parity in different components of perinatal mortality. *Am J Epidemiol* 1986; 123: 444-54.
- 29- Atar Gürel S, Gürel H: The effect of grandmultiparity on chronic pelvic pain and sexual discomfort. *Int J Gynecol Obstet* 1997; 57: 133-138.
- 30- Odukogbe IF, Adewole OA, Ojengbede O, Olayemi BO, Fawole Y, Ahmed E, Owoaje A: Grandmultiparity trends and complications: a study in two hospital settings. *J Obstet Gynaecol* 2001; 21: 361-367.
- 31- Sipila P, von Wendt L, Hartikainen-Sorri AL: The grand multipara--still an obstetrical challenge? *Arch Gynecol Obstet* 1990; 247: 187-95.

**Lütfen yazacağınız makalelerde, kaynak olarak
yurt içinde yayınlanmış çalışmalardan daha fazla
yararlanmaya çalışınız.**

GEBELERDE, GRUP B STREPTOKOK TARAMASI RUTİN YAPILMALI MIDIR? *Is it Feasible to Screen All Pregnant Women for Group B Streptococcus ?*

Dr.Müge Harma, Dr.Mehmet Harma, Dr.Meral Erdem, Dr.Mustafa Ulukanlıgil, Dr.Nurettin Demir

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

ÖZET

Amaç: Grup B streptokok (GBS; Streptococcus agalactiae) kolonizasyonu, normal gebelerin %15-20'sinde bulunmaktadır. Bu çalışmada, kendi gebe popülasyonumuzdaki asemptomatik olguların perianal, anorektal, vajinal ve idrar kültürlerinde GBS enfeksiyonu sıklığını saptamayı ve tarama amacıyla rutin kullanımının yararını irdelemeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: Çalışmaya, gebeliğinin üçüncü trimestrinde olan 135 sağlıklı gebe alındı. Her olgudan alt vajen, perianal, anorektal sürüntüler ve idrar örnekleri alındı. Örnekler 24-48 saat enkübe edildikten sonra konvansiyonel yöntemlerle GBS kolonizasyonu tanımlandı.

Bulgular: Olguların 5 (%3.7)'inde herhangi bir lokalizasyonda GBS kolonizasyonu saptandı. Bölgelere göre bakıldığında GBS üreme sıklığı alt vajinal ; %2.2 (3 olgu), perianal; %3.7 (5 olgu), anorektal; %2.2 (3 olgu) ve idrar; %3.7 (5 olgu) olarak bulundu. Örnekleme yapılan bölgeler ile GBS sıklığı arasında istatistiksel olarak korelasyon yoktu.

Sonuç: Çalışmanın sonucunda asemptomatik gebelerde GBS kolonizasyon prevalansının düşük olduğunu bulduk. Kendi gebe popülasyonumuzda asemptomatik olgularda GBS taramasının antenatal izlemde ek yarar getirmeyeceği kanısındayız. Ancak antenatal izlemde GBS taramasının rutin yapılması gerekli midir sorusunun yanıtını vermek için riskli grupların da bulunduğu, fazla sayıda olgunun yer alacağı çok merkezli çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar sözcükler: Grup B streptokok, gebelik, tarama

ABSTRACT

Objectives: Group B streptococci (GBS) are present in 15% to 20% of healthy pregnant women. The aim of the study was to detect the frequency of GBS infection in asymptomatic pregnant population by sampling perianal, anorectal, vaginal and urinary specimens and was to evaluate the feasibility of routine antenatal screening.

Materials and Methods: One hundred and thirty-five otherwise healthy pregnant women in third trimester were included to the study. Specimens from lower vagina, perianal and anorectal swabs and urine specimens were cultured from all cases. After incubating the specimens 24-48 hours, colonizations were evaluated by conventional methods.

Results: Five (%3.7) of the cases were found GBS colonization positively. Frequency rates according to the sampling sites; lower vagen, perianal, anorectal and urine were, 2.2% (3 cases), 3.7% (5 cases), 2.2% (3 cases), 3.7% (5 cases) respectively. There was not any correlation between frequency of GBS colonization and the sampling sites.

Conclusions: The prevalence of GBS colonization among asymptomatic pregnant women was found low. We consider that there is no additional advantage for antenatal screening in our low-risk population. However, to answer for its feasibility, there is still need for much larger multicenter studies which will also consists of high-risk pregnant women.

Key Words: Group B streptococcus, pregnancy, screening

GİRİŞ

GBS, 1970' lerde bütün dünyada neonatal septisemi ve menenjit insidansının artışından dolayı en sık suçlanan etyolojik ajan olarak gündeme gelmiştir. O yıllardan günümüze değin korunma girişimleri tartışılmaya devam etmektedir. Bu bağlamda gebelerde rutin GBS taraması yapılması söz konusudur.

Gebe kadınların %15-20'sinde GBS kolonizasyonu bulunmakta ve neonatal sepsis klinik-subklinik korioamnionit ile postpartum endometrit oluşumunda etken olarak gösterilmektedir (1-5). Neonatal GBS sepsisi, yaklaşık 1000 canlı doğumda 2-4 arasında bildirilmektedir (6,7). Uzun membran rüptürü, erken doğum eylemi, maternal ateş GBS kolonizasyonu için yüksek risk taşıyan durumlardır (2).

Bu çalışmada, güvenilir prevalans sonuçlarının ışığında GBS taramasının ne ölçüde kullanılabilir ve gerekli olduğunun ortaya çıkarılması amaçlandı.

MATERYAL ve METOD

Çalışma, Mayıs 2002 ve Haziran 2003 tarihleri arasında antenatal izlem için Gebe Polikliniğine başvuran ve 135 olguyu kapsadı. Olguların tümü yakınması olmayan, sağlıklı, üçüncü trimesterde olan gebelerdi.

Olguların demografik sorgulamalarında, perine temizleme yöntemleri (ıslak-kuru), subjektif ekonomik durumları (iyi, kötü), eğitim düzeyleri (okur-yazarlık, ilkököl, lise, üniversite) araştırıldı.

Vajinal, perianal ve anorektal bölgelerden alınan sürüntü örnekleri bekletilmeden, taşıyıcı Todd-Hewitt (Oxoid) buyyonuna aktararak, idrar örnekleri direkt olarak laboratuvara ulaştırıldı. Bütün örnekler (idrar örnekleri 10µL ile kalibre edilerek, öze ile) nonselektif, %5 koyun kanlı agarına ekildi, 37°C de 24-48 saatlik inkübasyona bırakıldıktan sonra konvansiyonel yöntemler kullanılarak (Basitrasin, Stx disk duyarlılığı, CAMP testi) GBS kolonizasyonları tanımlandı.

Çalışmanın istatistik analizi SPSS 9.0 for Windows programında yapıldı. Demografik özellikler için belirtilici istatistik, demografik özelliklerin GBS kolonizasyonu ile ilişkisini belirlemek için non-parametrik Mann-Whitney-U testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya katılan gebelerin demografik dağılımı Tablo 1' de görülmektedir. GBS kolonizasyonu bulunan gebelerin demografik özellikleri, diğer olgulardan istatistiksel olarak farklılık göstermemektedir.

Tablo 1. Olguların demografik özellikleri

	GBS kolonizasyonu yok Ort ± SD n=130	GBS kolonizasyonu var Ort ± SD n=5	P
Yaş (yıl)	29.07 ± 3.58	32.40 ± 4.04	AD
Gebelik yaşı (hafta)	32.50 ± 4.06	35.80 ± 2.38	AD
Gravida	2.46 ± 1.45	2.20 ± 1.09	AD
Parite	1.23 ± 1.30	1.00 ± 1.00	AD
Yaşayan çocuk	1.16 ± 1.28	1.00 ± 1.00	AD
Abortus	0.28 ± 0.62	0.20 ± 0.44	AD

AD, anlamlı değil

Demografik sorgulamaya eklenen diğer özelliklerde; 134 (%99.3) olgu ekonomik düzeylerinin iyi olduğunu ifade ederken yalnızca bir olgu ekonomik düzeyini kötü olarak tanımlamış, bu olguda da GBS kolonizasyonu bulunamamıştır. 132 (% 97.8) olgu defekasyon ve miktirisyon sonrası sadece su kullanarak perine temizliği yaptığını, 3 (%2.2) olgu da hem su hem tuvalet kağıdı kullanarak kuru temizlik yaptığını ifade etmiştir. Eğitim düzeylerine göre incelendiğinde 9 (%6.7) olgunun okur-yazar olmadığı, 44 (%32.6) olgunun ilköğretim, 53 (%39.3)'ünün lise, 29 (%21.5)' unun üniversite mezunu olduğu belirlenmiştir.

135 olgunun 5 (%3.7)' inde GBS kolonizasyonu saptanmıştır. Bu olguların örneklem bölgeleri ve kolonizasyon sonuçları Tablo 2' de sunulmuştur.

Tablo 2. Olgularda lokalizasyonlara göre GBS kolonizasyonları

GBS kolonizasyonu	Alt vajinal	Anorektal	Perianal	İdrar
Yok, n (%)	131 (97.0)	132 (97.8)	130 (96.3)	130 (96.3)
Var, n (%)	4 (3.0)	3 (2.2)	5 (3.7)	5 (3.7)

TARTIŞMA

Bu çalışmada asemptomatik gebelerde GBS kolonizasyonu prevalansının güvenilir bir şekilde belirlenebilmesi için dört farklı bölgeden örneklem yapılmış ve GBS prevalansı düşük olarak bulunmuştur. Ancak kolonizasyonun saptanması için farklı lokalizasyonlardan örneklem yapılmasının, birbirlerine karşı üstünlüğü gösterilememiştir. GBS taraması gebelerde rutin uygulanmalı mıdır sorusu, az olgu sayısının yanı sıra prevalansının da düşük olması nedeniyle şu an için zor yanıtlanacak bir sorudur.

Avrupa ve Amerika'da yapılan çalışmalarda gebelerde GBS kolonizasyonu %15-20 oranlarında bildirilmektedir (1, 2). Türkiye'de yapılan çalışmalarda ise bu oranlar, %2-8.2 arasında değişmektedir (12-16). Ülkemizdeki oranlar dünyadaki görülme sıklığına göre oldukça düşüktür.

Bu çalışma sonucunda geleneksel ıslak genital temizlik yöntemleri kullanımının, kolonizasyon oluşumunu engelleyerek prevalans düşüklüğünü açıklayıcı bir faktör olabileceği düşünülebilir. Ancak temizliğin sorgulandığı, 136 olgular benzer bir çalışmada, 121 (%89) olgunun kuru temizlik, 15 (%11) olgunun da kuru-ıslak temizlik yaptığı ve temizlik yöntemiyle GBS kolonizasyonu arasında istatistik ilişkisinin olmadığı vurgulanmaktadır (17). Orafu ve ark.' nin yaptığı bu çalışmada yalnızca ıslak temizlik yapan hiç bir olgu bulunmamaktadır. Ancak aksine bizim çalışmamızda da kuru temizlik yapan olgu bulunmamakta olup perine temizliği yöntemlerinin GBS kolonizasyonunda etkili olup olmadığı geniş olgu-kontrol çalışmalarla araştırılmalıdır.

GBS kolonizasyonunu tanısında "altın standard" bakteriyolojik kültürdür. Bakteriyolojik ortam, vücuttan alınan örneklem yeri, alınan kültürün sayısı ve zamanı gibi pek çok faktör kolonizasyon oluşumunu etkilemektedir. Kanlı agar ortamları solid agara göre izolasyon açısından daha iyi sonuç vermekte (18, 19) ve düşük sayıdaki organizmanın üretilmesine olanak sağlamaktadır (20, 21). İzolasyon oranları kültürün alındığı farklı vücut örneklemelerine göre değişmektedir. GBS kolonizasyonunun genital izolasyonunda kültür örneklerinin alındığı yerin sayısının artırılması ile daha iyi sonuçlar elde edilmektedir (10, 22).

GBS' nin primer kaynağı alt gastrointestinal sistemdir (8, 9). Bu yüzden bir çok araştırıcı GBS taramasına, rektal kültürü de dahil etmektedir. Ayrıca kolonizasyonun belirlenmesinde farklı genital lokalizasyonlardan alınan örnek sayısının artırılması da daha iyi sonuç vermektedir (10, 11). Vücuttan alınan örneklem yerinin yanı sıra, bakteriyolojik ortam, alınan kültür sayısı, kültürün alınma zamanı gibi pek çok faktör kolonizasyon sonuçlarını etkilemektedir. Çalışmalarda, tek bölgeden alınan kültüre karşı iki yerden alınan (vajen ve rektal) kültürlerde kolonizasyon saptama oranlarının %10-15 kadar arttığı gösterilmiştir (10, 22).

GBS, gebelikte asemptomatik bakteriüri olarak da karşımıza çıkabilmektedir (23). Bu nedenle rektal kolonizasyon olduğunda, üriner sistem enfeksiyonu yönünden de idrar kültürü yapılmalıdır. Biz de çalışmamızda, GBS kolonizasyonu olan olgularımızın hepsinde rektal kolonizasyonla birlikte üriner enfeksiyon varlığını saptadık.

Kolonizasyonun belirlenmesinde kültür alınma zamanı da önemlidir. CDC (Centers for Disease Control and Prevention) tarafından tüm gebelerde GBS taraması için rutin olarak, 35-37 haftalar arasında anogenital kültür alınması önerilmektedir (24). Çalışmamızda yaklaşık olarak bu öneriyi uygun şekilde ortalama 32.6 ± 4.0 gebelik haftasında tarama yapılmıştır.

CDC'nin bir diğer önerisi GBS kolonizasyonu saptanan olgularda intrapartum antibiyotik uygulananıdır (24). Bu amaçla ampicilin, penisilin, eritromisin, klindamisin, veya vankomisin kullanılabilir (24). Çalışmamızda, idrar kültürlerinde üreme olduğu için olguların 5'ine de kolonizasyon belirlendikten hemen sonra antibiyotik tedavisine başladık ve bunlardan kliniğimizde doğum yapan 2'sine tedaviyi intrapartum yineledik.

Sonuç olarak sıklığının düşük olması nedeniyle GBS'nin asemptomatik gebelerde rutin olarak taranmasını önermemekteyiz. Ancak riskli olduğu düşünülen olgularda intrapartum antibiyotik uygulananı dikkate alınmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- Edwards MS, Baker CJ. Group B streptococcal infections. Remington RA, Klein JO (Eds). Infectious diseases of the fetus and newborn infant, WB Saunders, 5th ed. Philadelphia 2001; 1091-1156.
- 2- Boyer KM, Gadzala CA, Kelly PD, Burd LI, Gotoff SP. Selective intrapartum chemoprophylaxis of neonatal group B streptococcal early-onset disease. II. Predictive value of prenatal cultures. J Infect Dis 1983; 148: 802-9.
- 3- Yancey MK, Duff P, Clark P, Kurtzer T, Frentzen BH, Kubilis P. Peripartum infection associated with vaginal group B streptococcal colonization. Obstet Gynecol 1994; 84: 816-9.
- 4- Hillier SL, Krohn MA, Kiviat NB, Watts DH, Eschenbach DA. Microbiologic causes and neonatal outcomes associated with chorioamnion infection. Am J Obstet Gynecol 1991; 165: 955-61.
- 5- Minkoff HL, Sierra MF, Pringle GF, Schwarz RH. Vaginal colonization with Group B beta-hemolytic streptococcus as a risk factor for post-cesarean section febrile morbidity. Am J Obstet Gynecol 1982; 142: 992-5.
- 6- Boyer KM, Gadzala CA, Burd LI, Fisher DE, Paton JB, Gotoff SP. Selective intrapartum chemoprophylaxis of neonatal group B streptococcal early-onset disease. I. Epidemiologic rationale. J Infect Dis 1983; 148: 795-801.
- 7- Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Guidelines for prevention of group B streptococcal (GBS) infection by chemoprophylaxis. Pediatrics 1992; 90: 775-8.
- 8- Baker CJ, Barrett FF. Transmission of group B streptococci among parturient women and their neonates. J Pediatr 1973; 83: 919-25.
- 9- Badri MS, Zawaneh S, Cruz AC, Mantilla G, Baer H, Spellacy WN, Ayoub EM. Rectal colonization with group B streptococcus: relation to vaginal colonization of pregnant women. J Infect Dis 1977; 135: 308-12.
- 10- Dillon HC, Jr., Gray E, Pass MA, Gray BM. Anorectal and vaginal carriage of group B streptococci during pregnancy. J Infect Dis 1982; 145: 794-9.
- 11- Hoogkamp-Korstanje JA, Gerards LJ, Cats BP. Maternal carriage and neonatal acquisition of group B streptococci. J Infect Dis 1982; 145: 800-3.
- 12- Karaeminoğulları M, Memiş S. Üçüncü trimester gebelerde hızlı tarama testi ile grup B streptokok kolonizasyonunun saptanması. Klinik Dergisi 1992; 5: 99-100.
- 13- Bolaltı T, Akşit F, Kiraz N. Gebelerde son trimester grup B streptokok (GBS) kolonizasyonu. Türk Mikrobiol Cer Derg 1989; 19: 309-314.
- 14- Arısoy AS, Kurutepe S, Algün Ü ve ark. Üçüncü trimester gebelerde grup B streptokok kolonizasyonu. İnfeksiyon Dergisi 2000; 14: 57-59.
- 15- Gokalp A, Oğuz A, Bakıcı Z, Gultekin A, Toksoy H, Gurel M, Kanra G. Neonatal grup B streptococcal colonization and maternal urogenital or anorectal carriage. Turk J Pediatr 1988; 30: 17-23.
- 16- Şener AG, Yüce A, Arı A. Gebelerde Vajinal Grup B Streptokok Kolonizasyon Sıklığı. DEU Tıp Fakültesi Dergisi 2002; 85: 88.
- 17- Orafu C, Gill P, Nelson K, Hecht B, Hopkins M. Perianal versus anorectal specimens: is there a difference in Group B streptococcal detection? Obstet Gynecol 2002; 99: 1036-9.
- 18- Moller M, Thomsen AC, Borch K, Dinesen K, Zdravkovic M. Rupture of fetal membranes and premature delivery associated with group B streptococci in urine of pregnant women. Lancet 1984; 2: 69-70.
- 19- Anthony BF, Eisenstadt R, Carter J, Kim KS, Hobel CJ. Genital and intestinal carriage of group B streptococci during pregnancy. J Infect Dis 1981; 143: 761-6.
- 20- Baker CJ, Goroff DK, Alpert SL, Hayes C, McCormack WM. Comparison of bacteriological methods for the isolation of group B Streptococcus from vaginal cultures. J Clin Microbiol 1976; 4: 46-8.
- 21- Persson KM, Forsgren A. Evaluation of culture methods for isolation of group B streptococci. Diagn Microbiol Infect Dis 1987; 6: 175-7.
- 22- Baker CJ, Edwards MS. Group B streptococcal infections. Perinatal impact and prevention methods. Ann N Y Acad Sci 1988; 549: 193-202.
- 23- Wood EG, Dillon HC, Jr. A prospective study of group B streptococcal bacteriuria in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1981; 140: 515-20.
- 24- Centers for Disease Control and Prevention: Prevention of perinatal group B streptococcal disease: a public health Perspective. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 45 (Suppl): 1996.

SEZARYEN UYGULANACAK MYASTENİA GRAVİSLİ HASTALARDA YAKLAŞIM

Management of Patients with Myasthenia Gravis in Whom Cesarean Section will be Performed

Dr. Jale Bengi Çelik, Dr. Sema Tuncer, Dr. Kazım Gezinç,
Dr. Nedim Çiçek, Dr. Cemalettin Akyürek

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon - Kadın
Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

ÖZET

Bu makalede sezaryen operasyonu ile doğumu yaptırılan Myasthenia Gravisli (MG) olgularda anestezi yaklaşımımızı ve bu olgulardaki anestezi yöntemi seçimini kendi deneyimlerimize dayanarak gözden geçirmeyi amaçladık. 1998-2002 yılları arasında MG tanısı konulan 8 olguya sezaryen operasyonu uygulandı. 4 olguda anestezi induksiyonu %1-1.5 sevofluran ve intravenöz (IV)ketamin (2mg/kg) ile sağlandı ve anestezi idamesi N2O/O2 50:50 oranındaki karışım içinde sevofluran ile sağlandı. Bu olgularda entübasyon kas gevşetici kullanılmadan yapıldı. Diğer 4 olguda epidural blok 16 ml %0.5'lik bupivakain ve 100 mikrogram fentanil ile yapıldı. Genel anestezi uygulanan bir olguda semptomlar ağırlaştı. Diğer 7 olgunun durumunda ise herhangi bir değişiklik gözlemlenmedi. 2 olgunun bebeğinde yenidoğan döneminde geçici MG semptomlarına rastlandı. Genel anesteziye kullanılan ilaçlar MG'li olguların musküler ve respiratuvar semptomlarını arttırabilir. Bu yüzden MG'li olguların sezaryen operasyonu ile doğumunda epidural anestezinin daha faydalı bir yöntem olduğu kanısındayız.

Anahtar Kelimeler: Obstetrik anestezi, Gebelik, Myasthenia Gravis

ABSTRACT

We aimed to this report our experience in anaesthetic management of women with Myasthenia Gravis (MG) under going cesarean section operations and also to review the choice of the anaesthetic technique for cesarean delivery in such cases. Nine pregnant women with diagnosed Myasthenia Gravis, underwent cesarean section between the years 1998 and 2002. In four patients, anaesthesia was induced with %1-1.5 sevoflurane and ketamine (2mg/kg) intravenously and maintained with O2:N2O= 50:50 combined sevoflurane. In these patients, intubation was performed without muscle relaxation. In other four patients, epidural block was performed with 16ml of %0.5 bupivacaine and 100 micrograms fentanyl. Symptoms of Myasthenia Gravis worsened in one patient receiving general anaesthesia. No change in course of Myasthenia Gravis was observed in the other seven patients. Two neonates suffered neonatal Myasthenia Gravis. General anaesthetic drugs may increase respiratory and muscular symptoms during Myasthenia Gravis. Therefore we conclude that epidural anaesthesia may be a useful alternative for cesarean section in women with Myasthenia Gravis.

Key Words: Obstetrical anaesthesia, Pregnancy, Myasthenia Gravis

GİRİŞ:

MG iskelet kaslarında değişik derecelerde güçsüzlük ve yorgunlukla karakterli kompleks otoimmün bir bozukluktur ve MG'li olgularda anestezi uygulamaları ciddi sorunlarla birlikte olabilmektedir. Nikotinik asetilkolin reseptörlerine karşı gelişen antikorlar sinir kas kavşağında postsinaptik membranda hasara neden olur ve sinir uyarılarının kas lifine iletimi bozulur. (1,2). MG yaygın bir hastalık değildir görülme sıklığı 100 000'de 2-10 arasındadır. Kadınlarda, erkeklere göre yaklaşık iki kat fazla görülür ve hastalık çoğunlukla kadınlarda hayatın 2 ve 3. dekadında başlar (3). MG'e neden olan antikorlar IgG grubudur ve bu immunoglobulinler plasentadan geçerek geçici neonatal MG'e neden olabilirler (4,5). Gebelikte MG bulguları çoğunlukla ilk trimesterde alevlenebilir, ikinci ve üçüncü trimesterde MG daha stabil seyredir (5).

Gebelikte meydana gelen fizyolojik değişikliklere bağlı olarak MG için kullanılan ajanların emilimi ve atılımı

bozulacağından tedavinin yeniden düzenlenmesi ve olgunun daha yakın takibi gerekir (1). Myasthenia maternal mortalite ve Morbiditede artış ve erken doğum insidansı ile birlikte (1).

Olgu sunumuzda 1998-2002 yılları arasında karşılaştığımız ve genel veya epidural anestezi altında sezaryen operasyonuna alınan 8 olgu nedeni ile MG'li gebelerde anestezi yöntemi seçimini ve MG'e bağlı anne ve yenidoğanda gelişen komplikasyonları gözden geçirmeyi amaçladık.

OLGU SUNUMU:

1998-2002 yılları arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran ve çeşitli nedenlerle sezaryen operasyonu ile doğum yaptırılan 8 MG'li olguya uygulanan anestezi yöntemini, intraoperatif ve postoperatif karşılaştığımız problemleri, yenidoğanda gözlemlediğimiz yan etkileri gözden geçirmeyi ve bu konu ile ilgili makaleleri aktarmayı amaçladık.

Toparladığımız olguların demografik özellikleri Tablo I'de gösterilmektedir. MG'li 8 olgudan 4'üne genel anestezi, 4 olguya ise epidural blok uygulandı ve hiçbirine premedikasyon amacı ile herhangi bir ajan verilmedi. Ortalama 240-480 mg/gün oral pridostigmini 4 eşit dozda alan olgular nöroloji uzmanı ile birlikte değerlendirildi ve operasyondan bir gece önce saat 24'ten itibaren 60 mg oral pridostigmin bromür= 0,5 mg intravenöz neostigmin hesabı (3) ile bulunan neostigmin dozuna geçildi, 24 saat boyunca oral pridostigmin yerine IV neostigmin verildi. Epidural anestezi uygulanan bir olgu ve sırtta deformiteleri nedeni ile genel anestezi uygulanan 1 olgu MG'in Osserman ve Genkins (6) (Tablo II) sınıflamasına göre Evre IIA ve diğer 6 olgu Evre I'de idi. Anestezi yöntemini seçerken hastanın isteği dikkate alındı ve sırtta deformite olan bir hastaya kateter takılmadı.

Tablo I: Demografik özellikler

	Genel anestezi	Epidural Blok
Yaş (yıl)	28,2±4,5	30,8±2,8
Boy (cm)	163,5±6,3	165,2±2,1
Ağırlık (kg)	73,7±6,8	69,6±7,2
Operasyon süresi (dk)	38,2±3,6	35,6±5,6
Pridostigmin dozu (mg/gün) (alt-üst sınır)	240-480	240-480

Tablo II: Myastenia Gravis (MG)'in Osserman ve Genkin'e göre sınıflaması

Evre I : Oküler bulgular (Ekstraoküler kaslara sınırlı)

Evre IIA : Yaygın hafif dereceli kas güçsüzlüğü

Evre IIB : Yaygın orta dereceli kas güçsüzlüğü

Evre III : Akut fulminan ilerleme ve/veya solunumdisfonksiyonu

Evre IV : Şiddetli yaygın Myastenia Gravis (MG)

Genel anestezi verilen olgularda induksiyonda IV 2 mg/kg ketamin ve sevofluran kullanıldı. Entübasyon kas gevşetici verilmeden yapıldı. Anestezi idamesi N20/O2 =50/50 oranındaki karışımda % 1-1,5 oranında sevofluran ile sağlandı. Umbilikal kord kleplendikten sonra sevofluran konsantrasyonu ihtiyaca göre artırıldı.

Epidural anestezi altında sezaryen operasyonuna alınan olgulara (n=4) ise aseptik şartlarda L4-L5 aralığından epidural aralığa girildikten sonra 16 ml % 0,5 bupivakain ile 100 mg fentanil verildi. Olgularda sensoriyel blok seviyesi T6-T7 seviyesinde tutuldu. İntraoperatif dönemde olgularda hemodinami ve oksijen saturasyonu (SpO₂) değişikliği gözlenmedi ve solunum sayısında herhangi bir değişiklik olmadı.

Operasyon sonrası dönemde Evre IIA'da olup genel

anestezi alan olgunun semptomları postoperatif ilk saatlerde Evre III'e ilerledi ve bu olgunun hastaneden ayrılışı postoperatif yedinci güne kadar uzadı. Diğer yedi olgunun semptomlarında değişiklik olmadı.

Olgularımız operasyon öncesi dönemde ortalama 240-480 mg/gün oral pridostigmin almaktaydılar. Toplam doz 4 eşit parçaya bölünüp 6 saatte bir verilmekteydi. Postoperatif MG bulguları artan olgunun operasyon öncesi 480 mg/gün olan pridostigmin dozu 1500 mg/güne çıkarıldı ve 48 saat boyunca Reanimasyon servisinde ventilatöre bağlı olarak takip edildi.

MG'li gebelerden doğan 2 yenidoğanda neonatal MG gelişti (Bunlardan bir tanesi epidural anestezi diğeri ise genel anestezi verilen annelerin bebekleriydi). Bu yenidoğanlarda semptomlar 12. ve 16. saatte gelişti, her ikisinde de yutma güçlüğü ve ptosis mevcuttu. Her iki bebek pediatrik nörolog tarafından değerlendirildi ve iki hafta boyunca düşük doz neostigmin verildi ve daha sonraki dönemde ek bir tedavi veya girişim ihtiyacı olmadı.

TARTIŞMA:

Gebede MG semptomlarını tetikleyen birçok etken vardır (3). Bulantı-kusma, gastrointestinal emilimin gebelikte beraber değişmesi, plazma volümünde artış, renal klirensin artması MG semptomlarının alevlenmesine neden olabilir ve medikal tedavinin yeniden ayarlanmasını gerektirebilir. Yine gebeliğe bağlı emosyonel stress, sık görülen enfeksiyonlar MG'in seyirini etkileyen faktörlerdir. Tablo III' de MG'li gebede kas güçsüzlüğünde artışa neden olan ajanlar verilmiştir (3).

- | | |
|---------------------|------------------|
| ● Magnezyum tuzları | ● Cholistin |
| ● Aminoglikozidler | ● Polimiksin B |
| ● Halotan | ● Kinin |
| ● Proprandol | ● Linkomisin |
| ● Tetrasiklin | ● Prokainamid |
| ● Barbütiratlar | ● Eter |
| ● Procainamid | ● Lityum tuzları |
| ● Penisilamin | ● Trikloretilen |

Tablo III: Myastenia Gravis (MG)'li olgularda kas güçsüzlüğünü arttırabilen ajanlar.

Bu tabloda görülen ilaçlardan halotan, barbitüratlar ve eter olguya genel anestezi verilecek ise kaçınılması gereken ilaçlardır. Bunların dışında analjezikler, tranklizanlar, narkotikler ve magnezyum sülfat nöromusküler bileşkedeki negatif etkilerinden dolayı kaçınılması gereken diğer ajanlardır.

MG'li gebeler tromboembolik komplikasyonlar ve pulmoner yan etkiler bakımından risk altında olduğu için bu gebelerde endikasyon var ise sezaryen operasyonu yapılmalıdır (7). MG'li gebelerde doğum sırasında kas güçsüzlüğüne bağlı

doğumun ikinci evresi uzayabilmekte ve vakum ile doğum insidansı MG'li gebelerde (%8.7) normal gebeye göre (%2) oldukça yüksek olmaktadır (3). Bu dönemde MG'li gebenin ağrısını ve buna bağlı anksiyetesini azaltmak için kullanılacak analjeziklere dikkat edilmelidir, opioid veya tranklizan yerine epidural blok önerilmektedir. MG'li gebelerde hem normal, hem sezaryen ile doğumda epidural anestezinin kullanımı giderek daha fazla taraftar bulmaktadır (8,9,10). Biz de MG'li 4 gebemizde epidural bloğu cerrahi ve hasta konforu bakımından başarılı bir şekilde uyguladık.

MG'li gebelerde lokal anestezi kullanılmak üzere yüksek doz ester tipi lokal anesteziiklerden kaçınılması gerekmektedir (5). Biz uygulamalarımızda amid tipi lokal anesteziik olan bupivakaini tercih ettik.

Robin ve ark.ı rejyonel anestezinin vaginal doğum için seçilebileceğini, sezaryen operasyonu için ise genel anestezinin tercih edilmesinin postpartum periyotta hastalığın alevlenmesine daha az neden olacağını iddia etmişlerdir (10). Santeularia ve ark.ı ise epidural anestezinin MG'li hastalarda güvenle kullanılabilirliğini, genel anestezinin ise bulber tutulumu olan MG'li gebelerde endike olduğunu belirtmişlerdir (11). Riegler ve ark.ı (12) kas gevşetici ajanlar (kompetitif ve depolarizan ajanlar), morfin deriveleri (fentanil gibi) ve barbitüratların bu olgularda kontrendike olduğunu belirterek MG'li gebelerde sezaryen operasyonu için halotan ve ketamin kullanımını tercih etmişler ve hastalarda kas gevşeticisiz entübasyon uygulamışlardır. Ruiz ve ark.da yaptıkları çalışmada 15 MG'li olguya halotan ve azot protoksit ile hızlı indüksiyon ve kas gevşeticisiz entübasyon yapmışlardır ve MG'li olgularda nöromusküler blokerlerin olası olumsuz etkilerinden kaçınılması gerektiğini belirtmişlerdir (13). Biz genel anestezi verdiğimiz olgularımızda; MG'li hastalarda kullanımı tartışmalı olduğu ve uterin kanamayı arttırabileceği için halotan değil sevofluran kullandık.

Bazı yayınlarda özellikle atracurium ve mivacuriumun MG'li olgularda anestezi sırasında dikkatli bir sinir kas monitörizasyonu ile birlikte kullanılabilirliği belirtilse de, diğer bazı yayınlarda MG'li olgularda kas gevşetici kullanımının riskli olduğunu belirtmesi bu konunun hala tartışmalı olduğunun bir göstergesidir (14-16). Baraka MG'li olgularda hem nondepolarizan hem de depolarizan kas gevşeticilerinin güvenlik marjının değiştiğini bildirmiştir. Bu nedenle genel anestezi uyguladığımız 4 olguda kas gevşetici kullanmamayı tercih ettik (17). Santeularia ve ark.ı MG'li gebelerde lokal anesteziiklerle opioidlerin birlikte kullanımının daha az motor blokaja neden olacağı için MG'li olgularda tercih edilmesi gerektiğini vurgulamışlardır (11). Bizde epidural anestezi uyguladığımız gebelerde bupivakain ile birlikte fentanil

Doğumu düşünülen MG'li gebelerde doğum anında oral verilen asetilkolinesteraz inhibitörünün parenteral formuna geçilmesi önerilmektedir (3,5,10). Doz hesaplaması yapılırken 3-4 saatte bir 2 mg intramusküler pridostigmin veya 60 mg oral

pridostigmin, 0.5 mg intravenöz veya 1.5 mg subkutan neostigmine eşit olduğu göz önünde tutularak uygulama şekli ve dozaj yeniden ayarlanabilir (3,5). İntramusküler neostigminin etkisi 20-30 dk içinde görülür ve maksimum etki 2.5-4 saat sürer. Parenteral yoldan neostigmin yerine prostigmin verilecekse oral dozun 1/30'u kadar dozun 2-3 saatte bir kullanılması da önerilmektedir. Esener 10 mg pridostigminin, 2,5 mg neostigmine eşit olduğunu pridostigminin neostigmine geçerken yan etkilerde artma olabileceğini bildirmiştir (18). Biz olgularımızda operasyon gecesi saat 24.00'dan itibaren 1 gün boyunca 60mg oral pridostigmin=0.5 mg intravenöz neostigmin hesabı ile bulduğumuz neostigmin dozuna geçtik ve 24 saat boyunca intravenöz neostigmin verdik.

Gebelik sırasında özellikle ilk 3 hafta MG'in alevlenmesi bakımından en riskli dönemdir (19). Semptomlarda değişikliğe bağlı gebelik sırasında antikolinesteraz ilaç dozunda yeniden düzenleme yapılması gerekebilir. Doğumdan sonra ise doz gebelik öncesi dozdan devam edilmelidir (5). Biz de olgularımızda doğum sonrası dönemde dozu gebelik öncesi doza göre ayarladık ve bu ayarlamayı bir nörolog ile birlikte yaptık. Yalnız bulguların alevlendiği bir olguda ek tedavi ve ventilatör tedavisi yapmak zorunda kaldık. Doğum sonrası dönemde MG'li gebelerde semptomların arttığı, hastalığın şiddetlendiği bildirilmiştir (3,7). Biz 8 MG'li gebeden sadece genel anestezi verilen 1 gebede postoperatif MG bulgularında şiddetlenme gözledik.

Asetilkolin reseptörlerine karşı gelişen antikorlar IgG yapısında olduğundan bunlar plasentadan geçerler ve neonatal MG'e neden olabilirler (7). Geçici bir durum olan neonatal MG yutmada zayıflık, güçsüz ağlama ve solunum zorluğu ile birlikte. Destek tedavi ve anti-asetilkolinesteraz ilaçların kullanılması gerekebilir. MG'li gebelerin yenidoğanlarında geçici neonatal MG görülme insidansı değişik yayınlarda %19-39.4 arasında verilmiştir (3,7,20). Biz de 2 MG'li olgunun bebeğinde (%22) yenidoğan döneminde geçici MG semptomlarına rastladık fakat bu semptomlar oldukça hafif seyretti.

Sonuç olarak; sezaryen operasyonuna alınacak MG'li gebeye genel anestezi uygulanacaksa nöromusküler bileşkeyi etkileyen ajanlardan kaçınılması ve kas gevşetici kullanılacaksa mutlaka nöromusküler monitörizasyon yapılmalıdır. Rejyonel anestezi yöntemi uygulanacaksa amid tipi lokal anesteziikler seçilmeli ve opioidlerle kombine edilerek düşük doz kullanılmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- Plauche WC. Myasthenia gravis in mothers and their newborns. Clin Obstet Gynecol 1991; 34(1):82-99.
- 2- Stoikov S, Popov I. Myasthenia and pregnancy. Akush Ginekol (Sofia) 1999; 38: 48-51.
- 3- Ware D. Autoimmune Disease. In: James DIC, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B, High risk -regnancy Management Options, London, Saunders Company 1996; 455-8.
- 4- Pijnenborg J.M., Hansen E.C., Brolmann H.A., Oei S.G., Andriessen P. and Dellemijn P.L., A severe case of myasthenia gravis during pregnancy. Gynecol. Obstet. Invest.2000; 50:142-3.
- 5- Djelmis J, Sostarko M, Mayer D, Ivanisevic M. Myasthenia gravis in pregnancy: report on 69 cases. European Journal of Obstet. and Gynecol. And Reprod Biol. 2002; 104: 21-5.
- 6- Osseman KE, Genkins G. Review of a twenty-year experience in over 1200 patients. M Sinai J M. 1971; 38: 497-537.
- 7- Coaldrake LA, Livingstone P. Myasthenia gravis in pregnancy. Anaesth Intensive Care 1983 ;11:254-7.
- 8- McNall P.G. and Jafarnier M.R. Management of myasthenia gravis in the obstetrical patient. Am. J.Obstet Gynecol 1965;92: 518-22.
- 9- Lucot J.P., Dufour P., Vinatier D., Tordjeman N., Durant-Reville M., Puech F. Et al. Myasthenia and pregnancy. Two case reports. J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. 1996;25:179-85.
- 10- Robin SH, Levinson G, Shnider SM, Wright RG. Anesthetic considerations for myasthenia gravis and pregnancy. Anesth. Analg. Curr.Res. 1978;57:441-7.
- 11- Santeularia MT, Unzueta MC, Casas JI, Vilanova F, Roldan J, Villar Landeira J. Obstetrical anesthesia in 15 women with myasthenia gravis. Rev Esp Anesthesiol Reanim 1998 ;45:41-5.
- 12-Riegler R, Lischka A, Neumark J. Problems of anesthesia for cesarean section in myasthenia gravis. Anaesthesist 1983 Aug; 32: 403-6.
- 13-Ruiz-Neto, Pedro P, Holpern H, Cremonesi E. Rapid inhalation induction with halothone-nitrous oxide for myasthenic patients. Can J Anaesth. 1994;41:102-7.
- 14-Paterson IG, Hood JR, Russel SH, Weston MD, Hirsch NP. Mivacurium in the myasthenic patient. Br J Anaesth 1994;73:494-9.
- 15-Seigne RD, Scott RPF. Mivacurium chloride and myasthenia gravis. Br J Anaesth. 1994;72:468-70.
- 16-Baraka A. Anaesthesia and myasthenia gravis. Can J Anaesth 1992;39:476-86.
- 17-Baraka A. Onset of neuromuscular block in myasthenic patients. Bb J Anaesth 1992;69:227-8.
- 18-Esener, Z. Kayhan. Sinir-kas iletimi ve kas gevşeticiler.Esener, Z.K.Klinik Anestezi, İstanbul, Logos yayıncılık. Eylül 1997; 135-62.
- 19-Plauche W.C. Myasthenia gravis in pregnancy .an update. Am.J.Obstet. Gynecol. 1979;135: 691-7.
- 20-Delmis J, Drazancic A, Jusic A, PetricM. Myasthenia gravis in pregnancy. Lijec Vjesn 1990;112:301-4.

ANORMAL UTERİN ARTER DOPPLER BULGUSU OLAN GEBELERDE NİTRİK OKSİT DONÖRLERİNİN DOPPLER BULGULARINA VE PERİNATAL SONUÇLARA ETKİSİ

The Effect of Nitric Oxide Donors on Doppler Findings and Perinatal Outcome of Pregnant Women with Abnormal Doppler Findings

Dr. Çağatay Utku, Dr. Mehmet Aygün, Dr. Osman Özyurt, Dr. Atilla Çankaya,
Dr. Sefa Kelekçi, Dr. Fehmi Yazıcıoğlu

Süleymaniye Kadın Hastalıkları ve Doğum Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ÖZET

Amaç: Bir nitrik oksit donörü olan nitrogliserin' in anormal uterin arter Doppler bulgusu olan gebelerde uterin ve fetal Doppler indekslerine ve perinatal sonuçlara olan etkisini plasebo kontrolü ile karşılaştırmak.

Materyal ve metod: Randomize plasebo kontrollü çalışma. Yüksek riskli gebelik ünitemize başvuran gebelikleri 26 ile 35 hafta arasında değişen ve tek taraflı veya çift taraflı anormal uterin arter Doppler bulgusu olan toplam 28 hasta nitrogliserin grubuna (n=13) ve plasebo(n=15) grubuna randomize edildi. Her iki grupta günde 12 saat süre ile nitrogliserin veya plasebo patchleri 35. haftaya kadar uygulandı. Hastalar başlangıçta üç gün hospitalize edilerek günlük daha sonrada 35. haftaya kadar haftalık uterin, umbilical ve orta serebral arter Doppler indeksleri, Kardiotokografileri, tansiyon arterleri kontrol edildi. Hastaların demografik özellikleri ve perinatal ve neonatal sonuçları kaydedildi. Elde edilen veriler uygunluklarına göre SPSS paket programda student t testi, ki kare testine tabi tutuldu. P<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Her iki grup demografik olarak benzerdi. Nitrogliserin grubu sağ uterin arter pulsate indeksinde birinci haftada(1.13±0.52 vs 0.87±0.40, P=0.041), Her iki grup uterin arter rezistans indeksinde sağ uterin arterde ikinci hafta(0.69±0.1 vs 0.53±0.1 , P=0.031) , sol uterin arterde birinci gün belirgin düşme izlendi(0.59±0.12 vs 0.53±0.12, P=0.038). Umbilical arter pulsate indeksinde plasebo lehine üçüncü gün belirgin düşme(1.17±0.1 vs 0.95±0.2, P=0.011) saptanırken orta serebral arter Doppler indekslerinde her iki grupta medikasyon öncesi ve sonrası fark saptanmadı. Her iki grup perinatal sonuçlar açısından benzerdi.

Sonuç: Nitrogliserin grubunda uterin arterlerde ikinci haftaya kadar olumlu etkiler görülürken üçüncü haftadan itibaren devam etmediği ve perinatal sonuçlara da etkisi olmadığı saptadı. Gelecekte nitrik oksit donörlerinin pratik kullanımda yarar sağlayıp sağlamayacağı ve en etkin dozun bulunabilmesi için daha geniş serilerde randomize kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Doppler çalışması, Nitrik oksit donörleri, Preeklampsi, Prenatal sonuçlar, Rahim içi gelişme kısıtlılığı.

ABSTRACT

Objective: To compare effectiveness of nitric oxide donors on uterin and fetal Doppler indexes and prenatal outcomes of pregnant women with abnormal uterin Doppler findings.

Material and methods: Randomised placebo controlled study. A total 28 pregnant women with unilateral and bilateral abnormal uterin artery Doppler findings between 26 and 35 weeks of theirs pregnancies were randomised into nitrogliserin group(n=13) and placebo group(n=15). Nitrogliserin and placebo patches were applied 12 hours in both groups until 35weeks of their pregnancies. During the first 3 days hospitalization and then after, till 35 weeks , Uterin, umbilical, middle cerebral artery Doppler indexes, CTG. and TA. were controlled. All data processing was performed using SPSS for windows, and p value of %5 or less was considered statistically significant.

Results: Both groups were similar in terms of demographic properties. Right uterin artery PI decreased at first week(1.13±0.52 vs 0.87±0.40, P=0.041), Right uterin artery RI decreased at second week(0.69±0.1 vs 0.53±0.1 , P=0.031) and at first day(0.59±0.12 vs 0.53±0.12, P=0.038) application of nitrogliserin patches according to beginning. There was a statistically significant difference between two groups at third days(1.17±0.1 vs 0.95±0.2, P=0.011) in terms of umbilical artery PI but not in middle cerebral artery Doppler indexes between before and after application of patches. There was no statistically significant difference between two groups in terms of perinatal outcomes.

Conclusions: While affirmative effects of nitrogliserin patches on Doppler indexes were determined until two weeks, but not then after, We didn't observe any positive effect on perinatal outcomes. We need randomised controlled study in large serises to determine whether nitric oxide donors benefit to or not on clinical usefulness and to find out most effective dose of nitric oxide donors.

Key words: Intra uterin growth restriction, Nitric oxide donors, Preeclampsia, Prenatal outcomes

GİRİŞ

Doppler ultrasonografi uteroplasental dolaşımın incelenmesinde noninvazif bir metod olarak önemli bir rol üstlenir. Normal gebeliklerde uterin arterlerde akım impedansı gebelik süresinin ilerlemesi ile doğru orantılı olarak azalır. Bu etki spiral araterlerin trofoblastik invazyonu ile düşük dirençli arterlere dönüşmesine bağlı olabilir. Preeklampsi ve intrauterin

büyüme kısıtlılığı spiral arterlerin trofoblastik invazyonundaki patolojiler ile birliktedir. Bu gebelerdeki kötü sonuçlar Doppler çalışmaları uterin arterlerde dalga formu değişiklikleri ve akım impedansındaki artış ile birlikte olduğu gösterilmiştir(1). Ayrıca anormal Doppler bulgularının ciddi patolojileri belirlemede hafif olgularda daha duyarlı olduğu bildirilmiştir(2).

Düşük riskli gebelerde yapılan çalışmalarda Doppler bulguları ile prenatal sonuçlar arasında bazı uyumsuzluklar saptanmaktadır. Bu nedenle, özellikle normal popülasyonda prenatal Doppler çalışmalarının yararlılığı tam olarak saptanmadığı için pek çok araştırmacı obstetrik Doppler ölçümlerinin hala araştırma amaçlı olduğunu düşünmektedir. Pek çok araştırmacıya göre Doppler incelemesi özellikle yüksek risk taşıyan popülasyonda uygulanmaktadır. Klinik pratiğe giren feto-maternal Doppler analizlerinin önemli bir endikasyonunda gebelik hipertansiyonudur.

Uteroplental perfüzyonun bozulma sebeplerinden biride endotel disfonksiyonu sonucu bir vazodilatör olan nitrik oksit donörlerinin salınımının engellenmesidir. Campbell ve ark. yaptıkları bir çalışmada uteroplental Doppler akımı bozulmuş gebelerde nitrik oksit donörlerinin kullanılabilirliği fikrini ortaya atmışlardır (3).Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde uteroplental perfüzyonun bozulacağını ilk trimestirden farketmek bu günkü şartlarla biraz uzak gibi olduğundan, nitrik oksit donörlerinin profilaktik amaçla kullanımını sınırlamıştır. Ayrıca nitrik oksit donörlerinin uzun dönem kullanımında tolerans gelişebileceği bildirilmiştir.

Biz çalışmamızda gebeliğin 26. haftasından sonra uterin arterde prediyastolik çentigi olan hastalarda bir nitrik oksit donörü olan nitroglicerinin tedavi amaçlı vererek uteroplental perfüzyon ve perinatal sonuçlar üzerine etkinliğini araştırdık

MATERYAL ve METOD

Hasta seçimi

Çalışmamıza yüksek riskli gebelik ünitesine Ocak 2001 ile Haziran 2002 tarihleri arasında gebelik haftaları 26 ile 35. haftalar arasında değişen uterin arterde prediastolik çentigi olan toplam 31 hasta dahil edildi. Ağır preeklampsi, ağır oligohidroamniyos, çoğul gebelik , acil doğum gerektiren fetal Doppler ve/ veya CTG (kardiyotokografi) bulguları , nitroglicerine aşırı duyarlılık, şiddetli baş ağrısı , taşikardi, hipotansiyonu olan olgular dahil edilmedi.

Doppler çalışmaları General Electric Logic 400 MD cihazı ve 3.5 - 5MHz transduseri ile konusunda deneyimli dört uzman doktor tarafından tek kör olarak yapıldı. . Cihazın color flow mapping ve spektral Doppleri uterin arter reseptive frekansı +70cm/sn ile 70cm/sn, umbilikal arter reseptive frekansı +26cm/sn ile 26cm/sn, orta serebral arter reseptive frekansı +40cm/sn ile 40cm/sn olarak ayarlandı. Uterin arter hız dalga şekillerinin elde edilmesi amacı ile her iki tarafta uterin arterin external iliyak arter ve ven ile çapraz yaptığı lokalizasyon renkli Doppler görüntüleme yöntemi ile belirlendi ve çaprazlaşmanın 1cm medialindeki akım kesintili akım (pulsed wave) ultrason ile ölçüldü Çalışma desenine uyan hastalar bir başka uzman tarafından plasebo (n=15), ve ilaç (n=13) grubuna randomize edildi. Uterin arter prediyastolik çentik yönünden değerlendirildiğinde nitroglicerinin grubunda 9 hastada (%69,2) tek taraflı, 4 (%30,7) hastada çift taraflı, Plasebo grubunda 11 (%73,3) hastada tek taraflı, 4 (%26,6) hastada çift taraflı prediyastolik çentik saptandı. İlaç olarak nitroglicerinin patch

(Nitroderm® TTS-5), placebo olarak aynı ilacın ilaç içermeyen diğer yapışkan yüzü verildi. Patchler sabah 09'da yapıştırılıp akşam 21'de çıkartıldı. Baş ağrısı olan hastalara 500 mg parasetamol tablet günde en fazla üç defa verildi. Medikasyonun başladığı günden itibaren tüm hastalar hastanede üç gün izlenip , her gün uterin arter , umbilikal arter, orta serebral arter RI (rezistans indeksi) ve PI (pulsalite indeksi)'ları ölçüldü. Taburcu edildikten sonra 37. haftaya kadar her gün 12 saat patchleri kullandılar. 35. haftaya kadar haftada bir kez kontrole çağrılan hastaların Doppler çalışmaları KTG'leri ve TA'leri değerlendirildi. Medikasyon sırasında parasetamol kullanmasına rağmen şiddetli baş ağrısı olan, acil doğum gerektiren durumlarda ,hipotansiyon ve beklenmeyen yan etki gelişen hastalar çalışma kapsamı dışında tutuldular.

Hastaların doğum haftaları ,doğum şekilleri, çocuğun kilosu, apgar skorları, yenidoğan yoğun bakım ünite bilgileri, doğum esnasındaki fetal ve maternal komplikasyonları ve neonatal dönemde meydana gelen komplikasyonları kaydedildi. İntrauterin gelişme kısıtlılığı olan olgular Türk çocukları için hazırlanan intra uterin büyüme eğrileri kullanılarak 10. persantilin altındaki bebekler olarak tanımlandı. Elde edilen veriler SSPS for windows 10.0 istatistik paket programında değerlendirildi. Gruplar arası niceliksel verilerin karşılaştırılmasında student's t, parametrik koşulların olmadığı niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney-U, paired t test, Wilcoxon test ve niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Fisher exact test, Mc Nemar ve ki-kare testleri kullanıldı. P<0.05 değerler anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 26-35. gebelik haftalarında uni/bilateral prediastolik çentik saptanan toplam 31 hasta dahil edildi. iki hasta çalışmaya katılmayı kabul etmedi. Çalışma grubumuzda iki hasta medikasyona dirençli şiddetli baş ağrısı nedeniyle , kontrol grubunda ise bir hasta medikasyon sonrası takiplerine gelmediği için çalışmadan çıkartıldılar. Geri kalan 28 hastanın medikasyon sonrası ayaktan izleme esnasında klinik gözlemi de içeren hastalara ulaşılabilme oranları Tablo 1.'de gösterildi.

Çalışma grubu ile placebo grubu demografik olarak benzerdi (Tablo 2). Her iki grubun özgeçmiş , soygeçmiş , geçirilen operasyon , alkol ,sigara , ilaç kullanımı, allerji , kötü obstetrik öykü açısından bir fark yoktu.

Medikasyon öncesi yapılan Doppler incelemelerinde uterin arter, umbilikal arter, orta serebral arter pulsalite ve rezistans indeksleri açısından her iki grup arasında anlamlı bir farklılık izlenmedi (Tablo 3.) Patchlerin uygulama süresi incelendiğinde nitroglicerinin grubunda ortalama 37,8±25,8gün ,placebo grubunda 31,4±17,2gün bulundu, aradaki fark anlamsız bulundu.

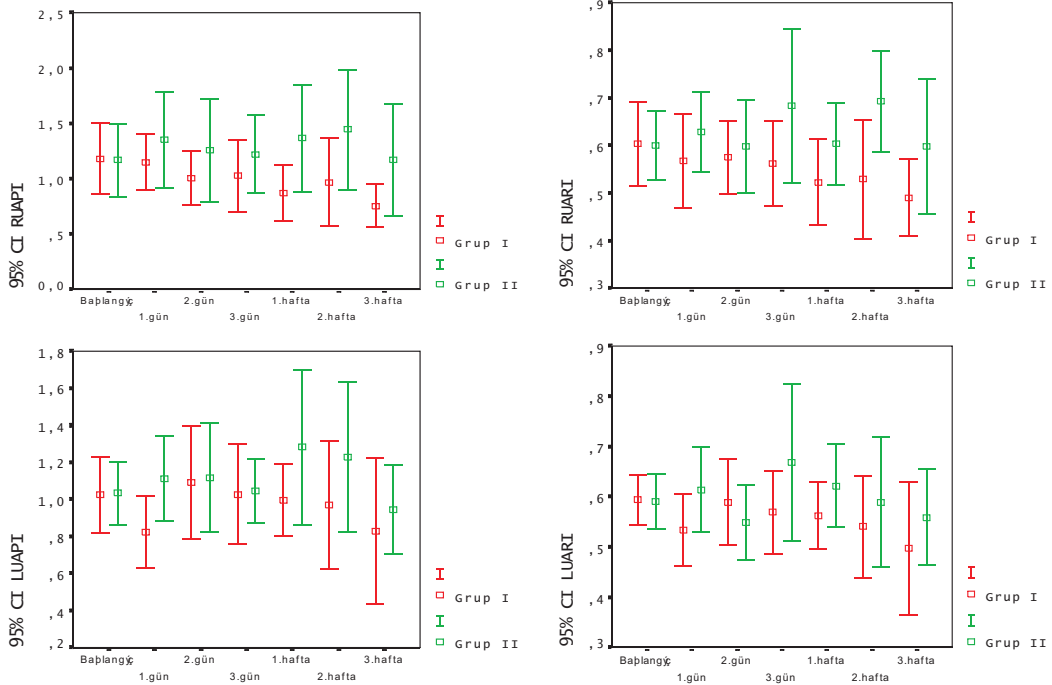
Tablo 1. Medikasyon Sonrası Hastalara Ulaşılabilme Oranları

Başlangıç	Nitrogliserin grubu n ₁ (%)	Placebo grubu n ₂ (%)	Toplam n(%)
	13(%100)	15(%100)	28(%100)
1.Gün	13(%100)	15(%100)	28(%100)
2.Gün	13(%100)	15(%100)	28(%100)
3.Gün	13(%100)	15(%100)	28(%100)
1.Hafta	12(%92)	15(%100)	27(%96)
2.Hafta	9(%69)	9(%60)	18(%64)
3.Hafta	7(%53)	7(%46)	14(%50)
4.Hafta	5(%38)	5(%33)	11(%39)
5.Hafta	4(%30)	2(%13)	6(%21,4)
6.Hafta	4(%30)	2(%13)	6(%21,4)

Tablo 2. Maternal Demografik Özellikler

	Nitrogliserin	Placebo	p değeri
	n ₁ =13	n ₂ =15	
Yaş(yıl)	27,7±5,5	25,9±5,6	0,391
Gebelik yaşı(gün)	202,5±22	216,7±24	0,099
Gravida	1,07±0,98	2,6±1,35	0,143
Parite	0,53±0,66	1,13±1,18	0,121
Abortus	0,3±0,7	0,26±0,59	0,87
Kürtaj	0	0,2±0,56	0,21
Yaşayan	0,53±0,66	1,0±1,19	0,291

Grafik 1. Tedavi sonrası uterin arter Doppler bulguları



RUAPI:Sağ uterin arter pulsallite indeksi LUAPI:Sol uterin arter pulsallite indeksi

RUARI:Sağ uterin arter rezistans İndeksi LUARI:Sol uterin arter rezistans İndeksi

Grup1:Nitrogliserin

Grup2:Placebo

Tablo 3. Medikasyon öncesi Doppler bulgular.

	Nitrogliserin	Placebo	p değeri
	Ortalama	Ortalama	
RUA-PI	1,18±0,53	1,17±0,60	0,950
RUA-RI	0,60±0,15	0,60±0,13	0,955
LUA-PI	1,02±0,34	1,03±0,31	0,933
LUA-RI	0,59±0,08	0,59±0,10	0,927
U A - P I	1,20±0,22	1,07±0,17	0,088
U A - R I	0,69±0,07	0,66±0,06	0,220
MCA-PI	1,70±0,36	1,84±0,34	0,326
MCA-RI	0,82±0,09	0,83±0,05	0,603

RUA:Sağ uterin arter LUA:Sol uterin arter UA: Umbilikal arter
MCA:Orta serebral arter RI:Rezistans indeksi PI:Pulsalite indeksi

Sağ uterin arter PI çalışma grubunda birinci haftada anlamlı bir düşme tespit edilirken placebo grubunda fark saptanamadı(p=0,041). RI'ne bakıldığında ikinci hafta değerleri arasında her iki grup arasında belirgin fark vardı (0,53±0,1 vs 0,65±0,1,p=0,031). Çalışma grubu kendi içinde değerlendirildiğinde ikinci haftada RI belirgin düşük seyredirken diğer zamanlarda fark saptanmadı. Placebo grubunda sağ uterin arter RI'de zamanla değişiklik görülmedi.

Tablo 4. Medikasyon sonrası prediyastolik çentigin kaybolup nüks etme oranları

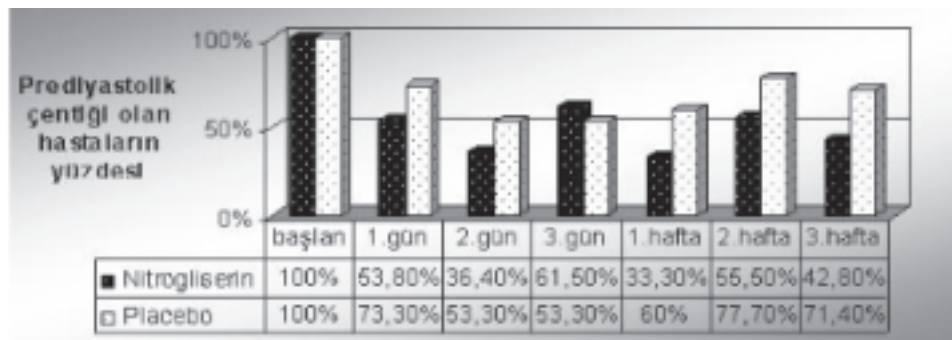
	Nitrogliserin grubu n ₁ (%)	Placebo grubu n ₂ (%)	Toplam n(%)
1.Gün	-	-	-
2.Gün	1(%7,6)	-	1(%3,5)
3.Gün	4(%30,7)	1(%6,6)	5(%17,8)
1.Hafta	2(%16,6)	3(%20)	5(%18,5)
2.Hafta	4(%44,4)	3(%33,3)	7(%38,8)
3.Hafta	2(%28,5)	2(%28,5)	4(%28,5)

Tablo 5. Doğum sonrası Apgar skorları ,doğum kilo ve haftaları karşılaştırılması

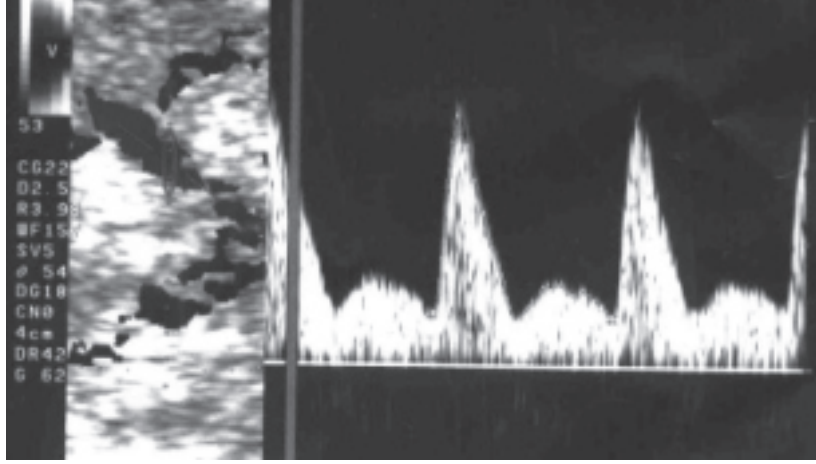
	Nitrogliserin	Placebo	p değeri
	n ₁ =13	n ₂ =15	
Gebelik süresi (gün)	265,5±18,5	264,4±21,5	0,881
Doğum kilosu(gr.)	2733±732	3010±695	0,316
1.dakika apgarı	7,46±1,19	6,53±2,58	0,246
5.dakika apgarı	8,69±1,03	8,13±2,82	0,506

Sol uterin arter PI değerleri medikasyon sonrası her iki grupta benzerdi. Çalışma grubunda RI sadece birinci günde belirgin düşme saptanırken diğer zamanlarda fark saptanmadı. Placebo grubunda zaman içinde değişiklik saptanmadı.

Sol uterin arter RI değerlerinde medikasyon sonrası her iki grup içinde fark görülmedi . Çalışma grubunda RI 1. gün düşük seyredip diğer zamanlarda fark saptanmadı. Placebo grubunda RI açısından zaman içinde değişiklik saptanmadı.(Grafik 1)

**Grafik 1.** Uterin arterde çentigi olan hastaların günler ve haftalar içinde her iki grup içinde dağılımı

RESİM-1 Uterin Arterde Prediastolik Çentik



Umbilikal arter PI üçüncü gün değerleri arasında çalışma grubu ile placebo grubunda belirgin fark saptandı ($1,17 \pm 0,1$ vs $0,95 \pm 0,2$, $p=0,011$). Çalışma grubunda PI değeri ikinci gün değeri düşük seyrederken diğer zamanlarda fark saptanmadı. Placebo grubunda PI açısından zaman içinde değişiklik saptanmadı.

Umbilikal arter RI üçüncü gün değerleri placebo grubunda çalışma grubuna göre daha düşük seyretti ($0,60 \pm 0,06$ vs $0,69 \pm 0,05$, $p=0,001$). Çalışma grubunda RI değerleri arasında zamanla fark saptanmazken, placebo grubunda üçüncü gün değerleri arasında anlamlı farklılık vardı ($0,66 \pm 0,06$ vs $0,60 \pm 0,06$, $p=0,003$).

Orta serebral arter PI başlangıç değeri ile medikasyon sonrası değerleri her iki grubun kendi içinde karşılaştırılmasında farklılık izlenmedi. Yine her iki grup arasında orta serebral RI tedavi sonrası değerleri açısından anlamlı bir fark gözlenmedi. Medikasyon sonrası orta serebral arter RI başlangıç değeri ile tedavi sonrası değerleri açısından her iki grup kendi içinde karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık gözlenmedi.

Uygulama sonrası üçüncü haftaya kadar yapılan Doppler incelemelerinde her iki grup arasında uterin arterde prediastolik çentigi olan hasta sayısı açısından anlamlı bir farklılık görülmedi.

Uygulama sonrası birinci günden sonra prediastolik çentik nitrogliserin grubunda beş, placebo grubunda beş, hastada tamamen geriledi. Uygulama sırasında çalışma grubunda ve placebo grubunda çentik nüks etme oranları Tablo-4 ve Grafik 2'de verilmiştir.

Medikasyon öncesi ve sonrası 3. haftaya kadar çekilen KTG'lerinde anormallik açısından her iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Tedavi öncesi ve sonrası maternal sistolik ,diastolik ve ortalama arteriyel kan basınçlarda bir farklılık izlenmezken, medikasyon sonrası ortalama nabız dakika sayısı nitrogliserin

grubunda ($89,31 \pm 2,8$), placebo grubundan ($85,13 \pm 4,9$) anlamlı oranda yüksek bulundu ($p=0.013$).

Her iki grup arasında doğum şekilleri, doğum kiloları, doğum haftaları, Apgar skorları, neonatal yoğun bakım ihtiyacı, ventilatör desteği, inutero ölüm, prematürite, intrauterin gelişme geriliği ve neonatal komplikasyonlar açısından incelendiğinde anlamlı bir fark yoktu (Tablo 5).

Postpartum her iki gruptan birer hastada ağır preeklampsi gelişti. Medikasyon süresince nitrogliserin grubunda 2 (%15,3) hasta, placebo grubunda 4 (%26,6) hasta erken doğum tehdidi nedeniyle tokolitik tedavi aldılar, fark anlamsızdı. İlaç yan etkileri incelendiğinde anlamlı bir fark izlenmedi.

TARTIŞMA

Çalışmamızda nitrogliserin patch uygulaması sağ uterin arter RI'de ikinci hafta PI'de birinci hafta değerlerinde başlangıç değerlerine göre belirgin düşme saptandı. Prediastolik çentikte birinci haftada belirgin azalma oldu. Placebo grubunda kantitatif indekslerde değişiklik saptanmadı. Benzer olumlu etkiler sol uterin arterde de saptandı. Ancak 3. hafta indeks ölçümlerindeki iyileşme ve çentik gerilemesindeki olumlu etkiler açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Literatürde nitrik oksit donörlerinin uzun dönem kullanımında tolerans gelişebileceğini gösteren bir çok çalışma vardır(4-6). Bu toleransın sebeplerinden biride, endotel disfonksiyonu sonucu salınan superoxide anyonların neden olduğu ve damar endotelinin kaldırıldığında toleransın geçtiği bildirilmiştir(7). Bizim çalışmamızda olası bir endotel disfonksiyonun yol açtığı tolerans gelişimi nedeniyle 2. haftadan sonra Doppler bulgularında anlamlı bir değişiklik saptanmadığını düşünmekteyiz.

Anormal uterin arter Doppler bulgusu veren gebelerde yapılan çalışmalarda fetal plasental vasküler yatakta direncin yükselmesi uteroplasental akımın azalmasına ve dolayısıyla umbilikal arter Doppler indekslerinin artmasına yol açar(8,9,16-18).

Çalışmamızda plasebo grubunda umbilikal arter Doppler indeksleri çalışma grubuna göre dahi düşük seyretmiştir. Uterin arter prediyastolik çentik oranları hesaba katılınca çalışma grubunda plasebo grubuna göre daha yüksek oranda olması bu farklılığı açıklayabilir. İlerleyen zaman diliminde bu düşmenin devan etmediği saptandı. Orta serebral arter Doppler ideksi değerleri incelendiğinde her iki grup arasında ve grupların kendi içinde karşılaştırılmasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Yapılan çalışmalarda ilacın fetal sirkülasyonu etkilemediği dolayısıyla orta serebral arter Doppler indekslerini değiştirmedeği saptanmıştır (3,10,11).

Çalışmamızda perinatal sonuçlar açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yapılan çalışmalarda nitroglicerinin tedavi sonrası prediyastolik çentik oranında ortalama %50 azalma saptanırken bunun perinatal sonuçlara etkisi olmadığı gösterilmiştir(3,12,14). Bu gerek nitroglicerine karşı gelişen tolerans gerekse uteroplental perfüzyon patolojisinin kompleks etiyojisine bağlanabilir.

Çalışmamızda olgu sayımızın az olması ve literatürdeki benzer çalışmalarında da az sayıda olguyla yapılmış olması çalışmamızın sonunda kesin kararlar alınabilmesine imkan vermemektedir. Gelecekte nitrik oksit donörlerinin pratik kullanımda yarar sağlayıp sağlayamayacağı ve en etkin dozun bulunabilmesi için daha geniş serilerde randomize kontrollü klinik çalışma yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç olarak anormal uterin arter Doppler bulgusu olan gebelerde, bir nitrik oksit donörü olan nitroglicerinin uzun dönem ve uyguladığımız dozda kullanımının Doppler bulgularında ikinci haftaya kadar uterin arterde olumlu etkilerini görürken, üçüncü hafta sonunda bu etkinin devam etmediği ve perinatal sonuçlara da etkisinin olmadığı görülmüştür. Nitrik oksit donörlerinin uzun dönem kullanımda beklenen olumlu etkilerinin görülmemesi gelişen toleransa bağlanabilir.

KAYNAKLAR

1. Khong TY, DeWaf, Robertson WB. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by preeclampsia and small for gestational age infants. *Br J Obstet Gynecol* 1986;93:1049-59
2. Papageorghion AT, Cicero S, Yu CKH ;Bower S,Nicoladies KH. Screeningfor placental insufficiency by uterine artery Doppler. *Prenatal Neonat Med* 2001;6:27-37
3. C,Lees, S.Chappel et al.the efficacy and fetal-maternal cardiovascular effects of transdermal glyceryl trinitrate inthe prophylaxis of preeclampsia and its complications: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol*:1998 November;12(5)334-8.
4. Chirkov YY, Chirkova LP, Horowitz JDNitroglycerin tolerance at the platelet level in patients with angina pectoris. *Am J Cardiol* 1997 Jul 15;80(2):128-31
5. Sage PR, de la Lande IS, Stafford I, Bennett CL, Phillipov G, Stubberfield J, Horowitz JD. Nitroglycerin tolerance in human vessels: evidence for impaired nitroglycerin bioconversion. *Circulation* 2000 Dec 5;102(23):2810-5
6. Wlodek L, Sokolowska M. Why does nitroglycerin tolerance appear? *Postepy Hig Med Dosw* 2001;55(5):673-85
7. Gruhn N, Boesgaard S, Andersen C, Aldershvile J. Nitroglycerin tolerance: different mechanisms in vascular segments with or without intact endothelial function. *Cardiovasc Pharmacol* 2002 Aug;40(2):201-9
8. Thaler I, Weiner Z, Itskovitz J. Systolic or diastolic notch in uterine artery blood flow velocity waveforms in hypertensive pregnant patients: relationship to outcome. *Obstet Gynecol* 1992 Aug;80(2):277-82
9. Favre R, Ditesheim PJ. Value of Doppler of the uterine arteries and the association of uterine and umbilical velocimetry in pregnancies at risk. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1991;20(2):261-8
10. Bruno C. ,Erja H. ,Risto K. , Kari T. , Olavi Y. Effects of transdermal nitroglycerin on impedance to flow in the uterine, umbilical, and fetal middle cerebral arteries in pregnancies complicated by preeclampsia and intrauterine growth retardation. *Am. J. Obstet Gynecol* 1998;179:140-145
11. G.Luzi et al.nitric oxide donors in pregnancy: fetomaternal hemodynamic effects induced in mild preeclampsia and threatened preterm labor *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;14:101-109
12. Charlotta G. Effects of nitroglycerin on the uterine and umbilical circulation in severe preeclampsia. *Obstetrics Gynecology* 1995 October;86(4 pt 1):600-4
13. Israel T et al. The effect of isosorbide dinitrate on uterine artery umbilical flow velocity waveforms at mid-pregnancy. *Obstetrics Gynecology* 1996 November;88(5):838-43
14. A.Amit et al.the effects of a nitric oxide donor on doppler flow velocity waveforms in the uterine artery during the first trimester of pregnancy *Ultrasound Obstet Gynecol*:1998 Feb;11(2)94-7
15. Woo US, Liang ST, LORL significance of an absent or reversed and diastolic flow in Doppler umbilical artery waveforms U. *Ultrasound Med*1987;6:291
16. Worel JA, fleischer AC, et al: Duplex Doppler sonography of the umbilical arteries: predictive value in IUGR and correlation with birth weight *ultrasound Med. Biol.* 1991;17:207
17. Berkowitz GS, mehalek KE, Chitkara U et al.: Doppler velocimetry in the prediction of adverse outcome in pregnancies at risk for intrauterine growth retardation. *Obstet gynecol.* 1988; 71:742
18. Bower S, Campebell S, et al:Doppler ultrasound screening as a part of routine antenatal scanning prediction of preeclampsia and intra uterin growth retardation. *Br J Obstet Gynecol.* 1993;100:989-94

PREEKLAMPSİDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR VE DOĞUM ENDİKASYONLARI

Current Approach to Preeclampsia and the Indications of Delivery

Dr. Hüsnü Gökaslan, Dr. Emine Nihan Dedeoğlu, Dr. Zehra Neşe Kavak

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı.

ÖZET

Preeklampsia ve eklampsia, gerek anne, gerek fetus, gerekse obstetrisyenlerin yüzyıllardan beri var olan, ciddiyetini hiç kaybetmeyen yegane problemleridir. Anne ve bebek hayatını olumsuz yönde etkileyen bu hastalık, hipertansiyonun yanı sıra meydana gelen metabolik ve vasküler bozukluklar nedeniyle, gebeliğin sağlıklı ilerleme sürecini tehlikeye sokmaktadır. Yapılan çalışmalarda, preeklampsia ve eklampsinin, maternal mortalite sıralamasında ne yazık ki 3. olduğunu göstermektedir. Bunca çalışmalara rağmen, hastalığın taramasında kullanılacak elle tutulur ideal test halen bulunamamıştır. Bunun yanında preeklampsiden korunabilmek için de, geçmişte yapılmış pek çok araştırma olmasına rağmen, kesin bir kanı oluşturulamamıştır ve halen bilinen efektif koruyucu bir tedavisi yoktur. Tek bilinen kesin çözüm fetus ve plasentanın doğurtulmasıdır. Doğum, tedavide kesin çözüm olmasına rağmen doğum zamanı hakkında kararını verebilmek obstetrisyenler için şu gün bile oldukça zordur.

Böylesine komplike ve riskli hastalıkta elbetteki çok dikkatli ve temkinli olmalıyız. Primer amaç maternal riski azaltmak ve optimal perinatal surviyi sağlamak olmalıdır. Bunun için gebelik öncesi değerlendirme, erken antenatal bakım, sık antepartum ziyaret, doğru zamanda terminasyon ve uygun postpartum yönetim şarttır.

Anahtar Kelimeler: Preeklampsia, Doğum

ABSTRACT

Being known over the centuries, preeclampsia and eclampsia is an everlasting problem carrying severity for both mother and fetus as well as obstetricians. The disease endangers the lives of both mother and fetus adversely affecting the healthy progression of pregnancy due to hypertension resulting from metabolic and vascular disorders. Unfortunately, preeclampsia and eclampsia keep the third line in maternal mortality list despite of all the studies performed. In spite of all the investigations, there is still no reliable test for screening of the disease. Although there many studies done previously, an absolute solution is lacking for the prevention of preeclampsia and still an established preventive method could not be devised. The only direct solution known so far is the delivery of the fetus and placenta. Although the delivery is the definitive treatment, the decision for the timing of the delivery is very difficult for obstetricians even for today.

It is needless to say that we should be very careful and deliberate in such a disease so complicated and carrying a great risk. The aim should be to decrease the maternal risk and provide an optimal perinatal outcome. To achieve this goal, an approach including prenatal evaluation, early prenatal care, close antepartum follow-up, correct and timely termination of pregnancy with appropriate postpartum management should be carried out.

Key Words: Preeclampsia, Delivery

GİRİŞ

20. yüzyılda tıp alanında kaydedilen olağanüstü gelişmelere rağmen; gebelikte gözlenen hipertansif durumlar, tüm dünyada büyük bir obstetrik sorun olarak halen karşımıza çıkmaya devam etmektedir. Etiyolojisi tam olarak aydınlatılamayan bu hastalık, gelişmiş ülkelerde daha iyi antenatal takip, tanı ve tedavi yöntemleri ile daha az görülürken, ülkemizde hala güncelliğini korumaktadır (Tablo1).

Hipertansiyon (HT) tüm gebeliklerin %12-22 sinde görülen bir komplikasyon olup, maternal ve perinatal mortalite ve morbiditeyi anlamlı olarak arttırmaktadır (1,2,3). Anne ve bebek hayatını olumsuz yönde etkileyen bu hastalık, hipertansiyonun yanı sıra meydana gelen metabolik ve vasküler bozukluklar nedeniyle, gebeliğin sağlıklı ilerleme sürecini tehlikeye sokmaktadır. ABD, gebelikte hipertansif hastalıkların maternal ölümlerin %17.6'sından sorumlu olduğunu bildirmektedir(1,4,5). Yapılan çalışmalar gerek kendi ülkemizde gerek diğer ülkelerde preeklampsia ve eklampsinin maternal mortalite sıralamasında 3. olduğunu göstermektedir.

(Tablo2 ve 3).

Tablo 1: Perinatal ve maternal mortalite oranlarının ülkelere göre dağılımı

ÜLKELER	Perinatal mortalite Oranı (/1000)	Maternal mortalite Oranı (/100,000)
Hindistan	65	570
Pakistan	70	340
TÜRKİYE	50	180
Bulgaristan	15	27
Almanya	5	22
Yunanistan	15	10
ABD	10	12
İngiltere	10	9

(Datalar WHO 1996 ve UNICEF 1998 yayınlarıdır)

Sınıflandırma:

Gebelikte görülen hipertansif hastalıklar 4 başlık altına toplayabiliriz;

- Preeklampsia-Eklampsia
- Kronik HT :
- Kronik HT üzerine süperimpoze preeklampsia
- Gestasyonel HT: (a) transient = geçici HT: kan basıncı postpartum 12 haftada normale döner. (b) kronik HT: kan basıncı yüksekliği persiste eder (6).

Tablo 2: Gebelikle ilgili mortalite oranları*

Ölüm nedenleri	Mortalite oranları (1/100,000)
Embolizm	1,9
Kanama	1,6
Preeklampsi-Eklampsi	1,5
Enfeksiyon	0,8
Kardiyomyopati	0,4
Anestezi	0,3
Diğer	1,0
Bilinmeyenler	0,1
Tüm nedenler	7,5

(MacKay ve ark. (51))

*20 ve üzerindeki gestasyonel haftalarda gebelikle ilişkili ölümler (her 100,000 canlı doğumda bir)

PREEKLAMPİ EKLAMPİ:

Genellikle, gebeliğin 20. gestasyonel haftasından sonra kan basıncının 140/90 mmHg'nin üzerinde olması ve 24 saatlik idrarda proteinürinin 0,3g ve üzerinde olması olarak tanımlanır. Daha erken ortaya çıkması altta yatan bir hastalığı (renal, endokrin hastalıklar yada kronik HT) veya mol hidatiform, non-immün hidrops fetalisi akla getirmelidir.

Önceleri, maksimum kan basıncı değerleri 140/90 mmHg'nin altında olsa bile, annenin normal değerlerinde sistolik kan basıncının 30mmHg ve diyastolik kan basıncının 15mmHg artması preeklampsi için önemli bir gösterge olarak kabul edilirdi, şimdi ise Working Group tarafından yapılan araştırmalar sonucunda "30-15 kuralı"nın preeklampsi için iyi bir prognostik gösterge olmadığı kabul edilmiştir (6,7,8). Buna rağmen sistolik kan basıncında 30mmHg, diastolik kan basıncında 15mmHg yükseliş olan kadınların daha yakın gözlemi hak ettikleri de savunulmaktadır. HT tanıda en önemli kriter olmakla birlikte, aniden de ortaya çıkabilir. En ciddi HT atağı sabaha karşı 02:00 da ortaya çıkar. Proteinüri ise en son gelişen bulgudur ve fetal tehlikenin bir göstergesidir.

EPİDEMİYOLOJİ SINIFLANDIRMA-PATOFİZYOLOJİ :

Preeklampsinin kesin insidansı bilinmemekle birlikte genel popülasyonun ortalama %5-8 inde gözlenen bir hastalıktır (1-9-10). Genellikle nulliparlarda ve yeni partner ile olan ilk gebeliklerde daha sık gözlenir. Diğer predispozan faktörler arasında; siyah ırk, çoğul gebelik, obezite, diyabet, anne yaşının 20'nin altında yada 40'ın üzerinde olması, düşük sosyoekonomik düzey, kronik HT ve altta yatan böbrek hastalığı, Antifosfolipid sendromu, vasküler ve konnektif doku hastalığı gibi pek çok etkenin olduğu bilinmektedir(4,9,11,12). Preeklampside genetik ve çevresel faktörlerin yeri tam olarak açık olmamakla birlikte bazı araştırmacılar preeklampsinin genetik bir temelini varlığından söz etmektedirler (13,14,15,16).

Klinik olarak tek veya kombine semptomlardan oluşan bu sendromun beraberinde; ödem, serebral ve vizüel semptomlar, epigastrik ağrı, baş ağrısı ve proteinüri, oligüri, trombositopeni, karaciğer fonksiyon testlerinde artış gibi pek

Tablo 3: Preeklampsi yada eklampsi nedeniyle ölen kadınlar arasında spesifik ölüm nedenleri

Ölüm nedenleri	Ölüm yüzdesi		
	Preeklampsi	Eklampsi	Toplam
Serebrovasküler hast.	17,3	21,4	38,7
Serebrovasküler hemoraji	15,8	18,8	34,7
Serebral ödem	1,1	1,8	2,9
Serebral emboli	0,4	0,8	1,1
Renal / Hepatik yetmezlik	7,2	5,4	12,5
HELLP sendromu	4,8	2,3	7,1
Diğer hastalıklar	13,9	11,8	25,7
HT'na spesifik olmayanlar	7,6	8,3	15,9
Preeklampsi ve Eklampsi	50,8	49,2	100

(MacKay ve ark. (51))

çok laboratuvar anormallikler de mevcuttur.

Genelde preeklampsi hafif ve şiddetli olarak 2 grupta değerlendirilmektedir. Şiddetli preeklampsinin ölçütleri;

- Hasta yatak istirahatinde iken, 6 saat ara ile yapılan iki ölçümde Sistolik kan basıncının 160 mm Hg'nin yada Diastolik kan basıncının 110 mm Hg'nin üzerinde olması
- 24 saatlik idrarda proteinürinin 5gr yada üzerinde olması (rasgele bakılan idrarda >+3 dipstik)
- Oligüri (<500ml/24 saat)
- Serebral ve vizüel semptomların varlığı
- Pulmoner ödem ve siyanoz
- Epigastrik ya da sağ üst kadranda ağrısı
- Bozulmuş karaciğer fonksiyon testleri
- Trombositopeni (<100,000/mm³)
- Fetal büyüme geriliği

Bunlardan birinin ya da daha fazlasının varlığı preeklampsinin şiddetli olduğunu düşündürmelidir (1).

Preeklampsi bir kadında maternal metabolizma oldukça karmaşıktır. Vasküler cevap, plazma volümündeki değişiklikler ve koagülasyon kaskadının aktivasyonu hakkında önceden tanımlanmış değişikliklere ek olarak; endotel aktivasyonu, enflamatuvar belirteçlerde artış, oksidatif stres ve anjiyotensin reseptörlerine karşı oluşan antikorlar gibi yeni pek çok kanıt vardır. Tüm bu bulgular preeklampsinin multifaktöryel ve multisistemik bir hastalık olduğunu desteklemektedir.

Ancak Literatürlerin çoğu trofoblastik invazyon üzerinde durmaktadır ve hipertansiyonun şiddetinin bu invazyonun derecesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. (6,17,18,19). Ayrıca preeklampside, dolaylı yoldan prostoglandinlerin de rol aldığı, vasküler değişiklikler de ön plandadır. Gözlenen en önemli değişiklik hemo-konsantrasyondur. Tromboksan A2, nitrik oksid, prostosiklin ve endotelin gibi vazoaaktif ajanların birbiri ile etkileşimi sonucunda şiddetli bir vazokonstriksiyon meydana gelmektedir. Ortaya çıkan klinik semptomların altında da işte bu vazokonstriksiyon yatmaktadır (20,21).

Ciddi preeklampside hepatik fonksiyonlarda da anlamlı değişiklikler meydana gelir. Alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz yükselir, özellikle hemoliz varlığında hiperbilirubinemi ortaya çıkar. Dikkat edilmesi gereken bir noktada: üst abdominal ağrısı olan hastada karaciğerde subkapsüler hematoma olabileceğidir ve bu yüzden nadir de olsa görülen hepatik rüptürün mortalitesi oldukça yüksektir (22). Ciddi preeklampsilerde hepatik hasara bağlı HELLP sendromu gelişebilir. Hemoliz (mikroanjiopatik hemolitik anemi), artmış karaciğer enzim seviyeleri ve trombositlerde düşüğe izlenen bu hastalık ciddi preeklampsilerin %20 sinde gözlenir (23,24). Gözlenen klinik ve patolojik semptomlar intravasküler endotel hasarından kaynaklıdır.

Nörolojik ve serebral bulgu ve belirtilerin içinde baş ağrısı, görmede bulanıklık ve hiperrefleksi bulunmakla beraber en önemlisi, maternal mortalitenin primer nedenlerinden biri olan, eklampsidir. Genellikle intrakranial kanama ile ilişkilidir (25,26,27). Eklampsisi tüm doğumların %0,2-0,5 inde gözlenir ve preeklampsi gebelerin 1/200 ünde ortaya çıkar (28). Ataklar özellikle sosyoekonomik düzeyi düşük, nullipar, siyah kadınlarda gözlenir. %50 si antepartum, %25 i intrapartum, diğer %25 i de postpartum periodda ortaya çıkar (29). Geç başlayan postpartum eklampsisi ise, hastaların %16 sında izlenir ve preeklampsisi semptom ve bulguları olan kadınlarda, konvülsiyonların doğumdan 48 saat sonra ortaya çıkması olarak tanımlanır (30). Patogenezi henüz açıklığa kavuşmamış olmakla birlikte genelde generalize tonik-klonik tipte ataklar gözlenir. İlerleyen durumlarda hipertansif ensefalopati de gelişebilir. Bu nedenle ki eklampsisi mutlak önlenmesi gereken bir durumdur. Konvülsiyonları önlemek için bilinen en eski ve hala güncelliğini koruyan metot magnezyum sülfat (MgSO₄) kullanımıdır. Yapılan pek çok randomize çalışma MgSO₄ ın eklampsisi sıklığını azaltmada fenitoinden daha etkin olduğunu göstermiştir (31,32). Ne yazık ki yan etkileri bakımından o kadar da güvenilir olmadığı için periyodik olarak takip edilmelidir.

Magnesium'un serumdaki normal seviyesi : 1.8 - 3 mg / dl dir. Terapötik doz ise 4.8 - 8.4 mg/dl (4-7 mEq/L). Terapötik seviyeye ulaşana kadar Mg düzeyi 4-6 saatte bir ölçülmelidir. Reflekslerin kaybolması (Patella vb.), solunum sayısı < 10 - 14 / dakika olması ve idrar çıkışının <30 ml/saat veya 100 ml/4 saat olması toksisite belirtisidir.

- Derin Tendon reflekslerinin kaybı: 10 - 12 mg / dl (8 - 10 mEq / L)
- Solunum Arrestisi : 15 mg / dl (13 - 15 mEq / L)
- Kardiak Arrest : 25-30 mg / dl (> 25 mEq / L)
- Antidotu ise IV 10ml %10 luk Ca klorid yada Ca glukonattır.

PREEKLAMPSİYİ ÖNCEDEN TANIYABİLİR MİYİZ?:

Patogenezindeki bunca karışıklık preeklampsiyi anlaşılabilir kılmaktadır. Henüz tarama için elle tutulur hiçbir ideal test bulunamamıştır (33). Ürik asit en yaygın kullanılan test olmasına rağmen pozitif prediktif değeri yalnızca %33 dür ve preeklampsisi taraması için kullanılması henüz ispatlanmamıştır (34). Uterin arter doppler çalışmalarının ise

düşük riskli preeklampsi kadınlarda yararının olmadığı bildirilmektedir (35,36).

PREEKLAMPSİDEN KORUNABİLİR MİYİZ?:

Bununla ilgili geçmişte yapılmış pek çok araştırma olmasına rağmen halen kesin bir kanı oluşmamıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalar düşük doz aspirin, kalsiyum kullanımı ve antioksidan tedavi üzerine odaklanmıştır.

1-Aspirinin Yeri?:

Pek çok kanıt dayalı çalışma göstermektedir ki: düşük doz aspirin profilaksisinin, düşük riskli kadınlarda preeklampsiden korumada herhangi bir yararı bulunmamaktadır (6,37,38,39,40). Daha önceleri yapılmış olan çalışmalar aspirin kullanımının preeklampsisi insidansını azalttığını söyleseler de , bugün galip gelen düşünce ; risk faktörü olmayan kadınlarda hiçbir yararının olmadığıdır. Bu görüş dünyanın pek çok farklı popülasyonunda yapılmış olan sekiz geniş çalışmanın bir sonucudur. Tüm bu çalışmalarda 27,000 den fazla kadına düşük doz aspirin verilmiştir ve preeklampsisi insidansında minimal bir etki ya da hiçbir yarar gözlenmemiştir (38,39,41-47). En önemli çalışmalardan biri National Institutes of Health tarafından yayınlanmıştır; preeklampsisi için yüksek risk taşıyan 2539 kadın önce 4 alt gruba ayrılmış (insülin kullanan gestasyonel diyabetliler, kronik hipertansiyonu olanlar, multifetal gebeliği olanlar ve önceki gebeliğinde preeklampsisi olanlar) ve bir bölümüne düşük doz aspirin profilaksisi bir bölümüne de plasebo verilmiştir. Sonuçta preeklampsisi insidansı, perinatal ölüm, preterm doğum ve fetal büyüme geriliği bakımından dört alt grupta da herhangi bir anlamlı fark gözlenmemiş (39).

2-Kalsiyumun yeri?:

Kalsiyum kullanımının preeklampsiyi önlediğine dair bir veri yoktur, aksine yapılmış olan geniş, randomize, kontrollü çalışmalarda ise preeklampsiyi önlemede bir yararının olmadığı gösterilmiştir (38,48,49). National Institutes of Health tarafından yapılmış olan geniş bir çalışmada; 13-21 gestasyonel haftalar arasındaki sağlıklı nullipar 4589 kadın alınmış ve randomize olarak bir bölümüne günde 2gr elementer kalsiyum, bir bölümüne de plasebo verilmiş. Her iki grupta da preeklampsinin insidansında ve şiddetinde bir azalma izlenmemiştir (48).

3-Antioksidanların yeri?:

Son zamanlarda yapılan antioksidan tedavilerle (1000gr/gün vitamin C ve 400mg/gün vitamin E) ilgili çalışmalar ümit vaat edici görünmekle birlikte daha geniş randomize çalışmalara ihtiyaç vardır (50).

PREEKLAMPSİDE MATERNAL VE NEONATAL RİSKLER NELERDİR?:

Preeklampsisi, gebelikte görülen, sıklıkla anlamlı maternal-neonatal mortalite ve morbidite oranları ile ilişkili olan bir hastalıktır. Maternal riskler; HELLP sendromu, dekolman plasenta, eklampsisi, böbrek yetmezliği, serebrovasküler hasar, dissemine intravasküler koagülopati, Pulmoner ödem ve ölüm, neonatal riskler ise; şiddetli intrauterin gelişme geriliği, hipoksi, asidoz, perinatal asfiksi, prematürite sekelleri ve ölümdür.

MacKay ve ark. yaptıkları bir çalışmada, “Centers for Disease Control and Prevention's (CDC) Pregnancy Mortality Surveillance System” verileri kullanılmış ve 1979-1992 yılları arası taranmış, 20. gestasyonel hafta ve üzerinde 4024 gebeliğe bağlı ölüm tespit edilmiştir (51). Bunların 720 si (%19,6) preeklampsi ya da eklampsiye bağlı komplikasyonlar nedeniyle ölümlerle sonuçlanmıştır (1,5/100,000 canlı doğum). Bununla birlikte artmış maternal yaş ile preeklampsi ve eklampsi nedeniyle meydana gelebilecek olan mortalitede artış gözlenmiştir. En yüksek ölüm riski 20-28. gestasyonel haftalar arasında olarak bildirilmiştir. Siyah kadınların ise beyazlara oranla 3,1 kat daha fazla ölüm riski taşımakta oldukları tespit edilmiştir. Bir uçtan bir uca preeklampsi-eklampsi vakalarında ölüm oranını her 10,000 doğumda 6,4 olduğunu tespit etmişler.

FETAL DEĞERLENDİRME NASIL YAPILMALI?:

Fetal belirtiler preeklampsi bir kadın için önemli bir göstergedir. Non-stress test (NST), ultrasonografik ölçümlerle fetal aktiviteyi değerlendirme, amniotik sıvı volümü (biyofizik profil=BP) ve fetal hareketlerin sayımı, fetal durumu değerlendirmede en çok kullanılan metodlardır. Bununla birlikte akciğer matürasyonunda önem taşır ve gerekli ise gebeliği sonlandırmadan önce amniosentez yapılabilir. Anneye günlük fetal hareketleri sayması önerilir, herhangi bir problem olduğu düşünülürse rutin testlere geçilir; haftada bir NST ve BP, 3 haftada bir USG ile kontroller yapılır (6).

MATERNAL DEĞERLENDİRME NASIL YAPILMALI?:

Preeklampsinin halen bilinen efektif koruyucu bir tedavisi yoktur ve tek bilinen kesin çözüm fetus ve plasentanın doğurtulmasıdır. Gebenin yönetiminde primer amaç maternal riski azaltmak ve optimal perinatal yaşam oranını sağlamaktır. Bunun için gebelik öncesi değerlendirme, erken antenatal bakım, sık antepartum ziyaret, doğru zamanda terminasyon ve uygun postpartum yönetim şarttır. Düzenli bir şekilde izlenen trombosit sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, 24 saatlik idrarda protein ölçümleri (şiddetli olgularda haftada 2 kez tavsiye edilmektedir) bize büyük kazanç sağlar. Her 4 saatte bir kan basıncı ölçümünün yapılması HT ataklarını tespit edebilmek için mutlak gereklidir. Gebelikte hipertansif hastalıklarda kullanılan, kanıtlanmış antihipertansif ilaçlar yararlıdır (52,53). Tedavinin amacı kan basıncı yükselmeleri sonucunda meydana gelen vasküler, özellikle de uteroplasental damarlardaki, hasarı önlemektir (54). En çok kabul gören eşik değer diastolik kan basıncının 110mmHg ve üzerinde olmasıdır (28,54,55). Kabul edilen fikre göre, ideal bir antihipertansif ilaç güçlü, güvenilir, hızlı etkili, kontrol edilebilir ve maternal - fetal yan etkileri olmayan bir ilaç olmalıdır (6). En çok kullanılan ilaçlar; hidralazin, labetalol, nifedipin ve sodyum nitroprussid, bunlarla ilgili açıklayıcı bilgiler Tablo 4 de gösterilmektedir.

Tablo 4: Preeklampside akut şiddetli hipertansiyon* tedavisi

İlaç	Öneriler
Hidralazin	5mg intravenöz yada 10mg intramusküler başlanır. Kan basıncı kontrol edilemiyorsa 20 dakikalık aralıklarla doz tekrarlanır. Kan basıncı kontrol edildikten sonra ihtiyaç oldukça tekrarlanır (genellikle 3 saat). Toplam 20mg intravenöz yada 30mg intramusküler kullanıma rağmen kan basıncı kontrol altına alınamıyorsa başka bir ilaca geçilmelidir.
Labetolol	20 mg intravenöz bolus ile başlanır. Etki suboptimal ise 10 dakika sonra 40mg ve sonrasında 10 ar dakika ara ile iki kez 80mg ek doz yapılır. Maksimum doz 220mg dır. İstenilen kan basıncı değerlerine ulaşamaz ise diğer bir ilaca geçilmelidir. Astım yada kojestif kalp yetmezliği olan kadınlarda kullanılmamalıdır.
Nifedipin	Oral yoldan 10mg ile başlanır, gerekli ise 30 dakikada bir tekrarlanır. Hipertansiyon tedavisinde nifedipinin kısa-etkisi FDA tarafından henüz onaylanmamıştır.
Sodyum nitroprussid	Listedeki diğer ilaçlara cevap vermeyen ve/veya hipertansif ensefalopati bulguları olan nadir hipertansiyon vakalarında kullanılır. 0,25µg/ (kg.dak) hızında başlanır, maksimum doz 5 µg/ (kg.dak) dır. 4 saatten uzun kullanımında fetal siyanid zehirlenmesine neden olabilir.

(Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group (6))

*Kan basıncı Sistolik ≥ 160 mm Hg ve/veya Diastolik ≥ 105 mm Hg

DOĞUM İÇİN ENDİKASYONLAR NELERDİR?:

Genelde kabul edilmiş olan durumlar (6);

1- Maternal endikasyonlar:

- Gestasyonel yaş \geq 38 hafta
- Trombosit sayısı $< 100,000/mm^3$
- Hepatik fonksiyonlarda progresif bozulma
- Renal fonksiyonlarda progresif bozulma
- Dekolman plasenta şüphesi
- Persiste eden şiddetli baş ağrısı ya da vizüel bozukluklar
- Persiste eden epigastrik ağrı, bulantı ya da kusma

2- Fetal endikasyonlar:

- Ciddi fetal büyüme geriliği
- Bozulmuş fetal test sonuçları
- Oligohidramnios

ŞİDDETLİ PREEKLAMPSİDE DOĞUMUN ZAMANI VE TERMDEN UZAK GEBELİKLERDE YAKLAŞIM NE OLMALIDIR?:

Preeklampside doğum, tedavide kesin çözüm olmasına rağmen doğum zamanı hakkında kararı verebilmek oldukça zordur. Yapılan pek çok çalışmada da kesin bir sonuca varılamamakla birlikte belli konularda fikir birliğine varılmıştır. Gestasyonel yaş 34. haftanın üzerinde ise 24 saat içerisinde doğum uygundur. Gestasyonel yaş 33-34 hafta ise doğum düşünülebilir fakat fetusün uygulanacak kortikosteroid tedavisinden de yarar görebileceği unutulmamalıdır.

Obstetrisyenler için asıl sıkıntı 33 haftanın altındaki termden uzak gebeliklerde yönetimin nasıl olması gerektiğidir. Tedirginliğin nedeni; acil doğum yüksek perinatal mortalitelerle sonuçlanırken, geciktirilmiş doğum ise annede ciddi morbiditelere neden olmaktadır. Term olmayan gebeliklerde doğum süresini 1 hafta bile uzatabilmek perinatal yaşam oranını olumlu yönde etkilemektedir. Perinatal mortalitenin düşük olması için maternal ve fetal takibin çok iyi yapılması ve neonatal yoğun bakım ünitesinin düzenli çalışması gerekmektedir.

Bu konu üzerine yapılmış olan en önemli prospektif gözlemsel çalışmalardan biri Sibai ve ark.⁽⁵⁶⁾ tarafından gerçekleştirilmiştir: 109 şiddetli preeklampsisi olan 2. trimester gebe kadın araştırılmış ve bunlardan 24. gestasyonel hafta ve daha altında olanlarına (n=25) gebelik terminasyonu önerilmiştir. Oysa ki 24. haftadan büyük fakat 28. haftadan küçük gebeliklere ise (n=84) agresif maternal ve fetal monitorizasyon eşliğinde ekspektan tedavi önerilmiştir. Terminasyon önerilen, 24 hafta ve altındaki 25 kadından 10'u acil doğuma onay vermiş, bu kadınlarda morbidite yada ölüm gözlenmemiş, bununla birlikte canlı kalan fetusta olmamış. Geride kalan 15 kadın doğumu kabul etmeyip konservatif tedaviyi tercih etmişler; süreyi ortalama 19,4 gün uzatabilmelerine rağmen, 4 kadın (%27) major morbidite ile karşı karşıya kalmış ve perinatal yaşam oranı %6,7 tespit edilmiştir (sadece 1 fetus canlı kalabilmiştir). 24 haftadan büyük 84 kadının ise 30'u acil doğuma alınmış, 54'ü ekspektan tedavi

alabilmişler ve gebelik süreleri ortalama 13,2 gün uzatılabılmıştır. Acil doğuma maruz kalanlarla karşılaştırdıklarında ise; ekspektan tedavi alan grup diğerine oranla anlamlı bir şekilde daha fazla perinatal yaşam oranına (%76,4'e karşın %35), daha fazla doğum ağırlığına sahip oldukları (880'e karşın 709gr) ve neonatal komplikasyon insidanslarının da bu grupta daha az olduğu tespit edilmiştir. Sonuçta 25 haftadan küçük gebeliklerde doğumun daha doğru bir tercih olduğunu savunmuşlar ve eklemişlerdir; 24 haftadan büyük, 27 hafta ve altındaki şiddetli preeklampitik hastalarda, perinatal sonuçları düzeltmek için, tersiyer bir merkezde, agresif maternal ve fetal monitorizasyon eşliğinde ekspektan tedavinin daha iyi olabileceğini söylemişlerdir.

Konservatif tedavide amaç gestasyonel süreyi uzatmaktır böylelikle neonatal sonucu biraz daha düzeltebilmektir fakat unutulmamalıdır ki bu süre içerisinde anne sağlığı tehlikeye girebilir. Yapılmış olan 2 ayrı retrospektif çalışmada konservatif yaklaşım, 32 haftadan küçük şiddetli preeklampsili kadınlarda, maternal morbiditenin daha ciddi olduğu gösterilmiştir (57,58). Moodley ve ark. 12 kadından 1 inin akut renal yetmezlik nedeniyle diyalize maruz kaldığını ve yine 12 kadından 1 inin öldüğünü yayınlamışlardır. Olah ve ark. ise konservatif yaklaşımında HELLP sendromu gelişme sıklığında artış olduğunu yayınlamışlar (57,58). Bu ve benzer çalışmaların sonuçlarının özeti Tablo 5 de sunulmuştur.

Gracia ve ark. yapmış oldukları bir diğer çalışmada ise; 24-34 haftalar arasında ekspektan tedavi uygulanan 100 şiddetli preeklampitik ve 29 süperimpoze preeklampitik hastaların maternal ve perinatal sonuçlarının farklılıklarını karşılaştırmışlardır (59). Hastalara IV magnezyum sülfat, glukokortikoidler ve antihipertansif ilaçlar verilmiş, seri karaciğer fonksiyon testleri, tam kan sayımı, koagülasyon profilleri ve renal fonksiyon testleri ile takip edilmiştir. Fetus ise günlük non-stres test ve haftada 2 kez USG ile takibe alınmıştır. Gebelik süreleri ortalama 8,4 ve 8,5 gün (preeklampitik süperimpoze preeklampitik) uzatabilmişlerdir. Oligüri, ablasyo plasenta ve HELLP sendromu en sık görülen komplikasyonlar olup, bu çalışmada %16 olarak tespit edilmiştir. Hall ve ark. ise major komplikasyonları % 27 ile olarak bildirmiştir. Benzer çalışmalarda Sibai ve ark. dekolman plasenta oranını % 4.3 ün üzerinde, Odendaal ve ark. ise %20 nin altında olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmada ilginç olarak hiçbir grupta DIC yada eklampsi vakasına rastlanmamış fakat Hall ve ark. nin, ekspektan tedavi uyguladıkları şiddetli preeklampsili kadınlarda yaptıkları en geniş seride eklampsi insidansını % 3 olarak bildirmişlerdir (60-62).

Hall ve ark., Visser ve ark., Odendaal ve ark. 34 haftadan küçük preeklampsili 129 kadına ekspektan tedavi uygulamışlar; doğum süresini ortalama 11 gün uzatabilmişler ve tüm perinatal mortalite oranını % 22,3 olarak bildirmişlerdir (63-65).

Tablo 5: Termden uzak şiddetli preeklampsili gebelerde, konservatif tedavi yada acil doğum uygulananlarda, maternal mortalite ve ölüm oranlarının karşılaştırılması

Tedavi Şekli	Çalışma	Yıl	Gebelik haftası	Hasta (n)	Major maternal morbidite (n)	Ölüm (n)
Doğum	Sibai et al. ⁽⁵⁶⁾	1990	<25	10	yok	0
	Olah et al. ⁽⁵⁸⁾	1993	24-32	28	yok	0
Gözlem	Sibai et al. ⁽⁸⁴⁾	1985	18-27	60	Dekolman plasenta (15) Eklampsi (10) HELLP (10) Akut renal yetmezlik (3) Hipertansif ensefalopati (2) İntraserebral hemoraji (1) Hepatik hematom rüptürü (1)	0
	Sibai et al. ⁽⁵⁶⁾	1990	<25	15	Dekolman plasenta (2) Eklampsi (1) HELLP (3)	0
	Moodley et al. ⁽⁵⁷⁾	1993	<26	12	Dekolman plasenta (1)	1
	Olah et al. ⁽⁵⁸⁾	1993	24-32	28	Akut renal yetmezlik (1) Pulmoner ödem (1) HELLP varyantı (4)	0
	Visser and Wallenburg ⁽⁸⁵⁾	1995	<32	254	Dekolman plasenta (13) Eklampsi (1) HELLP (24) Pulmoner ödem (4) Hemorajik komplikasyon (15)	0
	Pattinson et al. ⁽⁸⁶⁾	1988	<28	45	Dekolman plasenta (1) Pulmoner ödem (3)	0
	Odendaal et al. ⁽⁶⁵⁾	1987	<34	129	Dekolman plasenta* HELLP* Akut renal yetmezlik*	0

(Jenkins SE ve ark. ⁽⁸³⁾)

* Bu komplikasyonların sayıları yayında bildirilmemiştir.

Bunca araştırmanın sonucuna göre termden uzak şiddetli preeklampsisi olan gebeye ne yapmamız gerektiğini en güzel açıklayan Schiff ve ark. ⁽⁶⁶⁾ olmuştur;

Maternal ölçütler:

- Aşağıdakilerden biri veya daha fazlası var ise, hemen doğum (72 saat içerisinde)
 - 1- Kontrol edilemeyen HT
 - 2- Eklampsi
 - 3- Trombosit sayısı <100,000/ml
 - 4- Epigastrik ağrı ile beraber AST veya ALT değerlerinin normalin iki katına çıkması
 - 5- Pulmoner ödem
 - 6- Renal fonksiyonların bozukluğu, persiste oligüri (<0,5ml/kg/saat)
 - 7- Ciddi baş ağrısı ve görme bozukluğu
- Aşağıdakilerden biri veya daha fazlası var ise, konservatif yaklaşım
 - 1- Kontrol altında HT

- 2- Üriner protein <500mg/24saat
- 3- Sıvı ve yiyecek alımına cevap veren oligüri (<0,5ml/kg/saat)
- 4- Epigastrik ağrı olmaksızın AST veya ALT değerlerinin normalin iki katına çıkması

Fetal ölçütler:

- Aşağıdakilerden biri veya daha fazlası var ise, hemen doğum (72 saat içerisinde)
 - 1- Fetal distres
 - 2- Amniotik sıvı indeksi <2
 - 3- Ultrasonografik tahmini fetal ağırlık < 5 persentil
 - 4- Umbilikal arter diyastolik akımında değişiklik
- Aşağıdakilerden biri veya daha fazlası var ise, konservatif yaklaşım
 - 1- Biyofizik profil = 6
 - 2- Amniotik sıvı indeksi > 2
 - 3- Tahmini fetal ağırlık > 5 persentil

DOĞUM ŞEKLİ NASIL OLMALIDIR?, ŞİDDETLİ PREEKLAMPSİDE ACİL SEZERYAN ŞART MIDIR?:

Preeklampside, şiddetli preeklampsisi belirtileri olsa bile, ek bir cerrahi stresten kaçınmak için vajinal doğum sezaryene tercih edilmektedir (1,6). Doğum için karar verildiği andan itibaren agresif doğum indüksiyonuna başlanmalıdır ve 24 saat içerisinde doğum sonlanmış olmalıdır. Eğer kabul edilebilir zaman içerisinde vajinal yolla doğum gerçekleştirilemiyorsa sezaryen tercih edilmelidir (67,68).

Retrospektif bir çalışmada preeklampsisi nedeniyle yapılmış 5472 doğum araştırılmıştır. Bunların yalnızca 114 ünde şiddetli preeklampsisi gözlenmiştir (% 2,1). Malprezentasyon, daha önce sezaryen olmuş olanlar, çoğul gebelik, plasenta previa nedeniyle sezaryen olanlar bu gruba dahil edilmemiştir. 114 hastanın 93'üne doğum şeklini seçme hakkı verilmiştir. 34 ü acil sezaryen, 59'u indüksiyonla doğum tercih etmiş. 59 kadının 37'si vajinal doğum yapmış, 22'si daha sonra sezaryene alınmıştır. Yapılan araştırmanın sonucunda sezaryenle doğum yapan annelerde ve yenidoğanlarda pulmoner komplikasyonların daha fazla olduğu gözlenmiştir. Öte yandan, Bishop skorunun ve gestasyonel yaşın doğum indüksiyonunun başarı oranına etkisinin olmadığı gözlenmiştir. Özellikle 32. haftadan küçük gebeliklerde acil sezaryen ve indüksiyon sonrası sezaryen olanlar karşılaştırılmış; ne maternal ne de neonatal açıdan herhangi bir fark izlenmemiştir. Yani acil sezaryene alınanlarda maternal yada neonatal morbidite oranında bir azalma gözlenmemiştir (69)(Tablo 6a - 6b - 6c).

Tablo 6: Coppage ve ark. (69) nın yapmış oldukları çalışmada, hastaların demografik özellikleri, maternal-neonatal mortalite oranları ve sezaryen doğum sonuçları gösterilmektedir

Tablo 6a: Maternal morbiditenin karşılaştırılması (n=93)

Maternal sonuç	Vajinal doğum (n)	Sezaryen doğum (n)	P değeri
Kardiyak	0	1	AD
DIC	0	2	AD
Endometrit	0	3	AD
Hemoraji	4	2	AD
Hipertansiyon	21	29	AD
Karaciğer	7	15	AD
Pulmoner	3	14	<,05
Nörolojik	10	16	AD
Renal	1	2	AD

AD: Anlamli değil

Nassar ve ark. ve Alexander ve ark. hem başarısı hem de fetusun güvenliği açısından indüksiyonlu doğumu önermektedirler (70,71). Nassar ve ark. şiddetli preeklampsisi nedeniyle indüksiyon alan kadınlarda vajinal doğum oranını %48.3 olarak bildirmiştir (70). Alexander ve ark. nın yaptıkları çalışmada ise acil sezaryen ile indüksiyonlu doğum arasında, 5. dakika apgar skorları dışında, neonatal durumda bir fark gözlenmemiştir (71).

Neticede;

- Hafif preeklampside, şartlar uygunsa ve term bir gebelik ise öncelikle vajinal doğum tercih edilmelidir.
- Şiddetli preeklampsisi ve eklampside optimal doğum şeklini gösteren çalışma yoktur.
- Sezaryen kararı kişiye özel alınmalıdır (1).

PREEKLAMPTİK GEBEDE ANESTEZİ SEÇİMİ VE ANESTEZİ SEÇİMİNE DERECE ÖNEM TAŞIR?

Preeklampitik kadınlarda anestezi seçimi de yıllardır tartışılmaktadır (72). Eskiden preeklampsili kadınlarda regional anestezi uygulamasından kaçınılırdı (73). Son zamanlardaki çalışmalar bu hastalarda epidural anestezinin göreceli olarak daha güvenli olduğu gözlenmektedir (72,74,75). Bunun yanında spinal anestezinin obstetrikte kullanımı da artmaktadır (76,77). Maliyet bakımından biraz daha pahalı olmasına rağmen spinal anestezinin epidurale oranla avantajları biraz daha fazladır. Bazı anestezi uzmanları spinal anestezinin epidural anesteziden daha güvenilir olduğunu savunmaktadır. Özellikle spinal anestezi daha hızlı ve kolay bir girişimdir (78).

Tablo 6b: Neonatal morbidite (n=93)

Neonatal sonuç	Vajinal doğum (n)	Sezaryen doğum (n)	P değeri
Mortalite	0	2	AD
Hiperbilirubinemi	12	20	AD
Hipokalsemi	0	0	
Nöbet	0	0	
İntrauterin büyüme geriliği	13	24	AD
İntraventriküler hemoraji	2	2	AD
Sepsis	2	8	AD
Respiratuar distress send.	7	28	<,05
Sulfaktan	1	11	<,05
Ventilatör kullanımı	3	15	AD

AD: Anlamli değil

Tablo 6c: Sezaryen doğumların karşılaştırılması (≤32 hafta)

	Acil (n=23)	Doğum indüksiyonu sonrası (n=7)	P değeri
Gestasyonel hafta	29,27	29,61	AD
Gravida	1,61	1,57	AD
Parite	0,26	0,28	AD
Doğum ağırlığı (g)	1060	1030	AD
Ventilatör süresi (ortalama gün)	7,46	5	yetersiz data
Sulfaktan*	9	1	AD
Respiratör distress send.*	18	6	AD

AD: Anlamli değil

* Neonatal sayısı

Bu avantajlarının yanında preeklampside spinal anestezinin rolü hala çok açık değildir. Sezaryende spinal anestezinin kullanımının yaygınlığındaki artışa rağmen (76,77,79) obstetrik anestezi uzmanları arasındaki yaygın görüş preeklampşik gebelerde epidural anestezinin en fazla tercih edilen teknik olduğudur (72). Spinal anestezinin yaygın sempatik blokaj nedeniyle daha fazla insidanda ve daha ciddi hipotansiyon yapmasından dolayı pek çok uygulayıcı bundan kaçınmaktadır. Bu hipotansiyon, pulmoner ödeme neden olan intravenöz geniş sıvı volümünün hızlı ve aşırı infüzyonuna neden olur (80). Hipotansiyonu düzeltmek için kullanılacak olan baskılayıcı ajanlar ise preeklampşik gebelere zarar verebilir(81).

Trakeal entübasyon nedeniyle şiddetlenen hipertansiyon intrakranial hemorajilere, sol ventrikül yetmezliğine ve pulmoner ödeme neden olabilir. Tam tersine rejyonel anestezi ile maternal kan basıncındaki aşırı düşmede uterin kan akımında azalmaya neden olup fetüsü tehdit edebilir. ACOG epidural anestezinin, doğum ağrılarında yardımcı uygun olduğunu ve rejyonel ya da genel anestezinin, klinik durumlar göz önünde bulundurmak şartıyla, sezaryende makul olduğunu ileri sürmektedirler (1). Bu yüzden her hasta kendi içinde bulunduğu durumu göz önüne alınarak anestezi seçimi yapılmalıdır.

Aslında tüm bu çalışmaları en iyi özetleyen ACOG 2002 bülteni olmuştur (1):

1-Seviye A (bilimsel kanıtlar)

- a.Şiddetli preeklampsi ve eklampsili kadınlarda atakların tedavisi ve önlenmesi için MgSO₄ kullanılmalıdır
- b.Eğer analjezi, anestezi gerekir ise rejyonel anestezi şiddetli preeklampside (koagülopati yoksa) etkili ve güvenilir bir yöntemdir.
- c.Düşük doz aspirin ve kalsiyum kullanımının preeklampsiyi korumada yeri yoktur.

2-Seviye B (sınırlı kanıtlar)

- a.Termden uzak şiddetli preeklampsi olan kadınlar tersiyer merkezlerde hospitalize edilmelidirler.
- b.Preeklampsi için güvenilir prediktif bir test yoktur.
- c.Ciddi kardiyak hastalığı, renal hastalığı, inatçı HT'u, Pulmoner ödemi yada açıklanamayan oligürisi olan preeklampşik kadınlar invaziv hemodinamik monitorizasyonla takip edilmelidirler.

3-Seviye C (Uzman görüşü Fikir birliği)

- a.Şiddetli preeklampsinin kriterleri tanımlanmıştır
- b.Termden uzak hafif preeklampşik vakalarda ekspektan tedavi uygulanabilir.
- c.Antihipertansif tedavi (hidralazin yada labetalol) diyastolik kan basıncı 110 mmHg veya üzerinde ise uygulanmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. ACOG Practice Bulletin No:33. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol January 2002
- 2- Zuspan FP. Chronic hypertension in pregnancy. Clin Obstet Gynecol 27:854-56.1984
- 3- Turbull AC. Maternal mortality and present trends. In:Sharp F, Symonds EM, eds. Hypertension in pregnancy. Ithaca NY: Perinatology pres, 1987, s.17.
- 4- Walker JJ Pre-eclampsia..Lancet 2000 Oct 7;356(9237):1260-5
- 5- Koonin LM, MacKay AP, Berg CJ, Atrash HK, Smith JC. Pregnancy-related mortality surveillance -- United States, 1987--1990. In: CDC surveillance summaries (August 8). MMWR 1997;46(No.SS-4):17--34.
- 6- Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000;183:s1-s22 (Level III)
- 7- North RA, Taylor RS, Schellenberg JC. Evaluation of a definition of pre-eclampsia. Br J Obstet Gynaecol 1999;106:767-73.
- 8- Levine RJ. Should the definition of preeclampsia include a rise in diastolic blood pressure =15 mm Hg? [abstract] Am J Obstet Gynecol 2000;182:225.
- 9- Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC III, Hauth JC, Wenstrom KD. Hypertensive disorders in pregnancy. In: Williams obstetrics. 21st ed. New York: McGraw-Hill, 2001:567618 (Level III)
- 10- Hauth JC, Ewell MG, Levine RJ, Esterlitz JR, Sibai B, Curet LB, et al. Pregnancy outcomes in healthy nulliparas who developed hypertension. Calcium for Preeclampsia Prevention Study Group. Obstet Gynecol 2000;95:2428 (Level II-2)
- 11- Sibai BM, Ewell M, Levine RJ, Klebanoff MA, Esterlitz J, Catalano PM, et al. Risk factors associated with preeclampsia in healthy nulliparous women. The Calcium for Preeclampsia Prevention (CPEP) Study Group. Am J Obstet Gynecol 1997;177:10031010 (Level II-2)
- 12- Conde-Agudelo A, Belizan JM. Risk factors for preeclampsia in a large cohort of Latin American and Caribbean women. BJOG 2000;107:7583 (Level II-2)
- 13- Qiu C, Williams MA, Leisenring WM, Sorensen TK, Frederick IO, Dempsey JC, Luthy DA. Family history of hypertension and type 2 diabetes in relation to preeclampsia risk. Hypertension 2003 Mar;41(3):408-13
- 14- Wilson ML, Goodwin TM, Pan VL, Ingles SA. Molecular epidemiology of preeclampsia. Obstet Gynecol Surv 2003 Jan;58(1):39-66
- 15- Heiskanen N, Heinonen S, Kirkinen P. Obstetric prognosis in sisters of preeclamptic women - implications for genetic linkage studies. BMC Womens Health 2003 Feb 23;3(1):1
- 16- Chesley LC, Cooper DW. Genetics of hypertension in pregnancy: possible single gene control of pre-eclampsia and eclampsia in the descendants of eclamptic women. Br J Obstet Gynaecol 1986;93:898908 (Level II-2)

- 17- Zhou Y, Fisher SJ, Janatpour M, Genbacev O, Dejana E, Wheelock M, et al. Human cytotrophoblasts adopt a vascular phenotype as they differentiate: a strategy for successful endovascular invasion? *J Clin Invest* 1997;99: 21392151 (Level II-2)
- 18- Fox H. The placenta in pregnancy hypertension. In: Rubin PC, ed. *Handbook of hypertension*, volume 10: hypertension in pregnancy. New York: Elsevier, 1988:1637 (Level III)
- 19- Madazli R, Budak E, Calay Z, Aksu MF. Correlation between placental bed biopsy findings, vascular cell adhesion molecule and fibronectin levels in pre-eclampsia. *BJOG* 2000;107:514518 (Level II-2)
- 20- Pritchard JA, Cunningham FG, Pritchard SA. The Parkland Memorial Hospital protocol for treatment of eclampsia: evaluation of 245 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:951963 (Level III)
- 21- Cunningham FG, Cox K, Gant NF. Further observations on the nature of pressor responsivity to angiotensin II in human pregnancy. *Obstet Gynecol* 1975;46:581583 (Level III)
- 22- Manas KJ, Welsh JD, Rankin RA, Miller DD. Hepatic hemorrhage without rupture in preeclampsia. *N Engl J Med* 1985;312:424426 (Level III)
- 23- Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:10001006 (Level II-3)
- 24- Isler CM, Rinehart BK, Terrone DA, Martin RW, Magann EF, Martin JN Jr. Maternal mortality associated with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181: 924928 (Level III)
- 25- Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. *Lancet* 1995;345:14551463 [erratum *Lancet* 1995;346:258] (Level I)
- 26- Mattar F, Sibai BM. Eclampsia. VIII. Risk factors for maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182: 307312 (Level II-3)
- 27- Richards A, Graham D, Bullock R. Clinicopathological study of neurologic complications due to hypertensive disorders of pregnancy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:416421 (Level II-3)
- 28- Walker JJ. Hypertensive drugs in pregnancy. Antihypertension therapy in pregnancy, preeclampsia, and eclampsia. *Clin Perinatol* 1991;18:845-73.
- 29- Sibai BM. Pre-eclampsia-eclampsia. Current problems in obstetrics. *Gynecol Fertil* 1990;13:3-45.
- 30- Sibai BM. Eclampsia VI. Maternal-perinatal outcome in 254 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1049-54.
- 31- Witlin AG, Sibai BM. Magnesium sulfate therapy in preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol* 1998;92:883-9. Pr
- 32- Chien PF, Khan KS, Arnott N. Magnesium sulphate in the treatment of eclampsia and pre-eclampsia: an overview of the evidence from randomised trials. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103:1085-91. M
- 33- Helewa ME, Burrows RF, Smith J, Williams K, Brain P, Rabkin SW. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 1. Definitions, evaluation and classification of hypertensive disorders in pregnancy. *CMAJ* 1997;157:715725 (Level III)
- 34- Lim KH, Friedman SA, Ecker JL, Kao L, Kilpatrick SJ. The clinical utility of serum uric acid measurements in hypertensive disease of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:10671071 (Level II-2)
- 35- Friedman SA, Lindheimer MD. Prediction and differential diagnosis. In: Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG, eds. *Chesley's hypertensive disorders in pregnancy*. 2nd ed. Stamford, Connecticut: Appleton & Lange, 1999:201227 (Level III)
- 36- Iron O, Masse J, Forest JC, Moutquin JM. Prediction of pre-eclampsia, low birthweight for gestation and prematurity by uterine artery blood flow velocity waveform analysis in low risk nulliparous women. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:422429 (Level II-3)
- 37- Heyborne KD. Preeclampsia prevention: lessons from the low-dose aspirin therapy trials. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:523528 (Level III)
- 38- Sibai BM. Prevention of preeclampsia: a big disappointment. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:12751278 (Level III)
- 39- Caritis S, Sibai B, Hauth J, Lindheimer MD, Klebanoff M, Thom E, et al. Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal- Fetal Medicine Units. *N Engl J Med* 1998;338:701705 (Level I)
- 40- Goffinet F, Aboulker D, Paris-Llado J, Bucourt M, Uzan M, Papiernik E, et al. Screening with a uterine Doppler in low risk pregnant women followed by low dose aspirin in women with abnormal results: a multicenter randomised controlled trial. *BJOG* 2001;108:510518 (Level I)
- 41- Anonymous. Low-dose aspirin in prevention and treatment of intrauterine growth retardation and pregnancy-induced hypertension. Italian study of aspirin in pregnancy. *Lancet* 1993;341: 396-400. Ra
- 42- Sibai BM, Caritis SN, Thom E, Klebanoff M, McNellis D, Rocco L, et al. Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin in healthy, nulliparous pregnant women. The National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med* 1993;329:1213-8. Ra
- 43- Anonymous. CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. *Lancet* 1994;343:619-29. Ra
- 44- Anonymous. ECPPA: randomised trial of low dose aspirin for the prevention of maternal and fetal complications in high risk pregnant women. ECPPA (Estudo Colaborativo para Prevenção da Pré-eclampsia com Aspirina) Collaborative Group. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:39-47. Ra
- 45- Rotchell YE, Cruickshank JK, Gay MP, Griffiths J, Stewart A, Farrell B, et al. Barbados Low Dose Aspirin Study in Pregnancy (BLASP): a randomised trial for the prevention of pre-eclampsia and its complications. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:286-92. Ra
- 46- Hauth JC, Goldenberg RL, Parker CR Jr, Philips JB 3d, Copper RL, DuBard MB, et al. Low-dose aspirin therapy to prevent preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1083-91. Ra
- 47- Golding J. A randomised trial of low dose aspirin for primiparae in pregnancy. The Jamaica Low Dose Aspirin Study Group. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:293-9. Ra
- 48- Levine RJ, Hauth JC, Curet LB, Sibai BM, Catalano PM, Morris CD, et al. Trial of calcium to prevent preeclampsia. *N Engl J Med* 1997;337:6976 (Level I)

- 49- Crowther CA, Hiller JE, Pridmore B, Bryce R, Duggan P, Hague WM, et al. Calcium supplementation in nulliparous women for the prevention of pregnancy-induced hypertension, preeclampsia and preterm birth: an Australian randomized trial. FRACOG and the ACT Study Group. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1999;39:1218 (Level I)
- 50- Chappell LC, Seed PT, Briley AL, Kelly FJ, Lee R, Hunt BJ, et al. Effect of antioxidants on the occurrence of preeclampsia in women at increased risk: a randomised trial. *Lancet* 1999;354:810816 (Level I)
- 51- MacKay AP, Berg CJ, Atrash HK. Pregnancy-Related Mortality From Preeclampsia and Eclampsia. *Obstet Gynecol* 2001;97:533-8.
- 52- Lowe SA, Rubin PC. The pharmacological management of hypertension in pregnancy. *J Hypertens* 1992;10:201-7
- 53- Rey E, Le Lorier J, Burgess E, Lange IR, Leduc L. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 3. Pharmacologic treatment of the hypertensive disorders in pregnancy. *CMAJ* 1997;157:1245-54
- 54- Khedun SM, Moodley J, Naicker T, Maharaj B. Drug management of hypertensive disorders of pregnancy. *Pharmacol Ther* 1997;74:221-58.
- 55- Cunningham FG. Common complications of pregnancy: hypertensive disorders in pregnancy. In: Cunningham FG, editor. *Williams obstetrics*, 20th ed. Stamford (CT): Appleton and Lange; 1997. p. 693-744. Pr
- 56- Sibai BM, Akl S, Fairlie F, Moretti M. A protocol for managing severe preeclampsia in the second trimester. *Am J Obstet Gynecol*. 1990 Sep;163(3):733-8.
- 57- Moodley J, Koranteng SA, Rout C. Expectant management of early onset severe preeclampsia in Durban. *S Afr Med J* 1993;83:584-7.
- 58- Olah KS, Redman CWG, Gee H. Management of severe, early preeclampsia: is conservative management justified? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993;51:175-80.
- 59- Gracia PV, Montufar-Rueda C, Ruiz J. Expectant management of severe preeclampsia and preeclampsia superimposed on chronic hypertension between 24 and 34 weeks' gestation. *Eur J Obstet Gynecol Repro Bio* 2003;107:24-27
- 60- Hall DR, Odendaal HJ, Steyn DW, Grove D. Expectant management of early onset, severe preeclampsia: maternal outcome. *BJOG* 2000;107:1252-7.
- 61- Sibai BM, Mercer BM, Schiff E, Friedman SA. Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28 to 32 weeks' gestation: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:818-22.
- 62- Odendaal HJ, Pattinson RC, Bam R, Grove D, Kotze TJ. Aggressive or expectant management for patients with severe preeclampsia between 28 and 34 weeks' gestation: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 1990;76:1070-4.
- 63- Hall DR, Odendaal HJ, Kirsten GF, Grove D. Expectant management of early onset, severe preeclampsia: maternal outcome. *BJOG* 2000;107:1258-64
- 64- Visser W, van Pampus MG, Treffers PE, Wallenburg HCS. Perinatal results of hemodynamic and conservative temporizing treatment in severe preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994;53:175-81
- 65- Odendaal HJ, Pattinson RJ, Du Toit R. Fetal and neonatal outcome in patients with severe preeclampsia before 34 weeks. *S Afr Med J* 1987;71:555-8
- 66- Schiff E, Friedman SA, Sibai BM. Conservative management of severe preeclampsia remote from term. *Obstet Gynecol*. 1994 Oct;84(4):626-30.
- 67- Hook JW. Management of complicated preeclampsia. *Semin Perinatol* 1999;23:79-90.
- 68- ACOG technical bulletin. Hypertension in pregnancy. Number 219-January 1996. *Int J Gynecol Obstet* 1996;53:175-83.
- 69- Coppage KH, Polzin WJ. Severe preeclampsia and delivery outcomes: Is immediate cesarean delivery beneficial?. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:921-3.
- 70- Nassar AH, Adra AM, Chakhtoura N, Gomez-Marin O, Beydoun S. Severe preeclampsia remote from term: labor induction or elective cesarean delivery? *Am J Obstet Gynecol* 1998;179: 1210-3.
- 71- Alexander JM, Bloom SL, McIntire DD, Leveno KJ. Severe preeclampsia and the very low birth weight infant: is induction of labor harmful? *Obstet Gynecol* 1999;93:485-8.
- 72- Howell P. Spinal anaesthesia in severe preeclampsia: time for reappraisal, or time for caution? *International Journal of Obstetric Anesthesia* 1998; 7: 217219.
- 73- Pritchard JA, Cunningham F G, Pritchard SA. The Parkland Memorial Hospital protocol for treatment of eclampsia: Evaluation of 245 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 951963.
- 74- Newsome L R, Bramwell R S, Curling P E. Severe preeclampsia: hemodynamic effects of lumbar epidural anesthesia. *Anesth Analg* 1986; 65: 3136.
- 75- Ramanathan J, Coleman P, Sibai B. Anesthetic modification of hemodynamic and neuroendocrine stress responses to Cesarean delivery in women with severe preeclampsia. *Anesth Analg* 1991; 73: 772779.
- 76- Hawkins J L, Gibbs C P, Orleans M, Martin Salvaj G, Beaty B. Obstetric anesthesia work force survey, 1981 versus 1992. *Anesthesiology* 1997; 87: 135143.
- 77- Brown G W, Russell I F. A survey of anaesthesia for caesarean section. *International Journal of Obstetric Anesthesia* 1995; 4: 214218.
- 78- Riley, Cohen S E, Macario A, Desai J B, Ratner E F. Spinal versus epidural anesthesia for cesarean section: a comparison of time efficiency, costs, charges and complications. *Anesth Analg* 1995; 80: 709712.
- 79- Chan Y K, Ng K P, Chiu C L. Trends in obstetric anaesthesia and analgesia over a ten year period in the University Malaya Medical Centre, Kuala Lumpur. *International Journal of Obstetric Anesthesia* 2002; 11: 176179.
- 80- Sibai B M, Mabie B C, Harvey C J, Gonzalez A R. Pulmonary edema in severe preeclampsia/eclampsia: analysis of 37 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 11741179.
- 81- Talledo O, Chesley L C, Zuspan F P. Reninangiotensin system in normal and toxemic pregnancies: 3. Differential sensitivity to angiotensin II and norepinephrine in toxemia of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1968; 100: 218221.
- 82- Jenkins SE, Head BB, Haunth JC. Severe preeclampsia at <25 weeks of gestation: Maternal and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:790-5.
- 83- Sibai BM, Taslimi M, Abdella TN, Brooks TF, Spinnato JA, Anderson GD. Maternal and perinatal outcome of conservative management of severe preeclampsia in midtrimester. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152:32-7.
- 84- Visser W, Wallenburg HCS. Maternal and perinatal outcome of temporizing management in 254 consecutive patients with severe preeclampsia remote from term. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995;63:147-54.
- 85- Pattinson RC, Odendaal HJ, Du Toit R. Conservative management of severe proteinuric hypertension before 28 weeks' gestation. *S Afr Med J* 1988;73:516-8.

POSTMENOPAZAL KADINLARDA ÇEŞİTLİ HORMON REPLASMAN TEDAVİSİ REJİMLERİNİN MYOMA UTERİ ÜZERİNE ETKİLERİ

The Effects of Different Hormon Replacement Therapies on Myoma Uteri in Postmenopausal Women

Dr. Murat Kalemli, Dr. Cemal Atalay, Dr. İris Cezayirli, Dr. Nafiye Yılmaz, Dr. Ferit Saraçoğlu

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ÖZET

Amaç: Postmenopozal dönemde kullanılan konjuge equine estrojen+medroksiprogesteron asetat (CEE+MPA) ile tibolon'un myoma uteri üzerine etkisi olup olmadığını araştırmak.

Metod: Pelvik cerrahi geçirmemiş, rastgele seçilen iki gruptan, birinciye(n=28) (%45.2) 2.5 mg tibolon ve ikinciye(n=34) (%54.8) de 0.625 mg CEE + 2.5 mg MPA içeren kombine tedavi bir yıl boyunca hergün verilmiş, altı ay sonra hormon düzeyleri ve ortalama 16.8 6.8 ay sonra da ultrasonografi ile myomaların boyutları ve sayıları tekrar değerlendirilmiştir.

Bulgular: Tibolon'un %14.3 ve CEE+MPA'nın %17.6 hastada myoma sayısında artışa yol açtığı, tibolon'un %21.1 olguda ve CEE+MPA'ında %41.2 olguda myomalarda büyümeye sebep olduğu ve CEE+MPA ile tedavinin, serum estrojen düzeylerini daha fazla yükselttiği bulunmuştur.

Sonuç: Postmenopozal dönemde CEE+MPA veya tibolon tedavisinin myoma uteri sayısında veya boyutunda istatistiksel olarak anlamlı bir artışa neden olmadığı ancak CEE+MPA alımının estrojen düzeylerini daha fazla yükselttiği bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Myoma Uteri, Hormon Replasman Tedavisi

ABSTRACT

Objective: To investigate the effects of conjugated equine estrojen+medroxyprogesteron asetat (CEE+MPA) and tibolon therapies on myoma uteri in postmenopause.

Method: From two groups which are chosen randomly and have no pelvic surgery; first one (%45.2) took 2.5 mg tibolon and second one (%54.8) took 0.625 mg CEE + 2.5 mg MPA daily for one year. Six months later hormonal levels and 16.8 6.8 months later number and mass of the myomas measured by ultrasonography again.

Results: Number of the myomas increased 14.3% by tibolon and 17.6% by CEE+MPA, also mass of the myomas increased 21.1% by tibolon and 41.2% by CEE+MPA therapy while CEE+MPA usage increasing estrogen levels more.

Conclusion: CEE+MPA or tibolon therapies are not significantly effecting mass and number of the myomas in postmenopausal period but CEE+MPA usage increasing estrogen levels more.

Key words: Myoma Uteri, Hormone Replacement Therapy.

GİRİŞ

Yirminci yüzyılda sağlık ve yaşam standartlarındaki iyileşme, dünya nüfusunda ve ortalama yaşam süresinde hızlı bir artışa yol açmıştır. Bunun sonucu olarak özellikle Avrupa ve Kuzey Amerika ülkelerinde hem yaşlı nüfus, hem de yaşlı/genç oranı artmıştır (1). Dolayısıyla, bu ülkelerde bir kadının hayatının ortalama 1/3'ünü post-menopozal dönemde geçirmesi beklenmektedir. Her ne kadar fertil dönemden infertil döneme geçiş tamamen doğal bir süreç olsa da menopozal değişikliklerden sorumlu olan estrojenin sentezindeki azalmanın kısa ve uzun dönemde sağlık üzerine ciddi etkileri olduğu uzun süreden beri bilinmektedir. Bu şikayetler eksik olan hormonları olabildiğince erken dönemde yerine koyarak azaltılabilir.

Hormon replasman tedavisi (HRT) menopozal kadınların küçük bir oranı tarafından düzenli olarak kullanılmaktadır (2). Genel olarak bunun nedenleri arasında kanser korkusu, vajinal kanama, maddi imkansızlık, allerjik reaksiyon sayılabilir. HRT'nin etkileri üzerine bilgilerimiz

arttıkça, yeni kuşak ilaçlar piyasaya çıktıkça önceden HRT için kontrendikasyon olarak kabul edilen durumlarda da güvenle kullanılabilir.

Myoma uteri, en sık görülen pelvik tümördür. Doğurganlık çağındaki kadınların %50'sinde görülebilir (3). Çoğunlukla asemptomatiktir. Menarştan önce görülmedikleri gibi menopozdan sonra serum estradiol düzeylerindeki değişime paralel olarak küçüldükleri bilinmektedir (4). Myoma uteri'si olanlarda HRT kullanımı konusunda bir görüş birliği yoktur. Bir kısım araştırmacı tarafından önerilmekte ve hastaların bir kısmı tarafından da istenmektedir (5). Bir kısım doktorlar ise HRT'nin myoma uteri'nin büyümesine ve semptomların ortaya çıkmasına yol açacağını düşünmektedir (6, 7, 8, 9).

Bu çalışmanın amacı, postmenopozal dönemde kullanılan konjuge equine estrojen+medroksiprogesteron asetat (CEE+MPA) ile tibolon'un myoma uteri üzerine etkisi olup olmadığını ve eğer varsa bu etkinin hangi yönde olduğunu tesbit etmektir.

MATERYAL-METOD

Nisan 2001 ve Nisan 2003 tarihleri arasında menopozal şikayetler nedeniyle Sağlık Bakanlığı Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Menopoz Polikliniği'ne başvuran hastalardan hormon düzeyleri (FSH, LH, estradiol), kan biyokimyası (karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, açlık kan şekeri, kalsiyum, fosfor, total protein, albumin), tam kan sayımı istenmiş, mammografileri ile kemik mineral dansitesine bakılmıştır. Çalışmaya alınan olguların pelvik ultrasonografileri bir radyolog tarafından değerlendirilmiştir. Daha önce pelvik cerrahi geçiren olgular çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışma grubu ikiye ayrılarak rastgele seçilen ve 28 kişiden (%45.2) oluşan birinci gruba bir yıl boyunca günde bir kez 2.5 mg tibolon (Livial-Organon®); 34 kişiden (%54.8) oluşan ikinci gruba bir yıl boyunca 0.625 mg CEE + 2.5 mg MPA içeren kombine tedavi (Premelle-Wyeth®) verilmiştir. Altı ay sonra olgularda hormon düzeylerine bakılmış, ortalama 16.8 6.8 ay (12.17-24.37) sonra da pelvik ultrasonografi tekrarlanarak myom nüveleri boyutlarında veya sayılarında değişiklik olup olmadığı kontrol edilmiştir.

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS for Windows v11.0 (SPSS Inc, Chicago, ABD) kullanılarak, Fisher kesin testi ile yapılmıştır. Tek yönlü olarak 0.05'in altındaki p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 62 hastanın yaşları 46 ile 67 arasında değişirken yaş ortalaması 55.77, standart sapması 4.50 ve ortanca 56 yıl'dı.

Olguların son adet tarihinden ortalama 43.24 ay sonra (standart sapma=41.75, ortanca=24.36 ay) myom nüvelerinin de tesbit edildiği ultrasonografileri çekilmişti.

Olguların %59.7'sinde bir (n=37), %40.3'ünde ise (n=25) birden fazla myom nüvesi vardı. Birden fazla myom nüvesi bulunan olguların %67.7'sinde bir veya iki, %93.5'unda dörtten az sayıda myom nüvesi tesbit edilmiştir. Bir olguda multipl nüveler bulunurken üç olguda myoma uteri tüm uterus'u kaplamaktaydı. Myom nüvelerinin % 61.3'ü (n=38) corpus uteri yerleşimliydi. Sekiz olguda (%12.9) tümör fundus'da bulunuyordu. %22.6 olguda ise (n=14) myoma uteri tek bir bölgeye lokalize değildi.

CEE+MPA kombinasyonu ve tibolon'un myom nüvelerinin sayısı ve boyutu üzerine etkileri olup olmadığını, varsa bu etkiler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olup olmadığını tesbit etmek için ilaç kullanımına başlandıktan ortalama 16.8 6.8 ay sonra ikinci bir ultrasonografi çekilmiştir.

Olguların %40.4'ünde myom nüvelerinin sayısının azaldığı, %43.5'unda sayıda herhangi bir değişiklik olmadığı, %16.1'inde ise sayısının arttığı bulunmuştur.

Kombine CEE+MPA tedavisi alan grupta 15 olguda (%44.1) myom nüve sayısı azalmış, 13 olguda ise (%38.2) aynı kalmıştır. Sadece 6 olguda (%17.6) tedavi myom nüve sayısında artışa yol açmıştır. Tibolon alan grupta ise 10 olguda (%35.7) sayı azalmış, 14 olguda (%50) aynı kalmıştır. Sadece 4 olguda (%14.3) tibolon myom nüve sayısında artışa yol açmıştır (Tablo 1).

Tablo 1: Myom nüveleri sayıları

		Azalmış veya aynı	Artmış	Toplam
CEE+MPA	N	28	6	34
	%	82.4	17.6	100.0
Tibolon	N	24	4	28
	%	85.7	14.3	100.0
TOPLAM	N	52	10	62
	%	83.9	16.1	100.0

İstatistik analiz sonucu tibolon tedavisi alanların %14.3'ünde myom nüve sayısında artış gözlenirken kombine CEE+MPA tedavisinin bu tedavi alanların %17.6'sında artışa neden olduğu ancak iki tedavi arasındaki farkın anlamlı olmadığı bulunmuştur (p>0.05).

Tedavi türlerinin myom nüvelerinin boyutu üzerindeki etkilerini ortaya koymak için myom nüvelerinin en büyük çapı tedavi öncesi ve sonrasında ölçülmüştür.

Her iki tedavi alanlar beraber incelendiğinde olguların %61.1'inde en büyük myom nüvelerinin çapında azalma tespit edilmiştir. %8.3'ünde değişiklik olmadığı, %30.6'sında ise arttığı bulunmuştur.

CEE+MPA alan grupta 20 olguda (%58.8) myom nüvesinin küçüldüğü veya aynı kaldığı, 14 olguda (%41.2) ise büyüdüğü, tespit edilmiştir. Tibolon kullanan grupta ise 22 olguda (%78.9) küçüldüğü veya aynı kaldığı, 6 olguda ise büyüdüğü tespit edilmiştir. Sonuçta kombine tedavi ile %41.2, tibolon ile %21.1 olguda myom nüvesinin büyüdüğü görülmüştür (Tablo 2).

Fisher'in kesin ki-kare testi ile yapılan istatistiksel analiz sonucu iki tedavi arasında anlamlı bir fark olmamakla beraber (p=0.17) kombine tedavinin myomlarda daha fazla büyümeye neden olduğu görülmüştür.

Hormon replasman tedavisi, estrojeni premenopozal düzeyine çıkarırken indirekt olarak FSH ve LH düzeylerini düşürür. Tibolon ve CEE+MPA'nın hormon düzeyleri üzerine olan etkilerine de bakılmıştır.. Tablo 3 hormon düzeylerinin tedavi öncesi ve sonrası ortalama düzeylerini göstermektedir.

Her iki tedavi protokolü de beklendiği gibi estrojen düzeylerini yükseltirken FSH ve LH düzeylerinde azalmaya neden olmuştur. Kullanılan ilaca göre FSH, LH ve estrojen hormon düzeyleri fark ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olup olmadığı Mann-whitney U testi ile test edilmiş ve sonuç olarak CEE+MPA'nın tibolon'a göre FSH'yı daha fazla azaltırken (p=0.01) estrojeni daha fazla arttırdığı (p=0.014) bulunmuştur.

Tablo 2: En büyük myom nüvesinin çapı

		Küçülmüş veya değişmemiş	Büyümüş	Toplam
CEE+MPA	N	20	14	34
	%	58.8	41.2	100.0
Tibolon	N	22	6	28
	%	78.9	21.1	100.0
TOPLAM	N	42	20	62
	%	67.8	32.2	100.0

Tablo 3: FSH, LH, E2 DÜZEYLERİ

Tablo 3 FSH, LH, E2 DÜZEYLERİ		
	CEE+MPA	Tibolon
FSH _{ilk}	71.40 ± 33.71	67.06 ± 33.35
FSH _{son}	21.65 ± 17.64	40.68 ± 28.15
LH _{ilk}	27.48 ± 12.42	44.62 ± 66.17
LH _{son}	20.78 ± 16.05	28.68 ± 36.63
Estrojen _{ilk}	16.55 ± 12.73	15.11 ± 11.58
Estrojen _{son}	57.78 ± 45.55	36.42 ± 35.00

TARTIŞMA

Postmenopozal dönemde kadınların osteoporoz ve kardiyovasküler riskleri en aza indirebilmek için dışarıdan estrojen alması tavsiye edilmektedir. Bu döneme giren ve myoma uteri olan kadınların HRT alıp almaması konusunda bir görüş birliği yoktur. Myoma uteri dokusunda estrojen ve progesteron reseptörlerinin birçok çalışmada varlığı gösterilmiştir (10, 11, 12). Bu reseptörlerin varlığı bu hormonlara maruz kalan kadınlarda yeni myom nüvelerinin oluşumuna neden olabileceği veya var olan myoma uterinin büyümesine neden olabileceğini düşündürmüştür. Birçok araştırma myom nüvelerinin büyümesinden estrojeni sorumlu tutmuştur. Daha sonra progesteron da myoma uteri oluşumunda suçlanmıştır (6).

Hormon replasman tedavisinin yoğun biçimde kullanılmaya başlandığı 1950'lerden günümüze birçok değişik rejim geliştirilmiştir. Bu çalışmalar sonucu önerilen tedavi türleri ve bulunan yeni ilaçların ortak amacı menopozal semptomları iyileştirirken estrojen ve progesteron kullanımı sonucu ortaya çıkabilen yan etkileri ortadan kaldırmaktır. Bu çalışmanın amacı, tibolon ile CEE+MPA kombinasyonunun myoma uteri üzerine olan etkilerini karşılaştırmaktır.

De Aloysio ve arkadaşları myoma uteri olan ve erken postmenopozal dönemdeki (13-30 ay) 50 kadında yaptıkları bir çalışmada bir gruba günde 2.5 mg tibolon, diğer gruba 0,625 mg CEE + 5 mg MPA kombinasyonu vermişlerdir. Bu olgularda hiçbir grupta myom nüveleri boyutlarında anlamlı bir değişiklik olmadığını bildirmişlerdir. (13)

Fedele ve arkadaşları yaptıkları randomize bir çalışmada tibolon ile estrojen+progesteron kombinasyonunu karşılaştırmışlardır. Estrojen+progesteron alan grupta myom nüvelerinin hacminin anlamlı olarak arttığı tespit edilmiştir. Buna karşılık tibolon alan grupta parametrelerde anlamlı bir değişiklik olmamıştır (5). Bu çalışmada hormon replasmanı yapılan grupta myom nüvelerinin hacminin anlamlı biçimde artması transdermal estradiol kullanılması ve MPA dozunun bizim çalışmamızda kullanılan tedavi dozunun 2 katı olmasına bağlı olabilir.

Gregoriou ve arkadaşları ise en az bir adet 20 mm'den büyük myoma uteri'si olan 40 postmenopozal kadın üzerinde yaptıkları çalışmada 12 aylık tibolon kullanımının myoma uteri hacminde artışa yol açmadığını göstermektedir. Ancak olgu sayısının az olması, her ne kadar ortalama tümör haciminde bir azalma olsa da tümörün büyüdüğü olguların da bulunması çalışmanın gücünü sınırlayarak kesin bir yargıya varmayı engellemektedir (14).

Orsini ve arkadaşları tarafından 30 postmenopozal kadında yapılan bir çalışmada transdermal kombine tedavinin myoma uteri hacmini anlamlı olarak arttırdığını, buna karşılık tibolon'da benzeri bir etkinin görülmediğini bildirmişlerdir.

Ancak çalışmada MPA'nın siklik mi, devamlı mı kullanıldığı açıklanmamıştır (15). Sonuçları bakımından Fedele ve arkadaşlarının çalışması (5) ile benzerlik gösteren bu iki çalışma, transdermal estrojenin CEE'den farklı bir etkiye sahip olduğunu düşündürmektedir.

Bu hipotez Şener ve arkadaşlarının çalışması tarafından da desteklenmektedir. Şener ve arkadaşları, myoma uteri büyüklüğünün transdermal estrojen kullanan grupta anlamlı olarak arttığı, diğer grupta ise değişmediği tespit edilmiştir. Şener ve arkadaşları CEE'de estrojen miktarının transdermale göre daha fazla olduğunu, buna karşılık transdermal estrojen kullanan grupta MPA dozunun diğer grubun iki katı olduğunu, bu ikisi bir arada değerlendirildiğinde transdermal estrojen kullanılan grupta görülen myoma uteri büyümesinden MPA'nın sorumlu olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Ancak bu çalışmada ilaç kullanmayan bir kontrol grubu olmadığı için bu iddiayı doğrulamak mümkün değildir (16)

Clark ve Johnson, CEE+MPA alan postmenopozal kadınlarda myoma uteri hacminde anlamlı bir artış olmadığını, herhangi bir HRT görmeyen kadınlarda myoma uteri'nin %52.5 küçüldüğünü, 6. ayda yapılan ultrasonografi ölçümlerinde iki grup arasında anlamlı fark olduğunu bildirmişlerdir (17). Bizim çalışmamızda da CEE+MPA alan grupta myom nüvelerinin çapında bir artış olmakla birlikte bu artış istatistiksel anlamda anlamlı bulunmamıştır.

Colacurci ve arkadaşları, 60 asemptomatik postmenopozal kadını üç gruba ayırarak yaptıkları çalışmada sonuç olarak hormon replasman tedavisinin myoma uteri hacminde anlamlı bir artışa yol açmadığını bildirmişlerdir (18).

Schwartz ve arkadaşları myoma uterisi olan ve hormon replasman tedavisi 14 postmenopozal kadın ile hormon replasman tedavisi almayan 7 kişilik kontrol grubunu karşılaştırmış ve ortalama myoma uteri hacimleri arasında anlamlı bir fark bulamamışlardır. Ancak vaka sayısının az olduğu bu çalışmada gruplar homojen olmadığı gibi HRT alan olgularda estrojen ve progesteron'un hem formlarının, hem de miktarlarının farklı olması bu çalışmanın yorumlanmasını güçleştirmektedir (19,20).

Farklı bir çalışmada en az 2 ay önce son adetini gören 159 kadın, Ylostalo ve arkadaşları tarafından son adet tarihine

göre üç gruba ayrılmıştır. Son adetinin üzerinden 2 ay-3 yıl geçen kadınlara perkütan 1 mg estradiol her ay 12 gün süreyle 10 mg MPA verilmiş. Son adetinin üzerinden 3 yıldan fazla süre geçen kadınlardan oluşan ikinci gruba aynı tedavi verilmiştir. Aynı şekilde son adetinin üzerinden 3 yıldan fazla süre geçen kadınlardan oluşan üçüncü gruba aynı miktarda estradiol verilmiş ama MPA 3 ayda bir kullanılmış. Olgulara 0., 6. ve 12. aylarda transvaginal ultrasonografi yapılmış. Araştırmacılar myoma uteri sayısında bir miktar artış olduğunu bildirmişlerdir. Buna ek olarak hormon replasman tedavisine başlandıktan sonraki ilk 6 ay içinde tümör çapında %26 artış olurken ikinci 6 ayda tümör çapında bir artış olmadığını tespit etmişlerdir. Bu çalışmanın 12 ay sürmesi, daha ileri dönemlerde tümör çapında olabilecek değişiklikler hakkında fikir sahibi olmamızı engellemektedir (21).

Fuchs-Young ve arkadaşları, Bir SERM olan raloxifen'in myoma uteri hücreleri üzerine olan etkilerini inceledikleri bir çalışmada raloxifen'in bu hücrelerde estrojene bağlı proliferasyonu inhibe ettiğini, ortamda estrojen olmadığına ise bir etkilerinin olmadığını göstererek SERM'lerin myoma uteri büyümesini kontrol edebileceklerini iddia etmişlerdir (22).

Porter ve arkadaşları, iki grup kobaya oofektomi yaptıktan sonra dışarıdan estrojen vererek deneysel myoma uteri oluşturmuşlardır. Birinci grup hayvanlarda estradiol implantları çıkarıldığında myoma uteri'nin gerilediği, yeni implant takıldığında tekrar büyüdüğünü göstermişlerdir. İkinci grup kobalarda ise raloxifen başlanıncaya kadar tümörün büyümeye devam ettiğini, raloxifen verildikten bir ay sonra biri hariç tüm myoma uteri'lerin küçülerek kaybolduğunu rapor etmişlerdir (23).

Sonuç olarak postmenopozal dönemde hormon replasman tedavisi veya tibolon kullanımının myoma uteri sayısında veya boyutunda anlamlı bir artışa neden olmadığını tesbit ettik. Tibolon, CEE+MPA kombinasyonu ile karşılaştırıldığında daha az olguda myoma uteri sayısında artışa yol açmıştır. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Tibolon sadece %21.1 olguda myoma uteri'nin büyümesine sebep olurken CEE+MPA kombinasyonu %42.1 olguda büyümeye sebep olmuştur. Kombine tedavi tibolon ile karşılaştırıldığında estrojen düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha fazla yükselişe neden olmaktadır.

KAYNAKLAR

- 1- Rocca W, Hofman A, Brayne C, Breteler M, Clarke M, Copeland J, ve ark.: "EURODEM-Prevalence Research Group: Frequency and distribution of Alzheimer's disease in Europe: A collaborative study of 1980-1990 prevalence findings." *Ann Neurol*. 30: 381-390, 1991.
- 2- Population Crisis Committee (1992). Policymaker's chartbook on population issues. Washington, USA.
- 3- Rock J ve Thompson J (Editörler): *Te Linde's Operative Gynecology*. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1997.
- 4- Jones H ve Jones G (Editörler): *Novak's Textbook of Gynecology*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1981.
- 5- Fedele L, Bianchi S, Raffaelli R ve Zanconato G: "A randomized study of the effects of tibolone and transdermal estrogen replacement therapy in postmenopausal women with uterine myomas." *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol* 88: 91-94, 2000.
- 6- Rein M, Barbieri R ve Friedman A: "Progesterone: a critical role in the pathogenesis of uterine myomas." *Am. J. Obstet. Gynecol.* 172: 14-18, 1995.
- 7- Brandon D, Erickson T, Keenan E, Strawn E, Novy M, Burry K, Warner C ve Clinton G: "Estrogen receptor gene expression in human uterine leiomyomata." *J Clin Endocrinol Metab* 80: 1876-1881, 1995.
- 8- Howe S, Gottardis M, Everitt J ve Walker C: "Estrogen stimulation and tamoxifen inhibition of leiomyoma cell growth in vitro and in vivo." *Endocrinology* 136: 4996-5003., 1995.
- 9- Lamminen S, Rantala I, Helin H, Rorarius M ve Tuimala R: "Proliferative activity of human uterine leiomyoma cells as measured by automatic image analysis." *Gynecol Obstet Invest* 34: 11-14., 1992.
- 10- Buchi K ve Keller P: "Estrogen receptors in normal and myomatous human uteri." *Gynecol Obstet Invest* 11: 59-60, 1980.
- 11- Buchi K ve Keller P: "Cytoplasmic progesterin receptors in myomal and myometrial tissues." *Acta. Obstet. Gynecol.* 62: 487-492, 1983.
- 12- Sadan O, Van Iddekinge B, Van Gelderen C, Savage N, Becker PJ, van der Walt LA, Robinson M: "Oestrogen and progesterone receptor concentrations in leiomyoma and normal myometrium." *Ann Clin Biochem* 24: 263-267, 1987.
- 13- de Aloysio D, Altieri P, Penacchioni P, Salgarello M ve Ventura V: "Bleeding patterns in recent postmenopausal outpatients with uterine myomas: comparison between two regimens of HRT." *Maturitas* 29: 261-264, 1998.
- 14- Gregoriou O, Vitoratos N, Papadias C, Konidaris S, Costomenos D ve Chryssikopoulos A: "Effect of tibolone on postmenopausal women with myomas." *Maturitas* 27: 187-191, 1997.
- 15- Orsini G, Pinto V, Di Biase S, D'Altorio C ve Lanzilotti G: "The effects of menopausal replacement therapy in women with uterine myomas." *Minerva Ginecologica* 51: 421-425, 1999.
- 16- Şener A, Seçkin N, Özmen S, Gökmen O, Doğu N ve Ekinçi E: "The effects of hormone replacement therapy on uterine fibroids in postmenopausal women." *Fertil Steril* 65: 354-357, 1996.
- 17- Clark B ve Johnson J: "Effects of post-menopausal hormone replacement on uterine leiomyoma growth measured by ultrasound." *J Soc Gynecol Invest* 6: 164A, 1999.
- 18- Colacurci N, De Franciscis P, Cobellis L, Nazzaro G ve De Placido G: "Effects of hormone replacement therapy on postmenopausal uterine myoma." *Maturitas* 35: 167-173, 2000.
- 19- Frigo P, Eppel W, Asseryanis E, Sator M, Golaszewski T, Gruber D, Lang C ve Huber J: "Effects of hormone substitution in depot form on the uterus in a group of 50 perimenopausal women - a vaginosonographic study." *Maturitas* 21: 221-225, 1995.
- 20- Schwartz L, Lazer S, Mark M, Nachtigall L, Horan C ve Goldstein S: "Does the use of postmenopausal hormone replacement therapy influence the size of uterine leiomyomata?" *Menopause* 31: 38-43, 1996.
- 21- Ylostalo P, Granberg S, Backstrom A ve Hirsjarvi-Lahti T: "Uterine findings by transvaginal sonography during percutaneous estrogen treatment in postmenopausal women." *Maturitas* 23: 313-317, 1996.
- 22- Fuchs-Young R, Howe S, Hale L, Miles R ve Walker C: "Inhibition of estrogen-stimulated growth of uterine leiomyomas by selective estrogen receptor modulators." *Mol Carcinog* 17: 151-159, 1996.
- 23- Porter K, Tsibris J, Porter G, Fuchs-Young R, Nicosia S, O'Brien W ve Spellacy W: "Effects of raloxifene in a guinea pig model for leiomyomas." *AmJ. Obstet Gynecol* 179: 1283-1287, 1998.

Kadın Doğum Dergisi'nde Yayınlanan yazıların Türkçe ve İngilizce Özetleri

www.kadindogumdergisi.com

adresinde yayınlanmaktadır.

POSTMENOPAZAL KADINLARDA TİBOLONUN KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU VE KALSİYUM METABOLİZMASI ÜZERİNE ETKİSİ

*The effect of Tibolon on Bone Mineral Density and Calcium Metabolism
in Postmenopausal Women*

Dr. Ahmet C. Çalışkan, Dr. H.Levent Keskin, Dr. Alptekin Alagöz,
Dr. Ertan Akpınar, Dr. Serdar Oğuz

Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

ÖZET

Amaç: Tibolonun postmenopozal kadınlarda kemik mineral yoğunluğu ve serum ve idrar kalsiyum metabolizması üzerine etkisinin araştırılması.

Materyal ve Metod: Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Menopoz Polikliniği'ne 1999- 2000 yıllarında başvuran 241 postmenopozal kadın, randomize, plasebo kontrollü çalışmaya dahil edilmiştir. 16 olgu yan etkiler, 14 olgu ise takipten çıkması nedeniyle toplam 30 olgu çalışmayı tamamlayamamış; 109'u tedavi (Tibolon + kalsiyum) grubunda, 102'si ise kontrol grubunda olmak üzere toplam 211 olgunun sonuçları değerlendirilmiştir. Kontrol grubuna sadece kalsiyum desteği verilmiştir. L1-4 lomber vertebralar ve femur boynu kemik mineral yoğunlukları Dual Enerji X-ışın Absorpsiyometri (DEXA) yöntemi ile ilk başvuruda ve 12 ile 24. aylarda ölçülmüştür. Aynı dönemlerde idrar ve serum kalsiyum metabolizma ürünleri de ölçülmüştür.

Bulgular: Tibolon kullanılan grupta kemik yoğunluğu artarken, kontrol grubunda yoğunlukta azalma görülmüştür. ($P<0.01$) 12.aydaki ölçümde femur boynundaki yoğunluk artışı lomber vertebralardan daha fazla bulunmuştur ($p<0.05$). 2.yıl sonunda biyokimyasal incelemelerden üriner kalsiyum/kreatinin oranı tibolon kullanan grupta kontrol grubuna göre anlamlı derecede azalmıştır ($p<0.05$). Vajinal kanama tibolon kullanılan grupta %27, kontrol grubunda ise %15 oranında görülürken bu fark istatistiksel anlam taşımamaktadır ($p>0.05$).

Sonuç: Postmenopozal dönemde osteoporozun önlenmesinde tibolon, kadınlardaki osteoporotik değişimlere engel olan, etkili, iyi tolere edilebilen bir tedavi seçeneğidir

Anahtar kelimeler: Tibolon, kemik mineral yoğunluğu, kalsiyum metabolizması, biyokimyasal belirleyiciler

ABSTRACT

Objective: To investigate the effects of tibolone on bone mineral density and serum and urine calcium metabolism on postmenopausal women.

Material- methods: This randomized, placebo controlled study was conducted in Zekai Tahir Burak Women's Health Education and Research Hospital Menopause Department on 241 postmenopausal women between 1999 and 2000. 30 women excluded the study because of adverse effects (n=16) and personal desire (n=14). Totally 211 patients results were evaluated; 109 from treatment group (tibolone +calcium) and 102 from control group. We administered only calcium to control group. The bone mineral density of L1-4 lumbar vertebra and femur neck were calculated by Dual Energy X-ray Absorbsiometry (DEXA) at first visit and 12th and 24th month. At the same time urine and calcium metabolism products were calculated.

Results: Bone mineral density showed significant increase in tibolone group while decrease in control group ($p<0.01$). The increase in femur neck density was greater than lumbar vertebra at 12th month ($p<0.05$). At the end of second year uriner calcium/ creatinin ratio reduced significantly in tibolone group ($p<0.05$). Vaginal bleeding was 27% in tibolone group while 15% in control group and this was not statistically significant ($p>0.05$).

Conclusion: Tibolone is an effective, well-tolerable treatment option which hinders osteoporotic changes in women on the prevention of osteoporosis in postmenopausal period.

Key words: Tibolon, bone mineral density, calcium metabolism, biochemical marker

GİRİŞ:

Menapozda ovaryan fonksiyonların kaybı dolaşımdaki östrojende azalma ile sonuçlanır. Östrojen reseptörlerinin vücutta yaygın olarak bulunmasından dolayı östrojen kaybı sonucunda belirgin vazomotor semptomlar, ürogenital atrofi, osteoporoz ve kardiyovasküler değişiklikler ortaya çıkar. Kayıp östrojenin replasmanı postmenepozal kadınlarda morbidite ve mortalitenin major sebeplerinin azalmasına neden olmaktadır.

Elli yaşına ulaşmış kadınlarda geri kalan yaşam süresinde pelvis fraktürü riski beşte birdir (1). İskemik kalp hastalıkları postmenapozal kadınlarda major mortalite nedenidir. Östrojenler ateroskleroze karşı koruma ve kemik kaybını da önleyerek kırık riskinde azalma sağlarlar. Kombine Hormon Replasman Tedavisi (CEE 0.625 mg + MPA 2.5mg) uygulanan hastalarda meme kanserinde 10000'de 8, koroner arter hastalığında 10000'de 7, felçte 10000'de 8, venöz trombotik olaylarda 10000'de 18 artış saptanmıştır (2).

İdeal tedavi şekli, semptomları ortadan kaldıran, kemik dansitesini artıran, kardiyovasküler koruma sağlayan ve libidoyu devam ettiren yararlı etkiler sağlarken endometrium ve meme Ca gelişim riskinde artış oluşturmamalıdır. Tibolon doku spesifik östrojenik progesteronik ve androjenik özellikleri olan hormon replasman tedavisinde kullanılan bir ajandır. Steroidlerin birçoğunda olduğu gibi tibolon da metabolitlerine (Δ^4 isomer, 3α -OH ve 3β -OH metabolitleri) ayrılarak metabolize olur. Bu metabolitler yüksek veya düşük oranda değişik steroid reseptörlerine bağlanabilir ve bu, tibolona kendine özgü özelliğini verir (3) (Tablo 1)

Tablo 1: Tibolon ve metabolitlerinin steroid reseptörlerine bağlanma afiniteleri (3)

Steroid	Steroid reseptörü		
	Östrojen	Progesteron	Androjen
Tibolon	Zayıf	Zayıf	Zayıf
Δ^4 isomer	Afinite yok	Orta	Orta
3α -OH	Zayıf	Afinite yok	Afinite yok
3β -OH	Zayıf	Afinite yok	Afinite yok

Tibolonun östrojenik etkisi klimakterik semptomlar ve kemik üzerinde baskın progesteronik etkisi endometrium üzerine ve androjenik özelliği de libido üzerine baskın etki göstermektedir. Buna rağmen kemik üzerine etkisi tam olarak araştırılmamıştır. Metakarpallerin ve önkolun Single Pfonon Absorptiometri yöntemi (4) ve vertebraların Kantitatif Computorize Tomografi kullanılarak değerlendirildiği (5) birkaç çalışmaya rağmen Dual Energie X-Ray Absorptiometri (DEXA) ile lomber vertebra ve üst femurda kemik mineral yoğunluk ölçüm verileri yetersizdir (6).

Bu çalışmanın amacı tibolonun trabeküler ve kortikal kemik yoğunluğu ve kalsiyum metabolizması üzerine olan etkilerini değerlendirerek postmenopozal kemik kaybını önlemedeki etkinliğini incelemektir.

MATERYAL ve METOD:

Bu randomize, plasebo kontrollü çalışmaya Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Menopoz Polikliniği'ne Ocak 1999-Mayıs 2000 tarihleri arasında ilk kez başvuran ve osteoporoz saptanan 312 kadından çalışma kriterlerine uygun 241'i dahil edilmiştir. Çalışmaya alınmama kriterleri:

- Daha önceden hormon replasman tedavisi veya kalsiyum tedavisi almış olmak,
- İlaç ve alkol bağımlılığı,
- 5 adet/gün sigara kullanımı,
- Nedeni belli olmayan kanama,

- Kalsiyum metabolizmasını etkileyen metabolik bozukluklar,
- Aynı zamanda gonadal steroid, kalsitonin, bifosfanat, vit D kullanan kadınlar.

Vakaların boy, kilo, vücut kitle indeksleri gibi genel fizik muayeneleri ile birlikte jinekolojik muayeneleri yapılmış ve kardiyopulmoner, vasküler, hepatik, renal, nörolojik ve jinekolojik patolojisi olan kadınlar çalışma dışında bırakılmıştır. Bu 241 olgudan, çalışma grubunu oluşturan 109'una tibolon (2.5 mg/gün)+kalsiyum (1000 mg /gün), herhangi bir başka replasman tedavisi istemeyen ve kontrol grubunu oluşturan 102'sine ise plasebo+kalsiyum (1000 mg /gün) uygulamasına başlandı. 2 yıllık uygulama sonucunda çalışmayı 211 olgu tamamlamış ve bu olguların sonuçları trabeküler ve kortikal kemik mineral yoğunluğu ve kalsiyum metabolizma indeksleri kullanılarak incelenmiştir.

Olguların lomber vertebra ve femur boynu kemik mineral yoğunluğu Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri kullanılarak (DEXA) ilk muayenede, 12 ve 24. Aylarda ölçülmüştür. Aynı dönemlerde serum osteokalsin konsantrasyonu, alkalen fosfataz, total kalsiyum, inorganik fosfat ve albumin ölçümü yapılmıştır. Ayrıca idrar hidroksiprolin, kreatinin, ve kalsiyum ölçümleri yapılmıştır. Kalsiyum/ Cr ve Hidroksiprolin/ kreatinin kemik resorpsiyon indeksi olarak kullanılmıştır.

Çalışma süresince yan etkiler, vajinal kanama varlığı ve kullanım şekli sorgulanmıştır. Primer etkinlik parametreleri, lomber vertebra ve femur boynu mineral yoğunluğu, sekonder etkinlik parametreleri ise kemik biyokimyasal değerleriydi.

Gruplar arasında değişiklikler Mann-Whitney U ve Ki-kare testi uygulanarak analiz edilmiştir.

SONUÇLAR:

Tibolon ve kontrol grubunu demografik özellikleri belirgin farklılık göstermemektedir (Tablo 2). Her iki grupta da başlangıç kemik mineral yoğunluğu benzerdi. Tibolon kullanan grupta tedavi süresince kemik yoğunluğu artarken kontrol grubunda azalma görülmektedir ($p<0.01$)

Tibolon kullanan grupta 2 yılın sonunda femur boynu ve vertebralarda başlangıca göre belirgin artış saptanmıştır ($p<0.01$) (Tablo 3).

Tablo 2: Çalışma popülasyonu demografik özellikleri

	Tibolon (n=109)	Kontrol (n=102)
Tedavi başlama yaşı	54,6±3,2	53,8±2,7
Menopoz yaşı	49,7±4,1	47,1±2,2
Kilo (kg)	73± 9,6	72,2± 10,3
Boy (cm)	161± 5,8	159,6± 6,2

Tablo:3 Çalışma grubu kemik mineral yoğunluğu değişimleri

	Lumbar Vertebra	P değeri	Femur	P değeri
Başlangıç KMD* (gr/cm ²)	0.724		0.732	
12.ay KMD (gr/cm ²)	0.736	0.022**	0.765	0.016**
24.ay KMD (gr/cm ²)	0.771	0.0074***	0.809	0.0052***

*: Kemik mineral dansitesi

** : p<0.05 (istatistiksel olarak anlamlı)

***: p<0.01 (istatistiksel olarak anlamlı)

12. aydaki ölçümde kontrol grubuna göre femur boynundaki yoğunluk artışı lumbar vertebralardan daha fazla bulunmuştur (p<0.05) (Tablo 3). Kontrol grubunda kemik yoğunluğunda belirgin azalma görülmüştür. 2 yılın sonunda bu azalma lumbar vertebralarda femur boynuna göre daha belirgindi (p< 0.001) (Tablo 4). Tibolon grubunda iki yılın sonunda biyokimyasal belirleyicilerden üriner kalsiyum/creatinin oranı azalırken kontrol grubunda bu oran artmakta idi. Bu değişiklik istatistiksel anlamlı bulundu (p<0.05). Hidroksiprolin/ kreatinin oranında da benzer sonuçlar bulundu. Serum fosfat ve alkalin fosfataz değerleri de azalmıştır (Tablo 5).

Çalışma grubunda 241 olgunun 30 u çalışmaya devam etmedi. Bunlardan 16 sı meme hassasiyeti, kilo alımı, flushing, bulantı ve düzensiz vajinal kanama gibi yan etkilerden dolayı çalışmayı bırakmıştır. Her iki grup arasında çalışmayı bırakma sebeplerinde farklılık yoktur. Vajinal lekelenme ve kanama kontrol grubunda %15, tibolon grubunda %27 olarak bulundu. Bu oran Tibolon kullanan grupta daha fazla olmasına rağmen fark iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Diğer olgular arasında tolere edilebilir olarak değerlendirildi.

Tablo 4: Tibolon kullanımıyla kemik mineral yoğunluğundaki değişiklikler

		Tibolon+ kalsiyum		Plasebo+kalsiyum		p
		%	T skor	%	T skor	
Başlangıç	Vertebra	78	-2.35	71	-2.20	-
	Femur boynu	71	-2.08	65	-2.28	-
12. ay	Vertebra	81	-2.18	68	-2.33	<0.05
	Femur boynu	74	-1.67	62	-2.35	<0.05
24.ay	Vertebra	88	-1.40	57	-2.53	<0.001
	Femur boynu	79	-1.22	60	-2.42	<0.001

Tablo 5: Tibolon kullanımıyla biyokimyasal belirleyiciler ve kalsiyum metabolizma göstergelerindeki değişiklikler

		Serum					İdrar		
		Ca mg/dl	P mg/dl	ALP U/lt	Osteokalsin ng/ml	Alb g/dl	Ca mg/dl	Cr mg/gün	Hidroksiprolin nm.DPD/mu
Başlangıç	Tibolon +Ca	8.6	3.5	25	6.3	3.9	126	17	4.9
	Plasebo+Ca	9.1	3.8	28	4.7	4.0	117	19	5.3
12.ay	Tibolon +Ca	8.3	3.3	27	6.0	4.3	114	16	4.1
	Plasebo+Ca	9.0	4.0	30	4.7	4.7	123	14	5.1
24.ay	Tibolon +Ca	7.7	2.7	20	4.4	4.1	109	18	3.1
	Plasebo+Ca	9.5	4.2	34	5.2	4.3	142	20	4.7

(Kısaltmalar: Ca: kalsiyum; P: fosfor; ALP: alkalen fosfat; Cr: kreatinin; Alb: albumin)

TARTIŞMA

Bu çalışmada günlük 2.5 mg tibolonun kalsiyumla birlikte kullanıldığında kemik mineral yoğunluğunu arttırdığı gösterilmiştir. Tibolonun kemik metabolizması üzerine etkisi ilk olarak 1980 de Lindsay ve ark. tarafından tanımlanmıştır (4). Postmenopozal dönemde gonadal hormonlardaki azalma kemik rezorpsiyonunda artışa ve negatif kalsiyum dengesine yol açarak kemik kitlesinde azalma ve kemik kırık riskinde artmaya neden olmaktadır. Hayvan deneyleri tibolonun östrojen reseptörlerini artırarak kemik kitlesini koruduğunu göstermiştir (7).

50 yaşındaki kadınlarda hayatlarının geri kalan dönemlerindeki herhangi bir kırık riski %40 iken pelvis fraktür riski %18 bulunmuştur (1). Risk temel olarak yaş ve kemik mineral yoğunluğuna bağlanmıştır. Tibolonun kemik koruyucu etkinliğini gösteren çalışmalar mevcuttur (6-10). Bu çalışmaların çoğu tibolonla geleneksel hormon replasman tedavisini karşılaştırmaktadır. Bu raporlar östrodiol ile kemik mineral yoğunluğunun arttığını bildirmektedir. Danimarka'lı kadınlarda yapılan bir çalışmada en az 6 yıl östrojen tedavisinin kemik mineral yoğunluğunda östrojen kullanmayan kadınlara göre %12 artış olduğu ve kırık sayısında da %13 bir azalma olduğu tespit edilmiştir (11). Fransa'da yapılan randomize bir çalışmada kalsiyum ve Vit D tedavisinin kemik mineral dansitesinde % 3 artış yaparken plasebo grubunda kemik yoğunluğunda % 5 azalma bulunmuştur (12).

Tibolonun 6 ay ile 3 yıl arasında kullanımının kemik mineral yoğunluğunu bazal değerler veya plaseboya göre artırdığı gösterilmiştir (6-10). En az 10 yıldır postmenopozal dönemde olan kadınlarda tibolonun etkinliğini gösteren bir çalışmada vertebralarda % 5.1 lik bir kazanç tespit edilirken kontrol grubunda değişiklik gösterilememiştir (13). Bu sonuçlar bizim çalışmamızdaki sonuçlara benzerdir. Berning ve ark. 2 yılın sonunda trabeküler kemik yoğunluğunda % 15.5 artış bulmuşlardır (5). Bizim çalışmamızda kemik mineral yoğunluğunda lomber vertebralarda %6, femur boynunda % 8 oranında artış bulunmuştur. Lippuner ve ark. (6) ve Rymer ve

ark. (9) tedavi grubunda lomber vertebralarda kemik mineral yoğunluğunda % 2 ve % 2.5 artış kontrol grubunda ise % 2.9 kayıp bildirmişlerdir. Bu çalışmada ise kontrol grubunda kemik mineral yoğunluğunda % 3 azalma bulunmuştur

Kemik mineral yoğunluğu ile kemik metabolizmasının biyokimyasal belirleyicileri arasında bir ilişki vardır. Berning ve ark. Çalışmalarında tibolon tedavisi ile serum alkalen fosfat ve fosfat düzeylerinde belirgin azalma ve idrar Ca ve hidroksiprolin atılımında da azalma bildirmişlerdir (5). Lippuner ve ark. ve Bjarnason ve ark. 2 ayrı çift kör randomize çalışmada kemik mineral yoğunluğundaki değişikliklerin kemik metabolizmasının biyokimyasal belirleyicileri ile korelasyon gösterdiklerini bildirmişlerdir (6,8). Bu çalışmada 2 yıllık tibolon kullanımı ile serum kalsiyum, fosfat, ALP, ve osteokalsinin belirgin oranda düştüğü ve idrar kalsiyum ve hidroksiprolin atılımında da azalma olduğu görülmüştür. Yine idrar Ca/ Cr ve hidroksiprolin/ Cr oranları düşmüş ve bu bize tibolon tedavisi ile kemik rezorpsiyon inhibisyonunun olduğunu göstermiştir. ALP ve osteokalsindeki azalma da kemik formasyonunu göstermektedir. Arabi ve ark. yaptıkları çalışmada tedavi süresince tibolon grubunda kemik dansitesi artarken alkalen fosfat, osteokalsin ve üriner tip-1 kollojenin azaldığını göstermişlerdir (14). Doren ve Nilson, tibolonun kemik metabolizmasına etkisinin östrojen kadar olduğunu belirtmişlerdir (15). Fenkçi ve ark. yaptığı çalışmada ise tibolon grubunda ortalama serum osteokalsin ve deoksipridinolin oranının anlamlı şekilde azalırken (%50,3 ve %22,9) serum alkalen fosfat ve idrar kalsiyumundaki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmişlerdir (16). Sonuç olarak 2 yılın sonunda tibolonun istatistiki anlamlı bir tedavi edici etkisi olduğunu gözlemledik. Tedavi grubunda kontrol grubuna oranla yan etki oranlarında bir farklılık yoktu. Önceki otörler gibi biz de tibolonun kemik kaybına karşı korumada ve tedavide iyi tolere edilebilir ve etkili olduğu görüşündeyiz. Tibolon postmenopozal kadınlarda osteoporotik değişikliklere karşı koruma sağlarken kırık riskini de azaltmaktadır.

KAYNAKLAR

- 1- Melton LJ, Atkinson EJ. Long term fracture risk prediction with bone mineral measurements made at various skeletal sites. *J Bone Min Res* 1991; 6(Suppl 1): 136.
- 2- Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
- 3- R.A.Moore. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106 (Supp 19): 1-21
- 4- Lindsay R, Hart DM, Kraszewski A. Prospective double blind trial of synthetic steroid (Org OD 14) for preventing postmenopausal osteoporosis. *BMJ* 1980; 185: 1207-1209
- 5- Berning B, Kuijk CV. Effects of two doses of tibolone on trabecular and cortical bone loss in early postmenopausal women: a two year randomized, placebo-controlled study. *Bone* 1996; 19: 395-399
- 6- Lippuner K, Haenggi W. Prevention of postmenopausal bone loss using tibolone or conventional peroral or transdermal hormone replacement therapy with 17-oestradiol and dydrogesterone. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 806-812
- 7- Ederveen AGH, Kloosterboer HJ. The protective effect of tibolone on ovariectomy induced bone loss is blocked by an anti-oestrogen. *Proceedings of The First Amsterdam Menopause Symposium*, 1998; April 1-3
- 8- Bjarnason NH, Bjarnason K. The response in spinal bone mass to tibolone treatment is related to bone turnover in elderly women. *Bone* 1997; 20: 151-5
- 9- Rymer J, Chapman MG, Fogelman I. Effect of tibolone on postmenopausal bone loss. *Osteoporosis Int.* 1994; 4: 314-319
- 10- Prelevic GM, Bartram C. Comparative effects on bone mineral density of tibolone, transdermal estrogen and oral estrogen/progesterone therapy in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol* 1996; 10: 413-420
- 11- Jensen GF, Christiansen C, Transbol IB. Fracture frequency and bone preservation in postmenopausal women treated with estrogen. *Obstet Gynecol* 1982; 60: 493-496
- 12- Chapuy MC, Arlot ME. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *BMJ* 1994; 308: 1081-2
- 13- Bjarnason NH, Bjarnason K. Tibolone: prevention of bone loss in late postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2419-2422.
- 14- Arabi A, Gamero P, Pelissier C, Roux C. Change in body composition during postmenopausal hormone therapy. *Hum.Reprod.* 2003 Aug 18(8):1747-52.
- 15- Doren M, Nilson JA, Johnell O. Effects of specific postmenopausal hormone therapies on bone mineral density in postmenopausal women. *Hum. Reprod.* 2003 Aug 18(8):1737-46.
- 16- Fenkçi V, Yılmaz M, Fenkçi S. Effects of short time (3 month) tibolone treatment on bone turnover in postmenopausal women. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2003 Jun; 268(2):85-7.

POSTMENOPAZAL HORMON REPLASMAN TEDAVİSİ ALAN OLGULARDA ENDOMETRİAL PATOLOJİLERİN TANISINDA SONOHİSTEROGRAFİNİN ROLÜ

*Role of Sonohysterography in the Diagnosis of Endometrial Lesions in Cases
Taking Postmenopausal Hormone Replacement Therapy*

**Dr. Levent Yaşar, Dr. Kadir Savan, Dr. Süha Sönmez ,Dr. Ziya Çebi, Dr. Atilla Çankaya,
Dr. Latif Küpeliöglü, Dr. Sefa Kelekci, Dr. Fehmi Yazıcıoğlu, Dr. Billur Küpeliöglü**

Süleymaniye Doğum ve Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

ÖZET

Amaç: Postmenopozal hormon replasman tedavisi alan kadınlarda, transvajinal sonografideki endometrial kalınlık, sonohisterografi bulguları ve histopatolojik tetkik sonuçları arasındaki korelasyonu araştırmak.

Materyal ve Metod: Ağustos 1996 ve Nisan 1998 tarihleri arasında menapoz polikliniğinde hormon replasman tedavisi uygulanan 51 hastaya transvajinal ultrasonografi , sonohisterografi ve endometrial örnekleme yapıldı. Sonohisterografi ve transvajinal ultrasonografi ile endometrial kavite morfolojik olarak değerlendirildi ve endometrial kalınlık ölçüldü. Olguların tümünden pipel ile endometrial doku örnekleri alınarak histopatolojik olarak değerlendirildi.

Bulgular: 26 olguda endometrial kalınlık 5 mm'den fazla idi. Sonohisterografi ile fokal kalınlık artışı tespit edilen 7 olgudan 3'ünde endometrial polip , 1'inde endometrial hiperplazi, 2 olguda kronik endometrit ve 1 olguda adenokarsinoma tespit edildi. Endometrial patolojilerin belirlenmesinde 5 mm endometrial kalınlık sınır değeri alındığında, endometrial kalınlık ölçümünün pozitif prediktivitesi %38, negatif prediktivitesi %100, sensitivitesi %100, spesivitesi %61 olarak hesaplandı.

Tartışma: Sonohisterografinin menapozal hastalarda endometrial kavitenin morfolojik olarak değerlendirilerek, fonksiyonel ve patolojik değişikliklerinin ayırt edilmesinde; kolay ve hızlı uygulanan, ucuz , iyi tolere edilebilen, sensitivitesi yüksek bir yöntem olduğunu tespit ettik. Araştırmamızın sonuçlarına göre, sonohisterografinin non-invazif bir yöntem olarak invazif yöntemlere iyi bir alternatif olabileceği kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: Menapoz, Sonohisterografi, Endometrial örnekleme.

ABSTRACT

Objective: In this study , we compared endometrial thickness measured by transvaginal sonography and sonohysterography with endometrial histopathology in the postmenopausal cases who were given hormone replacement therapy.

Study design: Sonohysterography, transvaginal sonography and endometrial sampling were performed in 51 cases receiving hormone replacement therapy, between August 1996 and April 1997. Endometrial morphology examined by ultrasonography and sonohysterography and endometrial thickness was measured. Probe curettage was performed in all cases and endometrial samples were examined histopathologically.

Results: Endometrial thickness was greater than 5 mm in 26 cases. Three endometrial polyps, 1 endometrial hiperplasia , 2 chronic endometritis and 1 adenocarcinoma were diagnosed in 7 cases with sonographically irregular endometrial cavity. When we considered cut off value 5 mm for endometrial thickness, sensitivity, specificity positive predictive and negative predictive values were calculated as %100 , %61, %38 and %100 respectively.

Conclusion: TVSHG is a simple, cheap, well tolerated , easy to use and reliable method in the diagnosis of functional or pathological changes of uterine cavity. According to our study results , as a noninvasive method , TVSHG is a good alternative to the invasive methods.

Key words: Menopause, sonohysterography, endometrial sampling

GİRİŞ

Endometriumun neoplastik patolojileri %80 oranında postmenopozal dönemde ortaya çıkmaktadır(1). Hormon replasman tedavisi uygulanacak ve uygulanan hastalarda endometrium önemli bir hedef organ olarak ele alınmalı ve yakından izlenmelidir. Bu amaçla probe küretaj, histeroskopi, ultrasonografi gibi birçok yöntem uygulanmaktadır(2-6). Feldman ve ark.(4) yaş, diabetes mellitus, nulliparite ve menopoz anemnezi gibi dört basit klinik faktörü dikkate alarak 49 yaş ve üstü anormal uterin kanama ile gelen kadınlarda endometrial kanser veya kompleks hiperplazi riskinin %3 den %87 ye yükseldiğini belirtmişlerdir. Karşınlanmamış östrojen etkisinin endometrial kanser için risk olduğu pek çok çalışma ile gösterilmiştir(5,6).

Tanı yöntemlerinden probe küretajın invazif bir yöntem olması, küretle kavum uterinin yalnızca %50-60 ına

ulaşılabilmesi ve %25 'e varan oranlarda yanlış negatif sonuç alınması başlıca dezavantajlarıdır (2,3). Kavum uteride yer alan lezyonların tanınmasında histeroskopi en güvenilir yöntem olmakla birlikte kullanım için deneyim ve donanım gereklidir. Son yıllarda endometrial patolojileri ve anatomiye değerlendirmek için sonohisterografi de önerilen yöntemler arasına girmiştir (7-9). Transvajinal sonohisterografi endometrial kavitenin anatomik ve fonksiyonel değişikliklerini (polip, myom, atrofik endometrium, invazyon vb.) ayırt etmekte daha ön plana çıkmaktadır (2,7-9). Intrauterin patoloji tanısında sonohisterografinin sensitivitesi %98, spesivitesi %100 olarak bildirildiği yayınlar vardır (3).

Bu çalışmada postmenopozal hormon replasman tedavisi alan kadınlarda transvajinal sonografideki endometrial kalınlık, sonohisterografi bulguları ve histopatolojik bulguların korelasyonunu araştırdık.

MATERYAL-METOD

Çalışma Ağustos1996- Nisan 1998 tarihleri arasında Süleymaniye Doğum ve Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi menopoz kliniğinde takip edilen ve hormon replasman tedavisi alan toplam 51 olguda yapıldı.

Çalışma grubuna alınan tüm olguların jinekolojik muayeneleri yapıldı ve hastalar işlem hakkında bilgilendirildi. Anormal papanicolau smear veya klinik olarak enfeksiyon tespit edilen olgular çalışma grubundan çıkarıldı. Hormon replasman tedavisi olarak siklik östrojen-progestin alan olgular, siklusun 5-7. günlerinde; kesintisiz östrojen-progestin alan olgular ise hemen değerlendirildi. Olgular önce vaginal sonografi ile değerlendirilip sonra sonohisterografi uygulandı.

Sonohisterografi tetkiki için Ultramark 4 Plus) ultrasonografi cihazı ve 5 MHz lik transvaginal prob kullanıldı. Sonohisterografi için olgular dorsolitotomi pozisyonunda masaya alınarak vagina, serviks ve vulva povidone iodine solüsyonu ile (Betadine) temizlenerek 8 no. Foley sonda (Porges S.A. France) bir ring forseps yardımı ile servikal kanaldan uterin kaviteye gönderildi. Bunu takiben foley kateterin balonu 3cc. Serum fizyolojik ile şişirildi. Steril serum fizyolojik ile doldurulmuş 10-50 cc.lik enjektör kateterin diğer ucuna tespit edildi. Vajinal prob antevort uteruslarda ön forniks, retrovert uteruslarda arka fornixe yerleştirildi. Enjektördeki serum fizyolojik yavaşça uterin kaviteye infüze edilirken uterus ve endometrial kavite longitudinal ve transvers olarak serviksten fundusa kadar dikkatlice incelendi.

Endometriumun düzenli olup olmadığı, simetrisi ve kavitede yer kaplayan lezyonların varlığı araştırıldı.. Endometrial kalınlık ön ve arka duvarda ölçüldü, kalınlık farkı olup olmadığı incelendi. Ön ve arka duvar kalınlıkları 1mm. den az olan olgular atrofik endometrium olarak kabul edildi. Ölçüm tamamlandıktan sonra kavitenin balonla kapatılmış kısmında değerlendirilmesi için foley sondanın balonu yavaşça boşaltılıp çekilerek incelemeye devam edildi. Sonda tamamen çekildikten sonraki görünüm de değerlendirilerek işleme son verildi.

Tüm olgulara lokal anestezi altında , probe küretaj yapılarak endometrial doku örneği alındı ve materyal patolojik tetkike gönderildi. Olguların kliniğimizdeki dosyalarından klinik ve demografik bilgileri kaydedildi. Elde edilen bulgular student t testi ve Ki-kare testleri ile istatistiksel olarak analiz edildi.

BULGULAR

Çalışma grubuna alınan toplam 51 olguya ait klinik ve demografik özellikler **Tablo-1'**de gösterilmiştir. Yaş ortalaması 49.6 olup, ortalama menapoz süresi 43 (9-204) ay , ortalama HRT kullanım süresi 17.6 (6-60) aydır. 17 olgu sigara içmekte idi.

Tablo-1 . Olgulara ait klinik ve demografik özellikler.

	ORTALAMA±SD	(Min-Max)
YAŞ	49.6 ± 5.8	(37- 63)
GRAVİDA	5.2 ± 3.4	(0 - 15)
PARİTE	2.98 ± 2	(0 - 8)
MENOPOZ SÜRESİ(AY)	43.7 ± 39.3	(9 -204)
HRT SÜRESİ(AY)	17.5 ± 15.5	(6 - 60)

Ortalama sonohisterografi süresi 8,2+3 dk. idi. Probe küretaj süresi 5,8+2 dk idi. Sonohisterografi yapılan olguların 42'si hafif, 6'sı orta, 3'ü şiddetli ağrı hissettiklerini belirttiler. Probe küretajda ise hafif, orta, şiddetli ağrı hissedenler sırayla ile 29, 14 ve 8 olgu idi. Probe küretaj ile sonohisterografi uygulama sırasında hisseden ağrı açısından karşılaştırıldığında probe küretaj sırasında ağrı duyan olgu sayısı sonohisterografiden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p<0.05)(**Tablo 2**).

Tablo-2 Sonohisterografi ve probe küretaj uygulama konforuna ait bulgular.

	SONOHİSTEROGRAFİ	PC	YORUM
SÜRE (dk)	8,2± 3,5	5,8± 2,2	p< 0.01
AĞRI HAFİF	42	29	p< 0.01
ORTA	6	14	p> 0.01
ŞİDDETLİ	3	8	p<0.05

Sonohisterografi yapılan olguların 7'sinde endometrial kavitede fokal olarak kalınlaşma tespit edildi (**Tablo 3**). Histopatolojik olarak bu olgulardan 3'ünde endometrial polip, 2' sinde kronik endometrit, 1'inde endometrial hiperplazi ve 1'inde adenokarsinoma tespit edildi.

Patolojik değişiklikleri belirlemek açısından ,bir kriter olarak, endometrial kalınlık ele alındığında , 12 olguda (%28.2) endometrial kalınlık 3 mm ve altında, 13 olguda (% 23.1) kalınlık 3-5 mm arasında ve 26 olguda (% 47.8) endometrial kalınlık 5mm ve üstünde tespit edildi (**Tablo-4**). Endometriumda malign veya premalign lezyonların belirlenmesinde, cut-off değeri 5 mm alındığında pozitif prediktivite %38 , negatif prediktivite %100, sensitivite %100 ve spesifite %61 olarak belirlendi.

Patolojik inceleme sonucunda orta derece diferansiye grade 2 adeno CA tespit edilen bir olguda, endometrium ileri derece düzensiz görünümde ve kavitede sıvı mevcut idi.Endometrium kalınlığı toplamda 29 mm ve ön ve arka endometrium kalınlıkları arasında 5 mm lik bir fark vardı.

Tablo-3 Sonohisterografide fokal kalınlaşma tespit edilen olguların patoloji sonuçları

Olgu	SIS Bulgu	SIS TVUSG		Histolojik tanı
		KALINLIK (MM)		
1	3 mm fokal kalınlık	4	6	Kronik endometrit
2	3 mm polip görünümü	5	7	Endometrial polip
3	6 mm polip görünümü	6	10	Endometrial polip
4	5 mm fokal kalınlık	5	9	Endometrial polip
5	5 mm fokal kalınlık	4	9	Kronik endometrit
6	Düzensiz endometrium	7	15	Endometrial hiperplazi
7	Ön ve arka duvarda belirgin endometrial kalınlık farkı	17	29	Adenokarsinom

Tablo-4 : Endometrial patolojilerin transvaginal ultrasonografi ile tespit edilen endometrial kalınlığa göre dağılımı

Patolojik tanı	Endometrial kalınlık			Toplam
	≤ 3mm	3-5mm	≥5mm	
Endometrial kanser	0	0	1	1
Endometrial hiperplazi	0	0	3	3
Endometrial polip	0	0	6	6
Proliferatif endometrium	0	5	13	18
Atrofik endometrium	1	1	0	2
Yetersiz materyal	9	3	1	13
Kronik endometrit	2	4	2	8
Toplam	12	13	26	51

TARTIŞMA

Postmenopozal kadınlarda endometrial kaviteyi değerlendirmede transvaginal sonografi noninvazif bir yöntem olduğundan gün geçtikçe önem kazanmaktadır. Bu çalışmada endometrial kaviteyi daha net görüntüleyebilmek için sonohisterografi tekniğini uyguladık. Uygulama hızı bakımından P.C daha avantajlı ; fakat uygulama konforu bakımından sonohisterografi avantajlı idi. Gaucherand ve ark. 104 olguda transvaginal sonografi ile sonohisterografii kıyaslamışlar ve histopatolojik bulgular altın standart olarak kabul edildiğinde; sonohisterografinin uterin kaviteyi incelemede transvaginal sonografiden daha değerli bir yöntem olduğunu belirtmişlerdir (7). Gaucherand ve ark.(7) yaptığı çalışmada bu başarısızlık oranı % 2.88 olarak bildirilmişse de biz olgularımızın tümünde işlemi başarıyla tamamladık. Cullinan ve ark. (8) postmenopozal kanaması olan kadınlarda yaptığı bir çalışmada, sonohisterografinin uterin kaviteyi incelemede, iyonize radyasyon veya kontrast maddelere gerek duyulmadan aynı duyarlılıkla değerlendirebilen bir yöntem olduğunu belirtmişlerdir.

Çalışmamızda, sonohisterografi uyguladığımız 7 olguda fokal olarak kalınlaşma tespit edildi. Bu olguların 3'ünde endometrial polip bulundu. Sonohisterografinin endometrial polipleri tespit etmedeki pozitif prediktivitesi %50, sensitivitesi %100, spesivitesi %50 idi. Cicinelli ve ark. (9) yaptığı bir çalışmada sensitivite %100, spesivite %58.3 bulunmuştur. Sonohisterografi sırasında teşhis ettiğimiz premalign lezyonlar ve endometrial polip olguları incelendiğinde, endometrial kalınlığın tamamında 5 mm ve üstünde olduğu görüldü.

Postmenopozal hormon replasman tedavisi alan kadınlarda sonografi ile tespit edilen endometrium kalınlığı için birkaç değer üzerinde durulmuştur. Bazı çalışmalar kendi cut-off değerlerini belirleme şeklinde düzenlenmişken diğer pek çok çalışmada da bizimkine benzer şekilde önceden belirlenmiş bir değer cut-off olarak kabul edilmiştir. Bu çalışmalarda kabul edilmiş cut-off değerleri 5-12 mm arasında değişmektedir (5,9,10,11,12). Cut-off değeri yükseldikçe sensitivite azalmakta, spesifite artmaktadır. Yaptığımız çalışmada, endometrial lezyonlar (endometrit, polip, hiperplazi, kanser) için 5mm.lik endometrial kalınlık sınır kabul edildiğinde, pozitif prediktivite %38, negatif prediktivite %100, sensitivite%100, ve spesivite %61 olarak bulundu.

Sonohisterografi ile değerlendirdiğimiz ve endometrial kalınlık 4 mm.nin altında olan olgularda hiçbir patolojik görünüm tespit edilemedi. Postmenapozal olgularda endometrial kavitenin izlenmesinde , fonksiyonel ve patolojik değişikliklerinin ayırt etmede sonohisterografi kolay ve hızlı uygulanan , maliyeti düşük, iyi tolere edilebilen ve noninvazif bir yöntem olarak invazifyöntemlere alternatiftir.

KAYNAKLAR

- 1- Goldstein SR, Nachtigall N, Snyder JR , Nachtigall L : Endometrial assesment by vaginal ultrasonography before endometrial sampling in patients with postmenopousal bleeding . Am J Obstet Gynecol 1990; 163:119-23
- 2- Yıldırım M: Endometrium kanseri .In:Klinik Jinekoloji. 2. Baskı, Güner matbaası Ankara, 1992.
- 3- Lacey CG: Premalignant and malignant disorders of the uterine corpus. In: Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and treatment 6.Edition, Practice Hall International, Inc, Connecticut , 1987.
- 4- Feldman S, Cook F, Harlow B: Predicting endometrial cancer among older women who present with abnormal vaginal bleeding. Gynecologic Oncology 1995; 56:376-82,.
- 5- Georgiev D, Netsav V: A flow up on the endometrial status of patients in the postmenapouse taking hormonal replacement treatment. Akush Ginekol 1996; 35(1-2): 29-30
- 6- Hulka BS : Links between hormone replacement therapy and neoplasia. Fertil Steril 1994; 62: 1689-175
- 7- Gaucherand P, Piacenja JM, Salle B: Sonohysterography of he uterin cavity preliminary investigations J Clin Ultrasound 1995; 23:339-48
- 8- Cullinan JA, Fleicher AC, Keeple DM, Arnold AL: Radiographics 1995; 15(3) : 501-14
- 9- Cicinelli E, Romera F, Anastasio PS: Sonohysterography versus hysteroscopy diagnosis of endouterin polyps Gynecology Obstet Invest 1994 ; 38:266-71
- 10- Donati-Sarti C, Servidio F, Colonelli M, Crea V: Ultrasonographic monitoring of the endometrium during hormone replacement therapy .Minerva ginecol 1994; 46(12):671-80.
- 11- Fleicher AC, Manning FA, Romero R: Sonographic evaluation of the uterus and related disorders. In: Sonography in obstetrics and gynecology Principles and Practice . 5. Ed. Practice-Hall International Inc. Connecticut, 1996.
- 12- Klug PW, Leuther G: Comprasion of transvaginal ultrasound and histologic findings at the endometrium . Gebuutshilfe Frauenheilkd 1987;46(9): 797-802.

HORMON REPLASMAN TEDAVİSİNİN İMMUN SİSTEM ÜZERİNE ETKİLERİ

The Effects of Hormone Replacement Therapy on Immune System

Dr. Cemal Atalay, Dr. Murat Kalemlı, Dr. Gülbın Yıldırın, Dr. Ferit Saraçoğlu, Dr. Gülsüm Özet

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ÖZET

Amaç: Postmenopozal farklı hormon replasman tedavi (HRT) rejimlerinin, immün sistem parametreleri üzerinde yaptığı değişikliklerin incelenmesi amaçlandı.

Metod: Çalışma prospektif randomize olarak yapıldı. Çalışmaya en az bir yıldır menopozda olan 45-65 yaş aralığında 40 hasta alındı ve 20'şerli iki grup oluşturuldu. Birinci gruba tibolon 2.5 mg/gün (Livial); ikinci gruba 17-beta östradiol 1 mg+ noretisteron asetat (NETA) 0.5 mg/gün (Activelle) kontinu tedavi verildi. Alınan kan örneklerinden flow sitometri yöntemi ile lenfositlerde immün fenotiplendirme yapıldı. Tedavi öncesinde ve 3 aylık tedavi sonundaki serum immunglobulin (Ig) (G,A,M) düzeyleri ile lenfosit ve lenfosit subgrup (total B ve T lenfosit, T helper, T sitotoksik/süpresör) sayıları ve natürel killer (NK) sayıları karşılaştırıldı.

Bulgular: Livial grubunda IgM'deki artma (p=0.002), total T lenfosit (p=0.037) ve T helper (p=0.012) subgrup sayılarındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı iken; Activelle grubunda IgG (p=0.005), IgA (p=0.042) ve total T lenfosit (p=0.017) sayısında, T sitotoksik/süpresör (p=0.003) de azalma ve NK (p<0.0005) sayılarındaki artma istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ayrıca her iki grupta da total B lenfosit sayısı değişmezken, T helper/T sitotoksik-süpresör oranında azalma, ve Livial grubunda NK sayısında istatistiksel olarak anlamlı olmayan (p=0.370) bir artış görüldü.

Yorum: Hormon replasman tedavisi immün sistem parametreleri üzerinde önemli etkilere sahiptir. Farklı tedavi rejimlerinin etkileri de farklı olabilmektedir. İmmün globulin düzeyleri ve total T lenfosit sayısındaki azalmalar olumsuz sonuçlar olarak düşünülebilirken, immunglobulinlerdeki ve natürel killer sayısındaki artış ile T helper/T sitotoksik-süpresör oranındaki azalma olumlu sonuçlar olarak kabul edilebilir. Bu konuda daha sonuçlar ifade edebilmek için daha geniş kapsamlı ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Menopoz, hormon replasman tedavisi, immunglobulinler, lenfosit subgrupları

ABSTRACT

Objective: The evaluation of the effects of postmenopausal different hormone replacement therapies on immune system.

Method: The study is designed as a prospective, randomized. We studied 40 patients who were aged between 45 and 64 and having the last menstrual period at least one year ago. The patients were randomized into 2 groups. The patients in the first group (n=20) were given tibolon (Livial) 2.5 mg/day and in the second group (n=20) 17-beta estradiol 1 mg + noretisteron acetate (NETA) 0.5 mg/day (Activelle) continuously. Immune phenotyping was done with flow cytometry in lymphocytes. The blood samples were taken before the treatment and 3 months after the beginning of the therapy. The levels of immunoglobulins (Ig) (G,A,M), the accounts of lymphocyte and lymphocyte subgroups (B total, lymphocyte T, helper T, T cytotoxic/ suppressor) and naturel killer cells were compared.

Results: The increase in levels of IgM (p=0.002) and the decrease in total T lymphocyte (p=0.037) and T helper (p=0.012) in the Livial group were found statically significant. In the Activelle group, the levels of IgG (p=0.005), IgA (p=0.042), total T lymphocyte (p=0.017), T cytotoxic/ suppressor (p=0.003) were found decreased and NK (p<0.0005) were found increased and these changes are both, statically significant. Total lymphocyte B levels were same in the two groups and the elevation in NK levels in the Livial group were not significantly.

Conclusion: The hormone replacement therapies have important effects on immune system but according to our today's knowledge, its difficult to say that these effects are positive or negative.

Key words: Menopause, hormone replacement therapy, immunoglobulines, lymphocyte subgroups

GİRİŞ

Tarihsel olarak immün sistem ile reproduktif sistem birbirinden ayrı disiplinler olarak kabul edilmiştir. İki sistem arasındaki ilişki ilk kez 1898'de Calzolari tarafından; seksüel maturasyon olmadan kastre edilmiş erkek tavşanlarda timus bezinin kontrollere göre daha büyük olmasının gösterilmesi ile tanımlanmıştır. Ancak bu gözleme uzun yıllar ilgi gösterilmemiş ve yaklaşık 70 yıl sonra iki sistemin birbirlerine etkileri araştırılmaya başlanmıştır. İmmün sistem ve reproduktif sistem arasındaki ilişki hipotalamus, hipofiz ve gonadlardan kaynaklanan hormonlarla kontrol edilir. Gonadal steroidler, timik epitelyal hücrelerdeki spesifik reseptörleri ile timik hormonların biyosentez ve sekresyonunu ve dolayısıyla buradaki immün sistemle ilgili olayları etkiler. Bir çok klinik ve deneysel çalışmalar, gonadal steroidlerin immün sistemi modüle ettiğini göstermiştir (1-5). Erkekler ve kadınlar arasında immün

yanıt farklılığı mevcuttur (1,3,4). Erkeklerle göre kadınların hücresel ve humoral yanıtının daha aktif olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (3,5). İmmunolojik dimorfizme neden olan en önemli hormon östrojendir (1,3). Puberteden sonra yükselen östrojen, GH, prolaktin ve thymosinin artışına neden olur. Bunlar ise lenfosit gelişimini etkiler; kadınlarda adult T ve B hücre fonksiyonunu stimüle ederler (2,6). Menopozla birlikte östrojen ve progesterondaki düşüş, bu hormonların immün sistem üzerindeki etkilerini azaltır. Total lenfosit sayısında azalma vardır. Bu, T lenfosit proliferasyonundaki azalma ile ilgilidir. Genel olarak bellek özellikli T ve süpresör T lenfositlerde ise azalma birçok çalışmada bildirilmiştir (1-14). NK hücrelerinde azalma veya değişme olmadığı ancak fonksiyonel litik kapasitelerinde azalma olduğu, antikor bağımlı hücresel immunitede ise menopozal bir değişim olmadığı yönünde bulgular mevcuttur.

Menopozla hümoral immun sistem değişiklikleri de çalışmalarında farklılıklar göstermiştir. Genel olarak total B lenfosit sayısının değişmediği veya azaldığı, B1 subgrup üretiminin belirginleştiği ve otoantikörlerin da arttığı görülmüştür(7-16).

Özellikle son yıllarda popüler bir konu haline gelmiş olan HRT'nin menopozun pek çok olumsuz etkisini düzeltebildiği bilinmektedir. Ancak immun sistem üzerine olan etkilerinin faydalı veya zararlı olduğunu gösterecek yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır.

Bu nedenle bu çalışmada menopozal dönemdeki kadınlarda uygulanan farklı HRT rejimlerinin bazı immun sistem parametreleri üzerine olan etkileri araştırılmıştır.

MATERYAL ve METOD

Hasta seçimi: Bu çalışma Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nin Menopoz polikliniğine Haziran 2002 ve Mart 2003 tarihleri arasında başvuran 40 hasta üzerinde gerçekleştirildi. Bu 40 hasta, en az bir yıldır doğal yoldan menopozu girmiş FSH düzeyi >40 MIU/ml, estradiol düzeyi <20 pg/ml olan, daha önce hiç HRT almamış, 45-65 yaşları arasındaki hastalardan oluşmaktaydı. Tüm hastaların öyküleri alınıp, boy, kilo ölçümleri ile fizik muayeneleri yapılarak, tamkan sayımı, rutin biyokimya, hormon düzeyleri incelendi. Sistemik hastalığı olan (DM, kc., böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, otoimmun hastalıklar, malignite, malnütrisyon) sigara ve alkol kullanan, devamlı ilaç(antibiyotik, immünsüpresif, immunmodülatör, steroid, endokrin sisteme etkili, antiromatoid) kullanan hastalar çalışmaya alınmadı.

Hastalar uygulanan 2 farklı HRT tipine göre 20'şer hastalık 2 gruba ayrıldı: Birinci gruba oral tibolon 2.5 mg/gün (Livial, Organon), ikinci gruba oral 17-beta östradiol 1mg + noretinil testosteron asetat 0.5 mg/gün(Activelle, NovoNordisk) kontinü tedavi olarak verildi. Tedavi öncesinde ve 3. ayın sonunda değerlendirmeler yapıldı.

Laboratuvar Çalışması:Hastalardan tedavi başlangıcında ve 3. ayın sonunda alınan kan örneklerinden tam kan sayımı, rutin biyokimya, sedimentasyon, CRP, ASO, RF, hormonlar (FSH, LH, östradiol, progesteron), immunglobulinler (G, A, M) ve lenfosit subgrup analizleri yapıldı. Kanlar 12 saatlik açlıktan sonra sabah saat 9-11 arasında alınarak 1 saat içinde laboratuvara ulaştırıldı ve 6 saat içinde çalışıldı. Lenfosit subgrupları için alınan kan örnekleri için ACD'li (Asit-Citrate Dekstroz-6ml/meylin Cadex, France) tüp kullanıldı.

Test örnekleri için polystrene tüpler kullanıldı. Hücrelerin yıkama işlemi için PBS (Phosphate Buffered Saline) 100 ml 900 ml distile su ile sulandırılarak kullanıldı. Kullanılmadan önce 0.2µm'lik filtreden geçirildi ve 2-8 C'de saklandı.

Facs Lysing solution (BD) 1/10 dilüe edilerek eritrositlerin ortamdandan uzaklaştırılması için kullanıldı. İaretlemede kullanılan MoAb'ler BD firmasından temin edildi. Bunlar; CD3 FITC (Fluorescein isothiocyanate)/ CD19 PE (Phycoerythrin) ; CD4FITC/CD8 PE, CD3CD16+56, ANTIHL DR FITC ve G1FITC/G2A PE izotipik antikorlarıdır. FITC ve PE farklı dalga boylarında görüntüye düşen iki floresans boyasıdır. FITC 515 nm dalga boyunda, PE ise 585 nm dalga boyunda emisyon vermektedir. Floresan boya ile işaretli-bağlı (FITC ve PE) monoklonal antikorlar kullanılarak periferik kandan hücre ayırmadan lenfosit subgruplarının saptanması şu şekilde yapıldı.

Kan örnekleri 12x75 mm'lik polistiren tüplere 100 µl konuldu. Her örneğin üzerine daha önceden yazıldığı şekilde 20µl MoAb (CD3/CD4 vb.) eklendi. Her çalışma için CD45/CD14 ve G1 FITC/G2a mutlaka konuldu. Antikorlar konulduktan sonra 3 saniye düşük hızda vortekslenildi ve 15-30 dakika karanlıkta oda ısısında inkübe edildi. İnkübasyon sırasında FACS-Lysing solusyonu ve tüp sayısına göre 10x Lysing hazırlandı. Hazırlanan bu solusyondan inkübasyondan sonra her tüpe 2 ml eklenip 3 saniye düşük hızda vortekslenildi. Daha sonra oda ısısında (20-25 C) ve karanlıkta 10-12 dakika inkübe edildi. İnkübasyondan sonra tüpler 300 g (1500-2500 rpm) de 20-25 C'de 5 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonunda tüplerin üzerindeki süpernatant aspire edildi. Aspirasyon sırasında dipte 50µl residüel sıvı (hücre süspansiyonu yada pellet) kalmasına ve hücrelerin bozulmamasına dikkat edildi. Dipteki 50µl'lik pellet düşük hızda vortekslenildi. Üzerine 2 ml PBS (%1 NA azid içeren) eklenip 3 sn düşük hızda vortekslenildi. 200 g (1400-1500 rpm) de 20-25 C'de 5 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonunda tüplerin üzerindeki süpernatant aspire edildi. Aspirasyon sırasında dipte yine 50µl residüel sıvı bırakıldı. Hücre süspansiyonu düşük hızda vortekslenildi ve üzerine 500µl PBS eklendi. Hazırlanan monoklonal işaretli tüpler facscan cihazında (BD) aquisitionları yapıldıktan sonra cell quest programında analiz edildi.

İstatistiksel Analiz:Sonuçların istatistiki olarak değerlendirilmesinde 'SPSS for Windows ver 11.0' istatistik programı kullanıldı. Tüm ölçütler için standart sapma ve ortalamalar hesaplandı. Hastalar HRT tiplerine göre gruplandırıldı. Her iki gruptaki tedavi öncesi ve sonunda bakılan niceliksel parametrelerin değişimleri incelendi. İstatistiksel anlamlılık için p<0.05 kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 45-65 yaş arasındaki toplam 40 hastanın yaş ortalaması 53.8±5.9, menopoz süresi 1-16 yıl olup ortalama 5.9±4.4 idi. Grup 1 ve 2'deki hastaların tedavi öncesi bakılan temel demografik özellikleri Tablo 1'de, laboratuvar parametreleri tablo 2'de gösterilmiştir. Bu parametreler yönünden gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamamıştır (p>0.05).

Grup 1 ve 2'deki hastaların laboratuvar parametrelerinin tedavi öncesi ve sonrasındaki değerleri ile bunların değişiminin istatistiksel anlamlılık bulguları tablo 3 ve 4'de gösterilmiştir. Bunlara göre grup 1'deki hastaların laboratuvar parametrelerindeki değişikliklerden istatistiksel anlam taşıyanlar ve p değerleri şunlardır. Ig M'de artış (p=0.002), CD 3'de azalma (p=0.037), CD 4'de azalma (p=0.012). Diğer parametrelerde (IgG, IgA, CD19, CD8, CD56) tedavi ile olan değişiklikler ise istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Grup 2'deki hastaların laboratuvar parametrelerindeki değişikliklerden istatistiksel anlam taşıyanlar ve p değerleri şöyledir. Ig G'de azalma (p=0.005), IgA'da azalma (p=0.042), CD3'de azalma (p=0.017), CD8'de azalma (p=0.003) ve CD56'da artma (p<0.0005). Diğer parametrelerde (IgM,CD4,CD19) tedavi ile olan değişiklikler ise istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Tablo I: Grup 1 ve 2'deki hastaların tedavi öncesi bakılan temel demografik özellikleri

Parametre	Grup 1	Grup2	P değeri
Yaş(ortalama)	54±4.8	53.5±6.9	>0.05
Menopoz süresi (ortalama)	5.3±4.0	6.4±4.8	>0.05
Vücut kitle indeksi (VKI)kg/m ²)	23.0±4.4	24.8±3.8	>0.05

TabloII: Grup 1 ve 2'deki hastaların tedavi öncesi bakılan laboratuvar parametreleri

Parametre	Grup 1	Grup 2	P değeri
IgG	12.7±2.3	17.0±22.2	>0.05
IgA	2.3±0.7	2.2±0.8	>0.05
IgM	1.0±0.5	1.2±0.5	>0.05
CD3	68.6±13.8	69.7±7.1	>0.05
CD19	9.6±4.1	10.7±3.8	>0.05
CD4	43.3±6.2	41.8±12.1	>0.05
CD8	36.8±8.5	33.6±7.8	>0.05
CD56	14.2±3.9	12.3±5.1	>0.05

TARTIŞMA

Seks hormonlarının, immün sistem üzerinde hem normal fizyolojik koşullarda hem de patolojik durumlarda önemli etkilerinin olabileceği birçok çalışmada gösterilmiştir (7-16). Premenopozal ve postmenopozal dönemdeki hastaların seks hormonları ile ne şekilde etkilendiği, premenopozal ve postmenopozal dönem immunolojik parametrelerin menopozun

Tablo III: Grup 1'deki hastaların tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar parametreleri ve p değerleri

Parametre	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P değeri
IgG	12.7±2.3	12.9±2.2	0.458
IgA	2.3±0.7	2.1±0.5	0.370
IgM	1.0±0.5	1.2±0.5	0.002
CD3	68.6±13.8	64.6±8.0	0.037
CD19	9.6±4.1	10.5±5.2	0.526
CD4	43.3±6.2	39.0±6.1	0.012
CD8	36.8±8.5	38.0±10.2	0.795
CD56	14.2±3.9	15.8±7.2	0.370

Tablo IV: Grup 2'deki hastaların tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar parametreleri ve p değerleri

Parametre	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P değeri
IgG	17.0±22.2	12.7±2.0	0.005
IgA	2.2±0.8	2.0±0.7	0.042
IgM	1.2±0.5	1.2±0.5	0.206
CD3	69.7±7.1	67.6±5.3	0.017
CD19	10.7±3.8	10.9±4.5	0.408
CD4	41.8±12.1	44.3±12.1	0.287
CD8	33.6±7.8	39.7±7.1	0.003
CD56	12.3±5.1	18.0±5.9	<0.0005

etkisi ile veya uygulanan HRT ile nasıl değiştiği bu çalışmalarda araştırılmış, ancak bu çalışmalardan kesin ortak sonuçlara ulaşılamamış ve birbiri ile çelişen bulgular elde edilmiştir.

Giglio ve ark.(13) yaptığı çalışmada premenopozal, perimenopozal ve postmenopozal 71 hasta incelenmiş; total lenfosit, B lenfosit ve CD+ T lenfositlerin sayısının yaşla azaldığı, ayrıca FSH seviyesi arttıkça total lenfosit,B lenfosit, CD4 lenfosit ve NK sayısının da azaldığı görülmüştür.

Yang ve ark.(8) yaptığı çalışmada 17 premenopozal ve 17 postmenopozal hasta karşılaştırılmış ve postmenopoz grubunda, kontrol grubuna göre T lenfosit sayısı, NK sitotoksitesi ve interferon-gama yapımının belirgin olarak düşük olduğu bulunmuştur.

Postmenopozal dönemdeki hastalara uygulanan değişik HRT rejimlerinin immün parametreler üzerinde yaptığı değişimleri inceleyen çalışmalarda da farklı sonuçlara ulaşılmıştır.

Albrect ve ark(7) yaptığı çalışmada östrojen tedavisinin postmenopozal hastalardaki NK hücrelerinde yaptığı değişiklikler incelenmiştir. Postmenopozal dönemdeki 53 hasta ve premenopozal dönemdeki 20 hasta randomize olarak seçilmiş, postmenopozal hastalardan 18'ine transdermal 50 µgr östradiol, 18'ine oral östradiol valerat 2mg uygulanmış, 17 hasta ise tedavi verilmeden takip edilmiş. Tedavi öncesi ve 3.haftanın sonunda NK sitotoksitesi ve antijen bağımlı hücre sel sitotoksitesite incelenmiş ve menopozal dönemde NK sitotoksitesinde artış görülmüştür.

Ayrıca her iki tedavi rejiminin uygulandığı grupta da NK sitotoksitesinin azaldığı, ancak bu azalmanın premenopozal dönemdeki seviyelere kadar düşmediği, öte yandan antijen bağımlı hücrel sitotoksitesinin östrojen tedavisi ile etkilenmediği sonucuna varılmıştır. NK sitotoksitesindeki ve başka immun sistem parametrelerindeki değişimleri inceleyen bir diğer çalışmada(14), kombine östrojen+progesteron tedavisi alan 17 postmenopozal hasta ile tedavi almayan 19 postmenopozal hasta karşılaştırılmış. Tedavi alan grupta lenfosit proliferasyonunun yüksek, NK sitotoksitesinin ise düşük olduğu görülmüş, NK, total B ve T lenfosit subgrup sayılarında ise değişiklik olmadığı bulunmuştur.

Siklik HRT tedavisinin postmenopozal dönemde immun sisteme olan etkilerinin incelendiği Brunelli ve ark.(15) çalışmasında, 10 menopozal hastaya 100 µg transdermal östradiol 1-21. günler ve 10 mg MPA 16-21. günlerde verilmiş. 22-28.günler tedavi verilmemiş ve hastalarda 1. ve 6. ayların 0,8,21 ve 28. günlerindeki parametreler karşılaştırılmış. Sekizinci gündeki bulgular saf östrojen etkisine, 21.gündeki bulgular ise östrojen+progesteron etkisine bağlanmış ve şu sonuçlara ulaşılmıştır. Total T ve B lenfosit sayıları, T helper ve T sitotoksik hücre sayıları değişmemiştir. T bellek hücreleri 8.günde azalmış, 21-28. günlerde normale dönmüştür. NK aktivitesi ve sayısında ise 8. günde geçici artma, 21.günde azalma ve 28.günde normale yaklaşma şeklinde değişiklikler olmuştur. Altıncı ayın sonunda da NK aktivite ve sayısı 1.aydaki ile aynı kalmıştır. B lenfositlerin ve sitokinlerin HRT'den nasıl etkilendiğini inceleyen bir başka çalışmada(16) ise, saf östrojen veya östrojen+progesteron olmak üzere farklı şekilde tedavi alan 27 hastanın bulguları, HRT almayan 22 hasta ile karşılaştırılmış. HRT alan her iki grupta da B lenfosit sayısının, mitojen bağımlı T lenfosit proliferasyonunun ve TNF-alfa yapımının belirgin yüksek olduğu görülmüş.

Sonuç olarak yukarıda bahsedilen çalışmalarda, farklı menopozal yaş gruplarında uygulanan değişik HRT rejimleri ile, immun sistemin farklı parametreleri üzerinde birbirleri ile çelişen bulgulara ulaşıldığı görülmektedir. Ancak bu çalışmaların açıkça ifade ettiği ortak sonuç şudur: İmmun sistem, gerek menopoz gerek HRT'den etkilenmektedir. Ancak HRT'nin immun sistem üzerindeki olumlu veya olumsuz olduğu konusunda bir konsensusa varılamamıştır.

Bizim çalışmamızda, östrojen+progesteron tedavisi ile, daha önce immun sistem üzerindeki etkileri araştırılmamış olan tibolon tedavisinin, postmenopozal dönemdeki hastaların immun sistem parametreleri üzerindeki etkileri karşılaştırılmıştır. Daha önce menopozda verilen HRT'nin immun sistem parametrelerine olan etkilerinin incelendiği çalışmalarda, genellikle lenfosit sayıları ve sitotoksik aktivite ile lenfositlerdeki değişiklikler araştırılmıştır. Bizim çalışmamızda immunglobulin düzeylerindeki değişimlerin de incelenmiş olması, bu konuya farklı bir bakış açısı getirmektedir.

Birinci gruba verilen tibolon(Livial), bir nortestosteron derivesi olup, zayıf östrojenik, zayıf progesteronik ve zayıf androjenik etkilere sahiptir. İkinci gruptaki hastalara verilen 17-beta östradiol+NETA (Activelle) içindeki 17-beta östradiol sentetik olarak üretilen, ancak kimyasal ve biyolojik yönden endojen insan 17-beta östradiolu ile aynı özelliklere sahiptir ve zayıf sentetik etkili östrojen tedavisinin immun sisteme etkileri karşılaştırılmıştır. Tibolon başlanan grupta, sadece IgM düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı (p=0.002) bir artış görülmüştür. Ancak bu artış, total B lenfosit sayısında anlamlı bir değişiklik olmadan meydana gelmiştir. Activelle grubunda ise, yine total B lenfosit sayısında anlamlı bir değişiklik olmaksızın, IgG ve IgA'da bir azalma saptanmıştır. Her iki grup birlikte değerlendirildiğinde, total B lenfosit sayısının HRT'den etkilenmediği anlaşılmaktadır. Bu bulgumuz daha önceki çalışmalarla da uyumludur(14,15). Ayrıca seks steroidlerinin B lenfositlerin sayısını değiştirmeden aktiviteyi üzerinde etki yapabileceğini(Ig üretimi) gösteren çalışmalarda bulunmaktadır(17,18). Bizim çalışmamızdan da, güçlü östrojenik tedavinin immunglobulin üretimini azaltabildiği sonucuna varılabilir. Öte yandan tibolon grubundaki IgM artışı ise zayıf androjenik etkiye bağlanabilir. Androjenik etkinin immunglobulin üretiminde rol oynadığı bildirilmiştir(17).

Total T lenfosit sayısı her iki tedavi grubunda da istatistiksel olarak anlamlı olan azalma göstermiştir. Ancak Tibolon grubundaki azalma(p=0.037), Activelle grubundaki azalmaya(p=0.017) göre istatistiksel açıdan daha az anlamlıdır. Buradan artmış östrojenik etki ile T lenfosit sayısındaki azalmanın korele olduğu düşünülebilir. Bu bulgumuz daha önceki çalışmalardaki T lenfositlerle ilgili bulgulardan farklıdır. İlgili çalışmalar sonucunda, tedavi ile T lenfosit sayısında genellikle değişiklik olmadığı belirtilmiştir (8,14,1). Bu farklı sonuca ulaşılmasında, bizim çalışmamız da dahil olmak üzere, yapılan çalışmaların kısa süreli ve az sayıda hasta ile yapılmış olması neden olarak gösterilebilir. Ancak bunun yanısıra T lenfosit subgrup sayısındaki değişiklikler incelendiğinde, Livial grubunda Cd4 (T helper) sayısında azalma, Activelle grubunda ise CD8 (T sitotoksik) sayısında artma olmuştur. Her iki grupta ise CD4/CD8 oranı tedaviden sonra azalmıştır. Daha önce yapılan özellikle in vitro çalışmalarda ve hayvan deneylerinde östrojenin CD4/CD8 oranını azalttığı görülmüştür (16). Bu durum, yaşlanmanın T lenfosit apoptozisi üzerindeki olumsuz etkilerinin, yani immunolojik yaşlanmanın östrojen tedavisi ile geciktirilebileceği sonucunu düşündürmekte ve HRT'nin menopozda görülen immun sistem değişiklikleri üzerine faydalı etkileri olabileceği fikrini desteklemektedir.

Çalışmamızda incelenen son parametre NK hücre sayısındaki değişikliklerdir. Her iki grupta da tedavi ile NK hücre sayısında artış görülmüş, ancak istatistiksel olarak bu artış östradiol grubunda belirgin olarak anlamlı bulunurken (p<0.005), Livial grubundaki artış istatistiksel anlam taşıyacak düzeyde olmamıştır (p=0.370).

Bu bulgumuz, östrojen tedavisinin NK hücre sayısında artış yaptığını gösteren bazı çalışmalarla da uyumludur (8,17). İki grup arasındaki anlamlı farkın sebebi östradiol grubundaki östrojenik etkinin Tibolon'daki östrojenik etkiden daha güçlü olmasına ve belki de kısmen Tibolon'da bulunan androjenik etkiye bağlı olabilir.

NK hücreleri özellikle virüsle enfekte olmuş hücreleri ve neoplastik değişime uğramış benign ve malign hücreleri tanıma ve yoketme özelliğine sahiptirler. Özellikle ileri yaşlarda görülen viral enfeksiyonlara ve neoplastik hastalıklara karşı artmış yatkınlığın bir nedeninin de, NK hücrelerinin menopozla birlikte azalması olduğu düşünülmektedir. HRT'nin NK

hücreleri üzerindeki bu etkisi gözönüne alındığında, yine immün sistem üzerinde olumlu etkiye sahip olduğu düşünülebilir.

Sonuç olarak şunları söyleyebiliriz: İmmün sistem seks steroid hormonlarından önemli ölçüde etkilenmektedir. HRT'nin immün sistem üzerinde olumlu veya olumsuz etkileri olduğunu net olarak söylemek bugünkü bilgilerimiz ışığında mümkün değildir. Çünkü bizim çalışmamızın ve sınırlı sayıdaki daha önceki çalışmaların sonuçları birbiri ile tam uyum içinde değildir. Kesin bir konsensus oluşabilmesi için, daha fazla sayıda hasta ile daha uzun süreli çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1- Grossman CJ. Possible underlying mechanism of sexual dimorphism in the immune response, fact and hypothesis. *J Steroid Biochem* 34;241-251, 1989
- 2- Olsen NJ, Kovacs WJ. Gonadal Steroids and Immunity. *Endoc Rev* 17; 369-384, 1996
- 3- Martin JT. Sexual dimorphism in immune function: the role of prenatal exposure to androgens and estrogens. *Eur J Pharm* 405;251-261, 2000
- 4- Grossman CJ. Interactions between the gonadal steroids and the immune system. *Science* 227;257-260, 1985
- 5- Grossman CJ. The regulation of the immune system by sex steroids. *Endoc Rev* 5;435-455, 1984
- 6- Sthoeger ZM, Chiorazzi N, Lahita RG. Regulation of the immune response by sex hormones. *The Journal of Immunology* 141;91-98, 1988
- 7- Albrecht AE, Hartmann BW, Scholten C et al. Effect of estrogen replacement therapy on natural killer cell activity in postmenopausal women. *Maturitas* 25;217-222, 1996
- 8- Yang YH, Chen C, Wu M, et al. Hormone replacement therapy reverses the decrease in natural killer cell cytotoxicity but does not reverse the decrease in the T-cell subpopulation or interferon-gamma production in postmenopausal women. *Fertil Steril* 74;26-27, 2000
- 9- Kamada M, Irahara M, Maegawa M et al. B cell subsets in postmenopausal women and the effect of hormone replacement therapy. *Maturitas* 37;173-180, 2001
- 10- Kamada M, Irahara M, Maegawa M et al. Transient increase in the levels of T-helper1 cytokines in postmenopausal women and the effects of hormone replacement therapy. *Gynecol Obstet Invest* 52;82-88, 2001
- 11- Renata S, Gaudalupe R, Lourdes B et al. Transdermal estradiol in menopausal women depresses interleukin-6 without affecting other markers of immune response. *Gynecol Obstet Invest* 53;114-117, 2002
- 12- White HD, Yeaman GR, Givan AL et al. Mucosal immunity in the human female reproductive tract: Cytotoxic T lymphocyte function in the cervix and vagina of premenopausal and postmenopausal women. *Am J Reprod Immunol* 37;30-38, 1997
- 13- Giglio T, Imro MA, Filaci G et al. Immune cell circulating subsets are affected by gonadal function. *Life Sciences* 54;1305-1312, 1994
- 14- Fahlmann MM, Boardly D, Flynn GM et al. Effects of hormone replacement therapy on selected indices of immune function in postmenopausal women. *Gynecol Obstet Invest* 50;189-193, 2000
- 15- Brunelli R, Frasca D, Perone G et al. Hormone replacement therapy affects various immune cell subsets and natural cytotoxicity. *Gynecol Obstet Invest* 41;128-131, 1996
- 16- Porter UR, Greendale GA, Schocken M et al. *Experimental Gerontology* 36;311-316, 2001
- 17- Kanda N, Tamaki K. Estrogen enhances immunoglobulin production by human PBMCs. *J Allergy Clin Immunol* 103(2 Pt 1);282-288, 1999
- 18- Sorachi K, Kumagai S, Sugita M et al. Enhancing effect of 17 beta estradiol on human NK cell activity. *Immunol Lett* 36;31-35, 1993

TOTAL ABDOMİNAL HİSTEREKTOMİ SONRASI ALT ÜRİNER SİSTEM FONKSİYONLARINDAKİ DEĞİŞİKLİKLERİN ÜRODİNAMİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Urodynamic Evaluation of Lower Urinary Tract Function in Relation to Total Abdominal Hysterectomy

**Dr. Murat Kalemli, Dr. Cemal Atalay, Dr. Sema Doğunç, Dr. Nafiye Yılmaz,
Dr. Ferit Saraçoğlu**

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ÖZET

Amaç: Total Abdominal Histerektomi (TAH) ve Bilateral Salpingooferektomi (BSO) 'nin asemptomatik hastalarda alt üriner sistem fonksiyonlarını etkileyip etkilemediğinin ürodinamik ölçümlerle değerlendirilmesi.

Metod: Benign endikasyonlarla TAH (+BSO) yapılan ve üriner semptomu olmayan 20 hastada preop ve postop dönemde ürodinamik parametreler "Janus-4 Urodynamics" sistemi ile ölçüldü ve istatistiksel analizi yapıldı.

Bulgular: İlk idrar hissi, normal idrar hissi, sıkışma hissi ve maksimum mesane kapasitesi ölçümlerinde postoperatif anlamlı değişiklik tespit edilmedi. Postoperatif; ortalama total üretral uzunluk, fonksiyonel üretral uzunluk, maksimum üretra kapanma basıncı anlamlı olarak azalmış, mesane boşalım süresi uzamış bulundu. Yapılan idrar miktarı ve mesanede kalan idrar miktarı değerlerinde anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Sonuç: TAH ve TAH+BSO asemptomatik hastalarda postoperatif mesane dolum fonksiyonlarını etkilememektedir ancak üretral fonksiyonlarda anlamlı değerşiklikler olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Ürodinami, Total Abdominal Histerektomi.

ABSTRACT

Objective: To evaluate lower urinary tract functions in asymptomatic patients by urodynamic measurements after Total Abdominal Hysterectomy (TAH) and Bilateral Salpingooferectomy (BSO).

Method: 20 female asymptomatic patient, who have hysterectomy indication because of benign diseases are selected and urodynamic measurements calculated and statistically analyzed with "Janus-4 Urodynamics" system before and after TAH (+BSO).

Results: There is no postoperative difference in first desire, normal desire, urgency and maximum bladder capacity but average urethral length, functional urethral length and maximum urethral closing pressure are decreased and also bladder voiding time is increased. Voided urine volume and residual urine volume are not changed.

Conclusion: TAH (+BSO) did not change the postoperative bladder loading functions in asymptomatic patients but significant changes occurs in urethral functions.

Key Words: Urodynamics, Total Abdominal Hysterectomy

GİRİŞ

Histerektomi günümüzde yaygın olarak gerçekleştirilen jinekolojik bir operasyon olup; ürolojik semptomlar oluşmasına potansiyel kaynak olarak görülmektedir. Total radikal histerektomi sonrası bağlanan damarlara bağlı dolaşım değerşiklikleri ve pelvik nörolojik yapılar da zedelenmeye bağlı mesane disfonksiyonlarının geliştiği yıllardır bilinmektedir. Basit abdominal histerektomi sonrası da üriner semptomlarda artışın olduğu ilk defa Hanley tarafından belirtilmiştir(1). Ancak literatürde preoperatif ürodinamik bulgularla postoperatif bulguların karşılaştırıldığı çalışmalar çok azdır. Hanley 'den beri bir çok ürolog ve jinekolog basit abdominal histerektominin mesane ve üretra fonksiyonları üzerine etkisini incelemeye çalışmışlardır (2). Literatürde bu operasyonun üretra ve mesane fonksiyonları üzerine tümüyle olumsuz etkisini gösteren çalışma yer almamaktadır. Basit abdominal histerektomi operasyonu sonrası üriner disfonksiyonun etyolojisi ve insidansı tam netlik kazanmamıştır, çünkü bir çok faktörün rolü olduğu düşünölmektedir. Bunlar yaş, parite, obezite, doğum şekli, menopo z, hormon replasman tedavisi alınımı... vs.(3). Bir çok hastanın histerektomi olmadan önce de üriner semptomları ve şikayetleri olduğu için postoperatif operasyonun primer etkisi incelenememiştir. Bazı araştırmacılar preoperatif var olan semptomlarda postoperatif değerşiklik

olup olmadığını incelemişlerdir. Bazıları ise preoperatif durumlarını dikkate almadan sadece postoperatif mesane ve üretra fonksiyonlarına bakmışlardır(4).

Biz bu çalışmada kadın fizyolojisi üzerine hormonal, anatomik ve emosyonel açıdan bir çok etkisi olan basit abdominal histerektominin, total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooferektominin, anatomik yakın komşuluğundan dolayı üriner açıdan asemptomatik hastalarda alt üriner sistem fonksiyonlarını etkileyip etkilemediğini ürodinamik ölçümlerle değerlendirmeye çalıştık.

MATERYAL-METOD

1999-2001 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Doğum Kliniğinde benign jinekolojik hastalıklar sebebiyle histerektomi endikasyonu konmuş olan 20 üriner asemptomatik hasta da operasyon öncesi ve operasyon sonrası ilk altıncı haftada tekrar edilen ürodinamik ölçümlerin değerlendirilerek kantitatif ve kalitatif farklılıkları ortaya konulmaya çalışılmıştır. Üriner yakınması ve pelvik relaksasyonu, diabetes mellitus, hipertansiyon ve

benzeri bir kronik hastalığı, vertebral patolojisi (disk hernisi...vs), nörolojik hastalığı bulunmayan (MS, Paralizi, Demans, ..vs), jinekolojik ve diğer sistemlere ait malignensi tanısı konmamış kadınlar çalışma grubuna dahi edildi. Her hastadan ürodinamik inceleme öncesi tam idrar tetkiki ve idrar kültürü istendi. Enfeksiyon tespit edilen üç hasta, yapılan antibiyograma uygun antibiyotik tedavisi sonrası çalışmaya alındı. Hastalar multipar, perimenopozal dönemde olup sadece bir hasta postmenopozal dönemdeydi ve hormon replasman tedavisi almamaktaydı. Histerektomi endikasyonları Tablo 1'de gösterilmiştir. Myoma uteri endikasyonu ile ameliyata alınan hastalarda uterus büyüklüğü ortalama on- on iki hafta cesamette olup ureter basısı söz konusu değildi.

Tablo 1: Histerektomi Endikasyonları

Endikasyonlar	Sayı
Myoma Uteri	15
Disfonksiyonel uterin kanama	3
Adenomyosis	2
Toplam	20

Histerektomiler kasık Te Linde (5) tekniğine uygun ekstrasfasial total abdominal histerektomi şeklinde yapıldı.. Kırk beş yaş ve üstü hastalara profilaktik olarak bilateral salpingooferektomi de yapıldı (Tablo 1). Operasyonda sütür materyali olarak vicryl (0 veya 1 nolu) ve krome katgüt (0 veya 1 nolu) kullanıldı. Postoperatif ilk 24 saat mesane drenajı için transüretral kateter (16 nolu) kullanıldı.

Tablo 2: Yapılan operasyonlar

Operasyon	Hasta Sayısı
TAH	8
TAH + BSO	12
Toplam	20

Ürodinamik ölçümler "Janus-4 Urodynamics" sistemi ile yapılmış olup sonuçlar MS Windows tabanlı bilgisayarda orijinal cihaza ait JANUS-4 programı ile analiz edildi. Ürodinamik incelemeler; sistometri, üretral basınç profili (UPP) ve üroflowmetre olmak üzere üç basamakta aynı araştırmada yapıldı. Çalışmalar standart jinekolojik masada litotomi pozisyonun da yapıldı. Çalışma sırasında disposabl çift lümenli 7F mesane kateteri ve tek lümenli 9F balonlu vajinal kateter kullanıldı. Sistometride hasta mesanesi 50ml/dk hızla serum fizyolojik doldurularak yapıldı.

Üroflow ölçümleri için cihaza özel hassas üroflow kürsüsü kullanıldı. Üretral basınç profili (UPP) mesane dolu iken çift lümenli kateter 4mm/dk hızla geri çekilirken, mesane 2ml/dk hızla serum fizyolojik ile doldurularak yapıldı. Sistometri ölçümleri hastaların

ilk idrar hissi (first desire), gerçek idrar hissi (Normal desire), ve sıkışma hissi (strong desire) sırasındaki mesane içi basınçları santimetre su (cm.H₂O) biriminden ve maksimum mesane kapasitesi mililitre birimleri ile ölçülerek kaydedildi. Üretral basınç profili ölçümleri sırasında toplam üretra uzunluğu (TUL) ve fonksiyonel üretra uzunluğu (FUL) santimetre (cm) birimiyle ölçüldü. Maksimum üretra basıncı (MUP) ve maksimum üretra kapanma basıncı (MUCP) santimetre su (cm H₂O) birimleriyle tespit edildi. Üroflowmetre de ise mesane boşalım süresi saniye (sn) işenen idrar miktarı (voided volüm) ve mesanede kalan rezidü idrar miktarı mililitre (ml) birimiyle tespit edildi.

Sırasıyla toplam on bir ürodinamik parametre ; ilk idrar hissi, normal idrar hissi, şiddetli idrar hissi, maksimum mesane kapasitesi, toplam üretral uzunluk, fonksiyonel üretral uzunluk, maksimum üretra basınç, maksimum üretra kapanma basıncı, mesane boşalım süresi, işenen idrar hacmi, mesanede kalan idrar hacmi yirmi hasta da histerektomi öncesi ve sonrası ölçüldü ve çıkan sonuçlar Wilcoxon signed ranks istatistik testi ile analiz edildi.

BULGULAR

Çalışma sonuçları analiz edildi ve grafik ortama geçirildikten sonra Wilcoxon signed ranks istatistik testi ile anlam durumu değerlendirildi. Çalışmaya alınan hastaların yaş dağılımı 39 -60 olup yaş ortalaması 46,34' dür.

Preoperatif ilk idrar hissi mesane basınç değeri ortalama 6,35±3,67cm H₂O ve postoperatif ölçümlerin ortalaması 5,45±2,70 olup azalma tespit edildi ancak istatistiksel anlam gösterilemedi (p=0.330). Normal idrar hissi mesane basınç değerlerinde preoperatif ve postoperatif anlamlı farklılık tespit edilmedi ve preoperatif 7,35±4,27cmH₂O; postoperatif ise 7,35±4,73 değerleri tespit edildi (P=0.844). Sıkışma hissi mesane basınç ortalama değerleri preoperatif 13,25cm H₂O ve postoperatif 13,10±6,08 cm H₂O olarak birbirine çok yakın bulundu (P=0,822). Maksimum mesane kapasitesi ölçümlerinde preoperatif ve postoperatif anlamlı değişiklik tespit edilmedi. Preoperatif ortalama 620±180,95 ml; postoperatif ortalama değer ise 622,5±175,7 ml olarak bulundu (P=0,641). Toplam üretral uzunluk preoperatif ortalama 11,346±2,0325 cm, postoperatif ortalama 9,540±1,9764 cm tespit edildi aradaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p < 0,001). Fonksiyonel üretral uzunluk değerlerinin preoperatif ortalaması 10,317±1,9309 cm ve postoperatif ortalaması kısalmış ve 8,67,45±2,0656 cm olarak tespit edildi ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p < 0,001).

Maksimum üretral basınç ortalama ölçüm değeri preoperatif 82,05±20,51 cm H₂O, postoperatif ise azalmış ve 69,25±19,12cmH₂O şekilde tespit edildi bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (P<0,001). Maksimum üretra kapanma basınç ortalama değerleri preoperatif 76,50±18,16cm H₂O, postoperatif 66,75±19,24cm H₂O olarak bulundu. Aradaki fark istatistiksel analizde anlamlı bulundu (p > 0.05). Mesane boşalım süresi preoperatif 33,6850±14,2966 sn; postoperatif uzamış ve 39,8600±16,6828 sn olarak bulundu. (p < 0.05)

Yapılan idrar miktarı (voided volüm) preoperatif ortalama 578,5±201,24 ml bulunurken postoperatif belirgin değişiklik olmayıp 591,15±190,42 ml tespit edildi. Mesanede kalan idrar miktarı değerlerinde preoperatif ve postoperatif anlamlı farklılık tespit edilmedi. Tüm bu bulguların özeti Tablo 3 de verildi.

Tablo 3: Ürodinamik ölçümler

Ölçüm	Preoperatif ortal ama	Postoperatif ortalama	P
İlk idrar hissi	6-35 ± 3.67	6.45 ± 2,7	p= 0330
Normal idrar hissi	7.35 ± 4.27	7.35 ± 4.73	p = 0.844
Şiddetli idrar hissi	13.25 ± 5.95	13.10 ± 6.08	p = 0.822
Max mesane kap.	620 ± 180.95	622.5 ± 175.7	p = 0.641
T. üretral uzun	11.346 ± 2.0325	9.540 ± 1.9764	p < 0.001
Fonk. Üretral Uzun	10.317 ± 1.9309	8.6745 ± 2.0656	p < 0.001
Max. Üretral Basınç	82.05 ± 20.51	69.25 ± 19.12	p < 0.001
Max. Üretral Kapanma Basıncı	76.50 ± 18.16	66.75 ± 19.24	p < 0.005
Voided Volüm	578.5 ± 2 01.24	591.15 ± 190.42	p > 0.05
Mesane boşalım süresi	33.680 ± 14.2966	39.8600 ± 16.6828	p < 0.05
Residue volüm	40.30 ± 39.74	97.95 < 97.46	p > 0.05

TARTIŞMA

Bu çalışmada, ürojinekolojik yönden asemptomatik hastalarda basit histerektominin alt üriner sistem fonksiyonları üzerine negatif veya pozitif etkisi ürodinamik ölçümlerle incelendi.

Genç ve sağlıklı kadınlarda üriner semptom insidansı %8-32 arasında geniş bir dağılım göstermektedir (6). Kilkju tarafından yapılan bir çalışmada ise jinekolojik preoperatif hasta grubunda pollaküri, nokturi, urgency ve inkontinans semptomlarının normal popülasyona göre anlamlı şekilde fazla olduğu gösterilmiştir (%62) (7-8). Bu çalışmada ise klinik olarak asemptomatik hastalar alınmıştır. Abrahams ve arkadaşlarının çalışmasında ürodinamik ölçümlerle klinik semptomların arasında ilişkinin zayıf olduğu rapor edilmiştir (9). Ancak bizim çalışmamızda klinik semptomlar ürodinamik ölçümlerle irdelenmiştir. Literatürde özellikle radikal histerektominin üriner semptomlara yol açtığına dair bir çok derleme ve yayın olmasına karşın basit histerektominin etkisi net aydınlatılamamıştır. Radikal histerektomi sonrası detrusor basıncının arttığı bunun da sempatik denervasyona bağlı olduğu sonucuna varılmıştır (10). Ancak Seski ve Diakno antikolinerjik ajanlarla intravezikal basınçta düşmeyi gösterememişlerdir ve detrusör kasında ödem ve cerrahi travmaya bağlı muskuloelastik özelliğin zayıflığına dikkat çekmişlerdir (10). Bizim çalışmamızda ise buna paralel bir bulgu olarak postoperatif mesane boşalım süresinin uzadığı bulunmuştur.

Basit histerektomi sonrası, vesikoüretral disfonksiyonun, postoperatif mesane boynunun ve pelvik duvar ilişkisinin anatomik

değişikliğine bağlı olduğu öne sürülmüş; ayrıca pelvik kaslarda oluşan cerrahi travma ile nörolojik zedelenmeye ve dolaşım değişikliklerine bağlı olarak gelişen kas zayıflığına sekonder olabileceği literatürde belirtilmiştir (11). Tüm bu bulgulardan hareketle; histerektomide, özellikle mesane uterusdan disseke edilirken, kardinal ligament laterali klemplenirken ve serviks cuffdan eksize edilirken paravaginal doku çevresindeki pelvik sinir plexusları risk altındadır (11).

Harry A.M.Vervet ve arkadaşları mesane kapasitesinde ve üretra fonksiyonlarında operasyon sonrasında bariz bir değişiklik olmadığını öne sürmüşlerdir (8). Ancak bizim bulgularımızda ise üretra fonksiyonlarında postoperatif anlamlı farklılık görülmekle beraber mesane kapasitesinde anlamlı bir değişiklik ölçülmemiştir. Parys ve arkadaşları histerektominin nörolojik yönden veziko-üretral fonksiyonlar üzerine etkisini incelemişler ve operasyon sonrasında hastaların subjektif şikayetlerinde belirgin artış tespit etmişlerdir (11). Bizim çalışmamızda ise bu tür subjektif şikayetler yerine ölçülebilir parametreler değerlendirilmeye tabii tutulmuştur. Parys ve arkadaşlarının aynı çalışmalarının ikinci bölümünde histerektomi sonrası yaptıkları ürodinamik değerlendirmeyle postoperatif veziko-üretral disfonksiyon geliştiğini göstermişlerdir. Kontrol grubunda inkontinans %5 iken histerektomi sonrası %20,5 olarak bulunmuştur(12). Bizim bulgularımızda da buna paralel olarak postoperatif maksimal üretral kapanma basıncı ve maksimal üretral basınç anlamlı şekilde düşmüş ve fonksiyonel urethral uzunluk azalmış olarak tespit edilmiştir.

Langer asemptomatik hastalarda histerektominin postoperatif erken dönemde (ikinci gün) cerrahi travma ve ödeme bağlı olarak geçici ürodinamik değişikliklere sebep olduğunu ve postoperatif 7. günde normale döndüğünü rapor etmişlerdir (13). Bizim çalışmamızda ise postoperatif erken dönemdeki doku ödemi ve yara iyileşme periyodunu kontrol altına almak için postoperatif 6. hafta da yaptığımız ürodinamik değerlendirmelerde anlamlı ürodinamik değişimler bulunmuştur. Carlos histerektomi sonrası mesane duvarı ve miksiyon mekaniği üzerine yaptığı bir çalışmada 6 hafta ve 6 ay sonra yapılan ürodinamik değerlendirmeler arasında fark gösterememiştir (14). Bizim çalışmamızda ise miksiyon mekaniği temel alınarak ölçülen mesane boşalım süresi 6. haftada uzamış olarak tespit edilmiştir.

Fuat Demirci ve arkadaşlarının, mesane boynu pozisyon ve motilitesini histerektomi öncesi ve 12 ay sonrası ultrasonografi ile değerlendirdiği bir çalışmada; bu operasyonun üretra destek yapısında zayıflığa yol açmadığını ve stres inkontinans hızını artırmadığı rapor edilmiştir (15). Ancak bizim yaptığımız postoperatif ürodinamik ölçümlerde muhtemelen mesane boynu pozisyonu değişikliğine ve üretral destek yapıdaki cerrahi travmalara bağlı olarak üretral fonksionlarda değişim tespit edilmiştir. Griff-Janes ve arkadaşları ise stres inkontinansta histerektomi sonrası minimal bir artış olduğunu göstermişlerdir (16). Lales, Bjerle ve Hansen sadece sistematik inceleme yaparak benzer veriler sunmuşlardır (14). Shina ve arkadaşları; serviks kanserli hastalarda radikal histerektomi sonrası ürodinamik değerlendirmede MUCP, MUP değerlerinde azalma ve FUL' de kılma tespit etmişler ve bu bulguyu radikal histerektomi sırasında hipogastrik sinir zedelenmesine bağlamışlardır (17). Bizim çalışma da basit

histerektomi sonrası MUP, MUCP değerlerinde azalma, TUL, FUL' de kılma tespit edilmiştir.

Sonuç olarak bizim çalışmamızda klinik asemptomatik hastaların postoperatif 6. haftada yapılan ürodinamik ölçümleri değerlendirilmiş ve alt üriner sistem üzerinde histerektominin negatif veya pozitif etkileri araştırılmıştır. Bulgular değerlendirildiğinde; ilk idrar hissi, normal idrar hissi, aşırı idrar hissi ve mesane basınç değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir. Aynı şekilde maksimum mesane kapasitesinde de preoperatif ve postoperatif anlamlı farklılık bulunmamıştır. Sonuç olarak bizim bu çalışmamızda mesane fonksiyonlarında histerektomi sonrası anlamlı bir değişim tespit edilmemiştir. Ancak yapılan üretral basınç profil testlerinde ise toplam üretral uzunluk (TUL) ile fonksiyonel üretral uzunluk (FUL) postoperatif kısalmış olarak tespit edilmiştir. Maksimum üretral basınç (MUP) ve maksimum üretral kapanma basıncı (MUCP) değerleri de postoperatif azalmış olarak bulunmuştur. Flowmetre basamağında ise yapılan idrar miktarı (voided volüm) ile mesanede kalan idrar miktarı (reziduel volüm) ölçümlerinde fark tespit edilmemiş fakat mesane boşalım süresi postoperatif uzamış olarak tespit edilmiştir.

Bu ölçümsel anlamlı değişiklikler, muhtemelen operasyon sırasında kardinal ligamentin kesilmesi, mesanenin uterusdan künt diseksiyonla ret edilmesi ve uterusun vajinal kafdan keskin diseksiyon ile ayrılması sırasında oluşan doku travmalarına, üretra ve mesaneye ait nörovegetatif sinir pleksus zedelenmelerine ve doku kanlanmasının bozulmasına sekonder olarak üretra fonksiyonlarında ve uzunluğunda postoperatif değişiklikler şeklinde tespit edilmiştir

KAYNAKLAR

- 1- Hanley H.G. The late urological complications of total hysterectomy. Br. J. Urol 1969;41,682-4
- 2- Harry A.M. Vervest. Non-radical hysterectomy and the function of the lower urinary tract. Acta. Obstet. Gynecol. Scand. 68:221-229; 1989
- 3- Harry A.M Vervest .Non-radical hysterectomy and the function of the lower urinary tract. Acta. Obstet. Gynecol. Scand. 68: 231-235; 1989
- 4- R.Langer. The effect of total abdominal hysterectomy on bladder function in asymptomatic women. Obstet. Gynecol 74:205;1989
- 5- Mattingly RF, Te Linde's Operative Gynecology, Philadelphia: Lippincott 1977
- 6- Wolin LH: Stress incontinans J. Urol. 1969
- 7- Kilkku P, Hirvonen T, Grönross M. Supravaginal uterina amputation vs. abdominal hysterectomy: the effects on urinary symptoms with special reference to pollakuria, nokturia and dysuria. Maturitas 1981; 3:197-204
- 8- Kilkku P. Supravaginal uterina amputation versus hysterectomy with reference to subjective bladder symptoms and incontinence. Acta Obstet Gynecol Scand. 1985;64:375-79
- 9- Abrams P. The clinical contribution of urodynamics J In: Abrams P, Fenely R, Torrens M eds. Urodynamics Berlin, Heredelberg, New York: Springer-Verlog 1983: 138-140
- 10- Romen-Lopez JJ, Barclay DL, Bladder dysfunction following schauta hysterectomy. AmJ. Obstet Gynecol 1973; 115:81-90
- 11-BT. Parys, B.T. Haylen, Janel. Mutton and K.F. Persons The effect of simple hysterectomy on vesicouretral function British Journal of Urology 1989 64:594-599
- 12- B.T.Parys, FRCS, B.T.Haylen, MD, FRACOG, Jane L Mutton. Urodynamic evaluation of lower urinary tract function in relation to total abdominal hysterectomy. Aust.NZ J Obstet Gynaecol 1990; 30:161-165
- 13-R.Langer, MD, M. Neuman, MD, R.Ron-el, MD, A.Golon, MD, I.Bukovsky, MD1 and E.Caspi MD. The effect of total abdominal hysterectomy on bladder function in asymptomatic women. Obstet. Gynecol; 74:205, 1989
- 14-Othon Lalos and Per Bjerie. Bladder wall mechanics and micturition before and after subtotal and total hysterectomy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1986 Mar;21(3):143-50.
- 15-Fuat Demirci MD, Selçuk Özden MD, Zeynep Alpay MD and Elif Tozkir Demirci MD. The effect of abdominal hysterectomy and bladder neck and urinary incontinence. Aust NZJ. Obstet Gynaecol. 1999; 39:239-242
- 16-Griffith-Jones MD, G. J. Jarvis and H.M. Mc Namora. Adverse urinary symptoms after total abdominal hysterectomy. Fact? or Fiction? British. Journal of Urology 1991; 67:295-297
- 17-Hiroaiki Shiina, Shoji Ehara, Tomayuki İshibe. Vesicourethral function after surgery for uterine cancer: predictive value of postoperative maximum urethral closure pressure on residual urine. Urol Int. 1993;51(3):125-8.

ÇOK KANALLI ÜRODİNAMİ SONRASI ÜRİNER ENFEKSİYON VE BAKTERİÜRİ SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI

Investigation of Urinary Tract Infection or Bacteriuria After Multichannel Urodynamics

Dr. Kadir Savan , Dr. Süha Sönmez, Dr. Levent Yaşar, Dr. Yakup Şensoy, Dr. Ziya Çebi,

Dr. Sefa Kelekci, Dr. Fehmi Yazıcıoğlu, Dr. A.Galip Zebitay

Süleymaniye Doğum ve Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

ÖZET

Amaç: Çok kanallı ürodinamik araştırmanın, semptomatik veya asemptomatik bakteriüri gelişmesine neden olup olmadığını araştırmak.

Materyal ve Metod: Ocak ve Mayıs 2000 tarihleri arasında hastanemizin ürojinekoloji polikliniğine üriner inkontinans şikayetiyle başvuran 30 hastada ürodinamiden önce ve 2 gün sonra, tam idrar tetkiki ve idrar kültürü yapılarak bakteriüri araştırıldı. Kontrol grubuna gebelik ve üriner yakınmaları olmayan 30 kadın dahil edildi. Aynı tetkikler kontrol grubundaki olgularda bir kere yapıldı.

Bulgular: Çalışma ve kontrol grubunda 2'ser (%6,6) olguda ürodinami sonrası kültürde üreme tespit edildi. Hiç bir olguda klinik olarak üriner enfeksiyon bulgusuna rastlanmadı. Kontrol ve çalışma grupları arasında istatistiki olarak anlamlı fark yoktu.

Sonuç : Çalışmamızın sonucuna göre çok kanallı ürodinami yapılan hastalarda asemptomatik veya semptomatik bakteriüri sıklığını arttırmamaktadır. Ürodinamiden önce profilaktik antibiotik kullanımı veya introitusun antiseptik solusyonlarla silinmesine gerek yoktur.

Anahtar Kelimeler: Bakteriüri, çok kanallı ürodinami

ABSTRACT

Objective : To evaluate whether multichannel urodynamic investigation causes asymptomatic or symptomatic bacteriuria or not.

Material and Method : Thirty cases who admitted urogynecology clinic with the complaint of urinary incontinence enrolled in the study group and urine analysis and urine culture were performed before and 2 days after multichannel urodynamics, between January and May 2000. Thirty non-pregnant women with different complaints but urinary symptoms were enrolled in to the control group. Urine analysis and culture were performed once in control group.

Results : Urine culture was positive in 2 cases (6,6%) in both groups. But we couldn't find any clinical signs or symptoms of urinary infection. There was no statistically significant difference between study and control group.

Conclusion: The rate of asymptomatic or symptomatic bacteriuria doesn't increase in multichannel urodynamic study performed cases with regard to our study. So that, there is no need to use prophylactic antibiotic medication and vigorous vulvar cleansing with antiseptic solutions before catheterization.

Key words: Bacteriuria, Multichannel urodynamic studies

GİRİŞ

Kadınların yaklaşık %15'i yaşamları boyunca en az bir kez üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE) geçirmektedirler. ÜSE predispozan faktörleri içerisinde gebelik, üretral kateterizasyon, taş, immün yetmezlik, kongenital anomali, hipoöstrojenemi sayılmaktadır(1). Kateterizasyonla üriner enfeksiyon arasındaki ilişki belirgin olup kateterizasyonun süresi ile doğru orantılı olarak artmaktadır (2,3,4,5,6). Kısa süreli tanı veya tedavi amaçlı mesane kateterizasyonlarının da enfeksiyon kaynağı olabileceği belirtilmektedir (7). Çok kanallı ürodinami ile ilgili olarak genel kabul gören durum enfeksiyon oranlarını artırmadığıdır. Biz de çalışmamızda kliniğimizde çok kanallı ürodinami yapılan hastaları üriner enfeksiyon gelişimi açısından değerlendirdik.

MATERYAL METOD

Ocak ve Mayıs 2000 tarihleri arasında hastanemizin ürojinekoloji polikliniğine üriner inkontinans şikayetiyle başvuran 30 hastadan ürodinamik inceleme öncesi tam idrar tahlili ve idrar kültürü istendi. Benzer yaş grubundan inkontinans şikayeti ve gebe olmayan 30 hastada kontrol grubu seçilerek aynı tetkikler yapıldı.

Tüm olguların pelvik bimanuel muayene sırasında levator kas gücü değerlendirildi. Steril çubuk ile Q tip testi, 1 saatlik ped testi ve stres test uygulandı. Çok kanallı ürodinami (UD-2000 Medical Measurement System 6000, Holland) öncesi ayrıntılı ürojinekolojik öykü formları doldurulup hastalara işlemle ilgili bilgi verildi. Ürodinami öncesi profilaktik antibiyotik kullanılmadı. Litotomi pozisyonunda girişime hazırlanan hastaların introitus ve vulvası serum fizyolojik ile yıkanarak iki yollu mesane kateteri ve rektal kateter yerleştirilip ürodinami işlemine başlandı. Ürodinamik çalışma için mesane oda sıcaklığındaki serum fizyolojik ile 50 ml/dk hızla dolduruldu. Dolum fazını takiben üretral basınç profili ve idrar akım hızları ölçüldü.

Girişimden 48 saat sonra hastalardan idrar kültürü alındı. Hastalara orta idrar verirken kontaminasyonun önlenmesi için bilgi verildi.

Bir hafta sonra kültür sonuçları, hastaların klinik ve ürolojik semptomları (sık idrar yapma, ani idrar hissi, idrarda yanma) değerlendirildi.

Üriner enfeksiyon tanısı koymak için aşağıdaki parametreler arandı;(1)

1-Üriner sistem enfeksiyonuna ait klinik belirti ve bulgular (disüri, ateş, kostovertebral açığı hassasiyeti gibi).

2-İdrar yolunun bakteriyel invazyonuna karşı ortaya çıkan inflamatuvar yanıt (piyüri olarak tanımlanan idrarın santrifüjü sonrası mikroskopik incelenmesinde her alanda 10 dan fazla lökosit görülmesi).

3-İdrar kültüründe bakteriüri saptanması(100 bin cfu/ml nin üstü)

Bu üç parametrenin de birlikte olması durumunu semptomatik üriner enfeksiyon, birinci parametrenin (klinik belirti ve bulgu) olmadığı durumu ise asemptomatik bakteriüri olarak tanımladık(1).

Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesi yapılırken, parametrik değerler (ortalama yaş,gravida ve para) eşdüzenli bir dağılım gösterdiklerinden student-t test ile karşılaştırıldı. $t > t$ tablo ise ($p=0.05$) iki grup arasındaki farkın anlamlı olduğu kabul edildi. Non-parametrik bir değer olan idrar kültüründe üreme oranları karşılaştırılırken Fisher's Exact Ki-kare testi kullanıldı.

BULGULAR

Olguların yaşı (ortalama \pm SD) ürodinami yapılan grupta 49,3 \pm 4,51 (42-58), kontrol grubunda 48,53 \pm 3,80 (41-56) bulundu. Olguların gravida ve parite sayıları Tablo-1'de gösterilmiştir. Bir ürodinamik işlemin süresi (ortalama \pm SD) 28,5 \pm 12,2 dakika idi. 30 olgunun ürodinami öncesinde idrar kültüründe üreme olmadı. Ancak ürodinami sonrası 48.saat kültürlerinde 2 olguda üreme görüldü. Bir olguda E.coli (koloni sayısı 60,000 cfu/ml) diğeri ise gram (+) çomaklar (koloni sayısı 100,000 cfu/ml) üretti. Olguların İdrar mikroskopisinde piyüri gözlenmedi ve klinik bulgu saptanmadı. Kültürlerinde üreme olan iki olgunun ürodinamilerinde *detrusor aşırı aktivitesi* tespit edildi.

Kontrol grubunda 2 olgunun idrar kültüründe E.coli üretti. Bu iki olgunun koloni sayıları 2000 cfu/ml ve 3000 cfu/ml idi , mikroskopik idrar incelemelerinde piyüri saptanmadı (Tablo1).

Yaş, gravida ve parite açısından student-t test ile karşılaştırıldı ve çalışma ve kontrol grubu birbirine benzer bulundu (her bir değişken için t değerleri, sırayla t:0.726, t:0.107, t:0.076). İdrar kültürlerinde üreme sıklığı açısından iki grup arasında fark bulunamadı (Fishers Exact Ki-kare test,p :1.00).

TARTIŞMA

Ürodinami uygulanan hastaları içeren geniş serili çalışmalarda bakteriüri insidansı işlemden 2-7 gün sonra % 1.6-17 bulunmuştur (1). Bu oranlar uygulanan kateterizasyon tekniği, yaş, introitusun silinmesi gibi nedenlere bağlanmıştır (2,3,4,5).

Çalışmamızda çok kanallı ürodinami yaptığımız ve kontrol grubundaki olgularda bakteriüri oranını aynı (%6.6) bulduk.

Çalışmamızın sonucunda çok kanallı ürodinami sonrası üriner sistem enfeksiyonunda artış tespit etmedik. Kateterin mekanik etkisiyle mesaneye taşınan bir kısım bakterilerin geçici bir kontaminasyona neden olduğu ve uygun immün cevapla bunun enfeksiyona yol açmadan dışarı atıldığı en olası açıklama gibi görünmektedir (6). Enfeksiyon oluşması için kateterin uzun süreli olarak mesanede kalması ve/veya yeterli immün cevabın olmaması önemli bir neden olabilir.

Bizim çalışmamız küçük bir örnekleme yapıldığına rağmen sonuç olarak çok kanallı ürodinamik çalışma yapılan hastalarda üriner enfeksiyon oluşma riskinin artmadığını desteklemektedir. Ürodinamik çalışma öncesi introitusun çoğu irritasyona ve üriner semptomlara neden olabilen antiseptiklerle silinmemesi ÜSE veya asemptomatik bakteriüri sıklığını artırmamaktadır. Bu sebeple ürodinamik çalışma öncesi veya sonrasında profilaktik antibiyotik kullanımının ve introitusun antiseptiklerle silinmesinin gerekmediğini düşünmekteyiz.

Tablo1:Olguların demografik özellikleri ve laboratuvar bulguları

	Ürodinami grubu(n=30)	Kontrol grubu (n=30)	t değeri	Yorum
Yaş (Ortalama \pm SD)	49,3 \pm 4,51	48,53 \pm 3,72	t:0.726	P>0.05
Gravida (Ortalama \pm SD)	3,53 \pm 2,21	3,47 \pm 2,15	t:0.107	P>0.05
Para (Ortalama \pm SD)	2,6 \pm 1,48	2,57 \pm 1,55	t:0.077	P>0.05
Kültürde üreme (+)	2 (%6,6)	2(%6,6)	p:1.00	P>0.05
Piyüri	-	-		
Klinik bulgu	-	-		

KAYNAKLAR

- 1-Özsüt.H. Üriner sistem infeksiyonları:S.pyüri saptanmasında kullanılan testlerin üriner sistem infeksiyonu tanısındaki değerlerinin tartışılması.Klinik Derg. 1994,7:29.
- 2-Powell PH. Lewis P.Shepperd AM.Ball AJ.The morbidity of urodynamic investigations.Proceedings of the 11 Annual Meeting of the ICS.Lund .1981,140-1
- 3-Carter PG.Lewis P.Abrams P.Urodynamic morbidity and disuria prophlaxis.Br j Urol. 1991 ,67:40-1
- 4-Harari D.Malone-lee j.Ridgway LK. An age related investigation of urinary tract symptoms and infection following urodynamic studies.Age Ageing 1994,23:62-4
- 5-Cutinha PE. Potts LK. Fleet C.Rosario D.Chapple CR. Morbidty following pressure flow studies are proflactic antibiotics necessary?Neurourol Urodyn 1996,15:304-5
- 6-Bombieri L.Rienhardt G.W. Urinary tract infection after urodynamic studies in women:insidence and natural history .BJU International 1996,5 : 392-395
- 7-Vosti KL.Infections of the urinary tract in women:a prospective longitudinal study of 235 womenobserved for 1-19 years.Medicine(Baltimore)2002 ,81(5):369-87

KEMOTERAPİ SIRASINDA ORTAYA ÇIKAN BULANTI-KUSMALARIN ÖNLENMESİNDE ONDANSETRON VE TROPİSETRONUN KARŞILAŞTIRILMASI

The Comparison of the Ondansetron and Tropisetron Using Nausea-Vomiting During the Chemotherapy

Dr.Ferit Saraçoğlu, Dr.Murat Kalemli, Dr.Cemal Atalay
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ÖZET

Amaç: Over kanseri tanısıyla postoperatif CAP ve Taxol ve Cis-platin kemoterapisi uygulanan hastalarda bulantı ve kusmanın önlenmesi için Tropisetron ve Ondansetron karşılaştırılması.

Materyal ve Metod: Hastalar randomize iki gruba ayrıldı. Üçer haftalık arayla altı kür kemoterapi uygulandı.Ondansetron grubunda 16 hastaya (96 kür), Tropisetron grubunda 15 hastaya (90 kür) kemoterapi uygulandı. Her iki gruba da kemoterapiden 30 dakika önce iv infüzyon şeklinde başlandı.Ondansetron grubuna kemoterapi öncesi 4 mg, 12 saat sonra da 4 mg verilmek üzere 8 mg/gün iv infüzyon yapıldı. Tropisetron grubuna 5mg/gün olmak üzere tek seferde uygulandı. Kemoterapi sonrası Ondansetron grubu 8 mg/gün (2 x 4 mg) , Tropisetron grubu 5 mg/gün olarak 2-6 gün oral devam edildi. Hastalarda bulantı-kusma sayısı saptandı.

Bulgular:Tropisetron grubunda bulantı hissi birinci gün % 39.6 , 2-6.günlerde % 72.9 oranında giderildi. Ondansetron grubunda sırasıyla % 40 , % 77.8 olarak tespit edildi. Kusma kontrolü değerlendirildiğinde; tropisetron grubunda birinci gün % 73.9 , 2-6.günlerde % 88.5 başarı sağlanırken; Ondansetron grubunda bu oranlar % 77.7 ve % 92.2 idi .Gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmadı (p 0.05)

Sonuç: İlaç tercihinde fiyat ve günlük dozaj düşünülerek tercihin yapılmasına karar verildi.

Anahtar Kelimeler: Ondansetron,Tropisetron,kemoterapi

ABSTRACT

Objective:To evaluate and compare the effects of Tropisetron and Ondansetron in patients with ovarian cancer who had postoperatively CAP or Taxol and Cisplatin chemotherapy.

Materials and Methods:The patients were randomized in two groups, with three weeks intervals six cure chemotherapy was given. At the ondansetron group to 16 patients (96 cure) and the Tropisetron group 15 patient (90 cure) was given chemotherapy. In both groups , the medication were started 30 minutes before the chemotherapy (iv infusion) . Ondansetron was given 4 mg before and 12 hours after chemotherapy and totaly dose was 8 mg/daily . Tropisetron was given 5 mg/daily at one dose. After chemotherapy , the Ondansetron group continued with 8 mg/daily (2x4 mg) and Tropisetron group continued with 5 mg /daily for 2-6 days orally. Nausea and vomiting cases were noted.

Results:In the tropisetron group at the firs day nausea % 39, and at the 2-6.days % 72.9 was ceased. In the Ondansetron group it was % 40 and % 77.8 retrespectively. At the vomiting complaint in the tropisetron group on the first day % 73.9 and on the 2-6 days % 88.5 succes was made . And in the Ondansetron group these ratios were % 77.7 and % 92.2. Differenece between two groups was not significantly (p 0.05)

Conclusion: In selecting the medicine it was agreed to make it according to daily dosage and cost .

Key words: Ondansetron , Tropisetron , Chemotperapy

GİRİŞ

Antineoplastik kemoterapinin önemli yan etkilerinden biri olan bulantı ve kusma şikayetine en çok neden olan antineoplastik ajan daha ziyade jinekolojik kanser tedavisinde kullanılan cis-platindir. Bulantı ve kusmaya yüksek oranda yol açtığından kemoterapi öncesinde ve sırasında antiemetik kullanımı rutindir. Antiemetik ajanlardan seratonin antagonistleri (5 Hidroksitriptamin 3 -5 HT 3) kuvvetli antiemetik etkiye sahip olup; bu etkiyi de antineoplastik ajanların gastrointestinal kanalın enterokromaffin hücrelerini hasara uğratarak seratonin deşarjını artırması ve seratoninin lokal vagal efferentleri uyarmasına eşlik eden 5 HT 3 reseptörlerini bloke etmek suretiyle yaparlar. Bu refleksdeki periferel nöronların presinaptik 5 HT 3 reseptörlerinin uyanılmasını selektif olarak bloke eder. Ayrıca santral bulantı-kusma merkezindeki 5 HT 3 reseptörlerin üzerinde de doğrudan etkilidirler.

MATERYAL METOD

Over kanseri nedeniyle postoperatif Cisplatin içerikli (CAP veya Taxol+Cisplatin) kemoterapi uygulanan hastalar randomize olarak iki gruba ayrıldı. Ondansetron grubunda 16 hastaya toplam 96 kür kemoterapi uygulandı. Tropisetron grubunda 15 hastaya toplam 90 kür kemoterapi uygulandı. Ondansetron kemoterapiden 30 dakika önce 4 mg iv, 12 saat sonra da 4 mg iv olmak üzere toplam 8 mg/gün verildi.Tropisetron kemoterapiden 30 dakika önce 5 mg iv olmak üzere toplam 5 mg/gün verildi.Her iki gruba da kemorapi sonrası 2 ve 6.günlerde ondansetron 8 mg/gün (2x 4 mg oral) , tropisetron 5 mg/gün (1x 5mg oral) verildi.Bulantı ve kusmanın giderilmesini değerlendirmek için hastalardan gün içerisinde bulantının ve kusmanın olup olmayışına göre günlük karta işaretlemeleri istendi.

Toplam kür sayısı içindeki başarı yüzdeleri iki yüzde arasında farkın anlamlılık testine göre sonuçlar değerlendirildi.

BULGULAR

Bulantı kontrolü ondansetron grubunda 1. Günde % 40, 2-6. günlerde % 77.8 ; tropisetron grubunda 1.günde % 39.6, 2-6.günlerde % 72.9 bulundu.

Kusma kontrolü ondansetron grubunda 1. günde % 77.7, 2-6. Günlerde % 92.2 ; tropisetron grubunda 1. günde % 73.9, 2-6. günlerde % 88.5 bulundu.

İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde her iki grupta bulantı ve kusmanın giderilmesi bakımından bir fark bulunamadı. (p>0.05)

TARTIŞMA

Kemoterapiye bağlı gelişen akut ve gecikmiş dönemdeki emesinin tedavisinde serotonin reseptör antagonistlerinin kullanımı alternatif tedavilere göre başarılı bulunmuştur ve tek başına ya da kombine olarak kullanımları söz konusudur.

Aynı etki mekanizmasına sahip ondansetron ve tropisetronun randomize karşılaştırılmalı çalışmaları yapılmıştır. Etkinlik açısından çalışmaların çoğunda bir fark bulunamamıştır. Yalçın ve ark. yaptığı 54 hastalık çalışmada 18 hastaya ondansetron, 17 hastaya tropisetron, 19 hastaya granisetron kemoterapiden önce verilmiş. Akut kusmayı kontrol

altına alma başarısı sırasıyla % 38.8, % 58.8, 5 73.7 bulunmuş. Gecikmiş dönemdeki emesisi komplet kontrol altına alma başarısı % 38.8, % 52.9, % 73.7 bulunmuş. Aradaki fark 5HT 3 antagonistlerinin etkinliğinin farklı olduğunu göstermektedir (1).Jantunen ve ark. yaptığı çalışmada 130 hasta değerlendirilmiş. Akut dönemde ondansetron % 69, tropisetron % 75, granisetron % 80 inde emesisi kontrol etmiştir . İstatistiksel olarak bir fark olmakla beraber klinik açıdan bir fark görülememiştir. Yapılan diğer çalışmalarda da 5HT 3 antagonistleri arasında istatistiksel olarak da fark bulunamamış (3,4,5).

Platin içermeyen kemoterapi alan 39 hastaya antiemetik olarak ondansetron + deksametazon veya tropisetron + deksametazon emesis kontrolü için verilmek suretiyle yapılan çalışmada, ondansetron grubunda % 97, tropisetron grubunda % 82 kusma akut dönemde kontrol edilmiş. Her iki grupta da efektif sonuç bulunmuştur ,aradaki fark anlam ifade etmektedir. Bizim çalışmamızda ise akut dönemde ve gecikmiş dönemde her ikisi de etkili olmakla beraber arada istatistiksel fark bulunamadı.

Ondansetron ve tropisetron arasında bir etki farkının olup olmadığını araştırmak için plasebo kontrollü eşit sayıda çift kör düzenlenmiş çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Ancak benzeri etkinliğe sahip olduğu düşünüldüğünde; 5HT 3 tercihi fiyat ve günlük dozaj göz önüne alınarak tercih yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- Yalçın S,Tekuzman G,Baltalı E,Ozişik Y,Barista I. Serotonin reseptör antagonistleri in prophylaxis of acute and delayed emesis induced by moderately emetogenic, single day chemotherapy : randomized study. Am J Clin Oncol 22:94-96,1999
- 2- Jantunen IT,Muhonen TT,Kataja VV,Flander MK,Teerenhovi I.5HT 3 reseptör antagonistleri in the prophylaxis of acute vomiting induced by moderately emetogenic chemotherapy randomized study.Eur J Cancer 29:1669-1672,1993
- 3- Massidda B,Ionta MT..Prevention of delayed emesis by a single intravenous bolus dose of 5 HT 3-reseptör antagonistleri in moderately emetogenic chemotherapy.J Chemother 8:237-242,1996
- 4- Montavani G,Maccio A,Bianchi A,Curreli L et al.Comparison of granisetron ,ondansetron and tropisetron in the prophylaxis of acute nausea and vomiting induced by cisplatin for the treatment of head and neck cancer: a randomised controlled trial .Cancer 77:941-948 ,1996
- 5- Marty M,Kleisbauer JP,Fournel Pet al. Is Naovoban (tropisetron) as effective as Zofran (ondansetron) in Cisplatin induced emesis?The French Navoban Study Group .Anticancer Drugs 6 Suppl:15-21,1995
- 6- Campora E,Simoni C,Rosso R.Tropisetron versus ondansetron in the prevention and control of emesis in patients undergoing chemotherapy with FAC/FEC for metastatic or surgically treated breast carcinoma.Minerva Med 85:25-31,1994
- 7- Jantunen IT,Kataja VV,Johansson RT. Ondansetron and tropisetron with dexamethasone in the prophylaxis of acute vomiting induced by non-cisplatin-containing chemotherapy.Acta Oncol 31:573-575,1992

PREMENSTRÜEL DÖNEMDE DUYGUDURUM; PREMENSTRÜEL SENDROMDA VİTEX AGNUS CASTUS EKSTRESİ VE ORAL KONTRASEPTİFLERİN DUYGUDURUM ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

*Premenstrual Mood; The comparison of activity of vitex agnus castus extrate
and oral contraceptives on mood in premenstrual syndrome*

Dr.Yüksel Onaran, Dr.Gülay Kurtay, Psik.Dr.Semra Binici

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

ÖZET

Amaç: Araştırmamız Premenstrüel Sendromda gözlenen affektif semptomların en önemli ikisi olan depresyon ve anksiyetenin psikolojik kökenli olup olmadığının ayırıcı tanısının yapılması ve tedavinin duygudurumuna olan etkisinin değerlendirilmesi amacıyla planlanmıştır.

Materyal ve Metod: Prospektif olarak premenstrüel sendrom tanısı konulan 124 hastaya çok düşük doz kombine, monofazik bir oral kontraseptif (Miranova®)(n=63) ve vitex agnus castus ekstresi (Agnucaston®)(n=61) verilmiştir. Hastalar, ilaç aldıkları yaklaşık üç aylık dönem boyunca her ay premenstrüel semptom değerlendirme takvimi (COPE) doldurmuşlardır. PMS'de gözlenen depresyon ve anksiyetenin psikolojik kökenli olup olmadığının ayırıcı tanısının yapılması amacıyla, Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HADÖ) kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmada hastaların HADÖ Anksiyete ve Depresyon Skorlarının her iki ilaç tedavisi ile anlamlı olarak düştüğü ($p<0,05$) ve tedavinin bitimini takiben ikinci ayda başlangıç seviyelerine ulaştığı ortaya çıkmıştır. Ancak, depresif semptomların ön planda olduğu hastalarda Agnucaston®'un etkinliğinin fazla olduğu gözlenmiştir ($p<0,05$).

Tartışma: Bulgularımız Premenstrüel sendromda gözlenen depresyon ve anksiyetenin, PMS'in tedavisi ile anlamlı olarak azaldığını ortaya koymaktadır. Bu da, PMS'de gözlenen duygudurum değişikliklerinin fizyolojik olduğu görüşünü desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Premenstrüel sendrom, duygudurum, vitex agnus castus, oral kontraseptifler.

ABSTRACT

Objective: Our research is planned to determine if the two most important affective symptom of premenstrual syndrome, the depression and the anxiety are physiological or not and the efficacy of treatment on mood in the Premenstrual Syndrome.

Material and Method: 124 patients diagnosed prospectively have been divided into two separate groups, randomly. Throughout three menstrual cycles; they were a combined, monophasic oral contraceptive (Miranova®, Schering German, Istanbul, Turkey) (n=63); and the vitex agnus castus extrate (Agnucaston® 40 mg, Biomeks, Ankara, Turkey) (n=61). The patients have periodically filled out a chart of premenstrual symptom evaluation (COPE) each month. In order to diagnose if depression and anxiety, two most important of the affective symptoms viewed, are psychologically originated, the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) has been used.

Results: It is made clear that the HAD Scores of the patients have sufficiently decreased and that it has reached the starting values in the second month following the conclusion of the treatment. The activity of Agnucaston® has been better on the patients who were majorly suffering from depressive mood.

Discussion: Our results showed that both the depression and the anxiety are physiologic in premenstrual syndrome and relieved after treatment.

Key words: Premenstrual syndrome, mood, vitex agnus castus, oral contraceptives

GİRİŞ

İlk olarak 1931'de Frank'in "tarif edilemeyen gerginlik" olarak tanımladığı Premenstrüel sendrom (PMS), üreme çağındaki kadınlarda çok sık görülen, ancak etyolojisi, teşhis ve tedavisi hakkında birçok araştırma yapılmasına rağmen henüz kesin bir sonuca varılamamış olan önemli bir problemdir. (1,2).

Kadınların yaklaşık %75'inin, premenstrüel dönemde ruhsal ve fiziksel semptomlar gösterdiği retrospektif çalışmalarla gösterilmiştir (3-5). Fertil kadınların % 2-17'sinde şiddetli ve rahatsız edici premenstrüel semptomlar vardır (6). PMS'nin etyolojisi belli olmamakla birlikte, premenstrual

semptomların, korpus luteumu oluşturan seks hormonlarıyla ilişkisi olduğu bilinmektedir (7-9). Günümüzde, oral kontraseptifler (OKS), PMS tedavisinde yaygın olarak kabul görmektedir. Ancak düzenli menstrüel sıkluslara sahip hastalarda luteal fazda gözlenen baş ağrısı, memelerde hassasiyet, bulantı ve kilo alma gibi fizyolojik semptomlar ile depresif belirtiler, irritabilite ve duygudurumda dalgalanmalar gibi emosyonel semptomların genelinde tedavisinde östrojen-gestagen içeren preparatların kullanımının, bu semptomların tümünü oluşturabilecek yan etkilerinden dolayı, hasta uyumu azalmaktadır. Bu sebeple, çoğu zaman PMS semptomlarına yönelik alternatif tedaviler önerilmektedir.

Bu bulgular doğrultusunda, bu çalışmada, PMS tanısı almış 124 hastada iki farklı tedavi sonrasında premenstrüel skor ve duygudurum değişimlerinin değerlendirilmesi yapılmıştır. Çalışmamızda, sıklık karakteriyle PMS 'nin patogenezinde rol aldığı düşünülen seks steroid hormon düzeylerini regüle etmek amacıyla, aynı demografik özelliklere sahip iki farklı hasta grubuna, iki farklı tedavi yöntemi uygulanmıştır. Böylelikle, toplumda kadınların büyük bir kısmını etkileyen PMS 'nin patogenezinin ışık tutulması ve etkin tedavisinin bulunması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Bu çalışma, Ocak 2002- Mayıs 2002 tarihleri arasında, hastanemiz jinekoloji polikliniğine premenstrüel sendrom şikayetiyle başvuran ve çalışma kriterlerine uyan hastalarda, gerekli tüm bilgiler verildikten sonra izinleri alınarak gerçekleştirilmiştir. Çalışma öncesinde Ankara Üniversitesi Etik Kurul Onayı alınmıştır. Ayırıcı tanı için progesteron, östrojen, LH, FSH, prolaktin ve tiroid fonksiyon testlerine bakılmıştır. Çalışmaya, 18 yaşından büyük, gebelik veya laktasyon döneminde olmayan, sistemik hastalığı olmayan, antidepressan, psikotropik veya anksiyolitik ilaçlar kullanmayan, tromboflebit hikayesi ve ilaç alerjisi olmayan, 21-35 gün süren düzenli menstrüel sikluslu 124 hasta prospektif olarak PMS tanıları doğrulanarak dahil edilmiştir. İki gruba ayrılan hastalara, vitex agnus castus extresi (Agnucaston 40 mg, Biomeks, Ankara, Türkiye) (n=61) her gün bir tablet ve monofazik, çok düşük dozlu, kombine bir oral kontraseptif (Miranova Schering Alman, İstanbul, Türkiye) (n=63) menstrüasyon başlangıcından 21. güne kadar günde bir draje olarak üç siklus boyunca kullanılmıştır. Hastalara, ilaç aldıkları yaklaşık üç aylık dönem

boyunca her ay doldurmaları için Premenstrüel Semptom Değerlendirme Takvimi (COPE) verilmiştir(10). Bu takvim premenstrüel sendrom tanısı koymamızda aynı hastalarda çalışma öncesi iki siklus üstüste kullandığımız uluslararası standart tanı kriterlerini içermektedir.

Bu çalışmada, hastaların duygudurum skorlarını ölçmek amacıyla, ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmış olan Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HADÖ) kullanılmıştır. Ölçek, uzman psikolog danışmanlığında uygulanmış ve değerlendirilmiştir(11,12).

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı Agnucaston® grubunda 26,0±7,4 ve Miranova® grubunda 24,8±4,9 arasında idi. Gruplar arasında yaş, vücut kitle indeksi ve siklus süresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0.05). Aynı zamanda iki grup medeni hal ve gebelik sayıları açısından birbirine benzerdir (p>0.05).

Tablo 1.'de deneklerin demografik özellikleri izlenmektedir.

Günümüzde PMS'nin tanısı, hastanın ifade ettiği semptom ve davranışsal değişikliklere bağlıdır. Genellikle tanı tek başına anamnezle konur. Tedavi öncesi hastalardan ardarda alınan iki siklus COPE skorları, iki grup arasında anlamlı fark göstermemektedir (p=0,84). Tedavi sonrası her iki grubun sonuçları birbirine benzer ve başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p<0,05). Tablo 2'de her iki grubun COPE Skorları verilmiştir.

Tablo 1. Deneklerin demografik özellikleri

		<i>MIRANOVA</i> ® (n=63)	<i>AGNUCASTON</i> ® (n=61)	<i>p değeri</i>
YAŞ*		25 (18 -37)	26(18-41)	p=0.626
BMI**		24.3 (18.3 -29.1)	24 (19.2 -31.2)	p=0.311
MEDENİ	Bekar	33 (%52)	30 (%49.1)	p>0.05
HAL	Evli,Ayrılmış	30 (%48)	31 (%50.9)	p>0.05
SIKLUS SÜRESİ (gün)		28.3 (23 -36)	28.4 (24 -35)	p=0.895
GEBELİK SAYISI		0 (0-3)	0 (0-10)	p=0.108

*, Ortanca değer

**, Vücut kitle indeksi

Hastaların HADÖ Skorları Anksiyete ve Depresyon olarak iki ayrı tabloda verilmiştir (Tablo 3. ve Tablo 4.). Anksiyete ve Depresyon Skorlarının tedavi ile anlamlı olarak düştüğü ($p<0,05$) ve tedavinin bitimini takiben ikinci ayda başlangıç seviyelerine ulaştığı ortaya çıkmıştır. Grupların kendi içinde HADÖ Skorları Şekil 1. ve Şekil 2. ile gösterilmiştir.

Tablo 2. İki Grubun COPE Skorları

	Agnucaston®	Miranova®	P değeri=
Tedavi Öncesi	78,8	79,2	0,097
1.siklus			
Tedavi Öncesi	76,0	75,3	0,070
2.siklus			
Tedavi 1.siklus	51,9	52,0	0,84
Tedavi 2.siklus	48,0	49,6	0,60
Tedavi 3.siklus	37,1	37,9	0,24
Tedavi Sonrası	43,3	56,3	0,043
2.siklus			

Çalışmanın sonunda, Agnucaston alan grupta hiçbir yan etkiye rastlanılmazken, Miranova® alan grupta iki hastada baş ağrısı, bir hastada bulantı ve yedi hastada üç siklуста vücut ağırlıklarında %5' in üzerinde artış izlenmiştir.

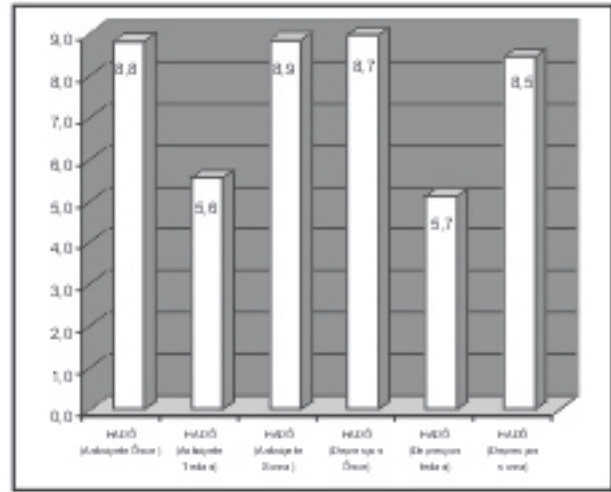
Tablo 5. Depresyon Skorları

	Agnucaston®	Miranova®	P değeri
Tedavi Öncesi	8,7	6,5	0,07
3.siklus Tedavi Sonrası	5,7($p<0,05$)	5,1($p<0,05$)	0,02
Tedavi Sonrası 2.Siklus	8,5($p<0,05$)	6,0($p<0,05$)	0,00

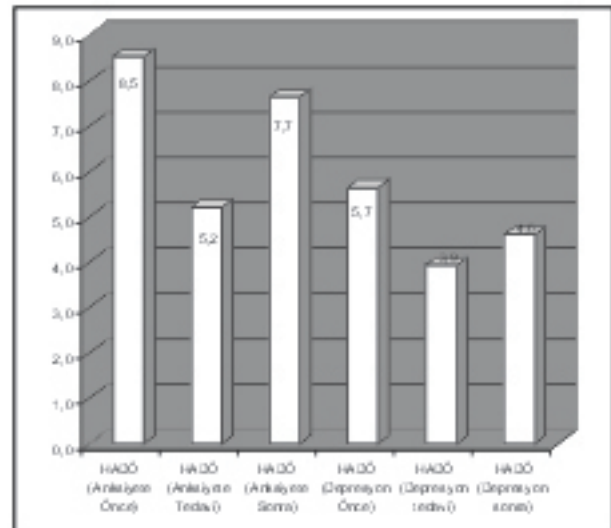
Tablo 4. Anksiyete Skorları

	Agnucaston®	Miranova®	P değeri
Tedavi Öncesi	8,8	8,9	0,53
3.siklus Tedavi Sonrası	5,6($p<0,05$)	5,7($p<0,05$)	0,48
Tedavi Sonrası 2.Siklus	8,9($p<0,05$)	8,2($p<0,05$)	0,27

Şekil 1. Agnucaston® alan grubun HADÖ Skorları



Şekil 2. Miranova® alan grubun HADÖ Skorları



Tartışma

Çalışmanın planlanmasında ilk önemli basamak, literatürde PMS ile ilgili yapılan çalışmaların pek çoğunda eksik kalan “Kesin Tanı”nın konmasıdır. Premenstrüel sendromun gerçek sıklığının tespiti, semptomların çeşitliliği ve PMS ile ilgili yürütülen çalışmalarda, bu semptomların çoğunlukla retrospektif olarak değerlendirilmesi nedeniyle zor olmaktadır. Endicott'un bu konudaki bir çalışması PMS'de prospektif çalışmaların önemini vurgulamaktadır(13). Bu amaçla, bu çalışmanın başlangıcında hasta kabulü, PMS'in tanısının konulması ve tedavi etkinliğinin takibi için uluslararası kabul görmüş olan Premenstrüel Semptom Değerlendirme Takvimi kullanılmıştır. Böylelikle, literatürde PMS'in epidemiyolojisi için yapılan pek çok araştırmada gözlenen retrospektif değerlendirmeden kaynaklanan yan tutuculuğun ortadan kaldırılması amaçlanmıştır. Ayrıca tanı konulması amacıyla hastalar tarafından ardarda iki siklus süresince doldurulan semptom değerlendirme takvimi, tıbbi yardım için doktora

başvuran hastalarda premenstrüel semptomların her ay belirli bir seviyede ama azalmadan devamlılığını ortaya koymaktadır. Bu sonuç, Bäckström ve ark.'nın çalışmalarında ortaya koydukları; kadınların pek çoğunda luteal dönemde oluşan semptomların siklik karakterde olduğu ve PMS tanısının konulması için bu hastaların günlük semptom günlükleri ile takip edilmeleri sonucuyla uyumlu olarak saptanmıştır (14,15).

PMS'nin, farmakolojik tedavisinde kombine oral kontraseptiflerin yeri vardır(16). Retrospektif bir çalışmada, premenstrüel semptomlar, OKS kullanmayan kadınlarda, kullananlara kıyasla daha yüksek bulunmuştur (17). Vaka kontrollü bir anket çalışmasında, OKS kullanan 101 ve kullanmayan 149 kadında premenstrüel değişiklikler sorgulanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda, OKS kullanan kadınlarda, premenstrüel anksiyete, yorgunluk, su tutulumu ve sosyal fonksiyon kaybı skorlarının azaldığı gösterilmiştir (18). Cullberg, populasyon dayalı bir çalışmada, düşük dozda norgestrel (60 mikrogram/gün) içeren OKS'lerle yan etkilerinin görülme sıklığını arttırdığını, ancak yüksek dozun (1,05 mg/gün) plaseboyla karşılaştırıldığında duyguduruma etkisi olmadığını ortaya koymuştur (19). Backström ve ark. yaptıkları bir çalışmada, iki grup hastaya monofazik ve trifazik oral kontraseptif tedavisi vermişlerdir. Monofazik (dezogestrel) tedavi sırasında daha az gerginlik, iritabilite ve sıvı retansiyonu görülürken, trifazik (levonorgestrel) tedavide bu semptomların değişmediği görülmüştür (20). Genel olarak OKS'lerin duygudurum semptomlarına etkisi olmadığı düşünülmektedir. Bazı çalışmalar, fertil dönemde OKS kullanan kadınlarda negatif duygudurum oluşumunun arttığını ortaya koymuştur (20-22). Kadınların yaklaşık %30-50'si bu duygudurum değişiklikleri nedeniyle tedavilerini değiştirmekte veya bırakmaktadır (23).

Ancak, PMS'de sık uygulanan gestagenler ve östrojen gestagen kombinasyonları genellikle etkili olmalarına rağmen gestagenin etkisi altında prolaktin düzeylerinin yükselmeye devam ettiğinden ve vücudun kendi progesteron üretimi azaldığından latent ve manifest hiperprolaktinemide bu tedavi olumsuz sonuçlar doğurabilmektedir(24-26). Literatürdeki çalışmalar oral kontraseptiflerin premenstrüel dönemdeki etkilerini net olarak ortaya koyamamaktadır. Bu sebeple, çoğu zaman, PMS semptomlarına yönelik alternatif tedaviler önerilmektedir (27).

Toplumda, depresyon geçiren kişilerin temelde üzüntüden yakınmadığı, bu hastaların daha çok başağrısı ve yorgunluktan şikayetçi olduğu bilinmektedir. Bu çalışmanın diğer randomize, prospektif çalışmalardan ayrılan bir diğer yönü, premenstrüel dönemde özellikle affektif semptomların ön plana geçtiği hastalarda, depresyon ve/veya anksiyetenin değerlendirilerek, fizyolojik olup olmadığının ortaya konmasıdır. Böylelikle, hem tedavinin etkinliği takip edilmiş olmakta, hem de fizyolojik olmayan gerçek depresyon ya da anksiyetenin tanısı konarak, gerekli psikiyatrik tedavisi için hastalar yönlendirilebilmektedir. PMS tedavisinde bir seçici serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) olan sertralin kullanımı plasebo ile karşılaştırıldığında depresif semptomlarda azalma göstermekteyse de literatürde pek çok çalışmada yararlanımı %50'ler seviyesini geçememektedir. Ayrıca son zamanlarda seratonerjik ilaçlara atfedilen toksisite olguları bildirilmektedir (28). Bizim çalışmamızda, hastaların Anksiyete ve Depresyon Skorlarının tedavi ile anlamlı olarak düştüğü ve tedavinin bitimini takiben ikinci ayda başlangıç seviyelerine ulaştığı ortaya çıkmıştır. Premenstrüel sendromda sağladığı bu belirgin iyileşme ve kontraendikasyonların olmaması, Agnus castus'la tedavinin güvenilirliğini ortaya koymaktadır. Wuttke ve ark., Agnus castus ekstesinin PMS'na ilişkin başarısının sadece hipofizde değil aynı zamanda belirgin dopaminerjik innervasyonun olduğu diğer beyin bölgelerindeki (örneğin nigrostriatal veya mezolimbik sistem) dopaminerjik etkilere dayandığını düşünmektedir (29). Schellenberg bir makalesinde, Agnus castus'la tedavi ettiği 170 premenstruel sendromlu olgunun sonuçlarına değinmiştir. 3 siklus süren tedavide, ruh hali değişikliği, öfke, başağrısı, memede dolgunluk hissi gibi kriterler gözönünde bulundurulmuş ve tedavi sonunda hastaların yarısından fazlasının semptomlarında %50 düzelmeye olduğu tespit edilmiştir. Agnus castus'un PMS tedavisinde efektif ve iyi tolere edilen bir yöntem olduğu belirtilmiştir (25).

Sonuç olarak PMS tanısı almış 124 hastada iki farklı tedavi sonrasında premenstrüel skor ve duygudurum değişimlerinin değerlendirildiği bu çalışmada, tüm bu bilgilerin ışığında, premenstrüel sendromunun tedavisinde hem vitex agnus castus ekstresinin hem de monofazik, çok düşük doz, kombine oral kontraseptifin etkin olduğu ortaya çıkmıştır. Ancak, depresif semptomların ön planda olduğu hastalarda Agnucaston®'un etkinliğinin fazla olduğu gözlenmiştir.

KAYNAKLAR

- 1- Dickerson LM, Mazyck PJ, Hunter MH. Premenstrual syndrome. Am Fam Physician 2003; 15;67(8):1743-52.
- 2- Frank RT. The hormonal causes of premenstrual tension. Arch Neurol Psychiatr. 1931;26:1053-1056.
- 3- Singh BB, Berman BM, Simpson RL, et al. Incidence of premenstrual syndrome and remedy usage: a national probability sample study. Altern Ther Health Med 1998;4:75-9.
- 4- Steiner M. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: guidelines or management. J Psychiatry Neurosci 2000;25:459-68.
- 5- Sternfeld B, Swindle R, Chawla A, et al. Severity of premenstrual symptoms in a health maintenance organization population. Obstet Gynecol 2002; 99: 1014-24.
- 6- Wittchen HU, Becker E, Liebl R, et al. Prevalence, incidence and stability of premenstrual dysphoric disorder. Psychol Med 2002; 32: 119-32.
- 7- Severino SK, Moline ML. Premenstrual syndrome: identification and management. Drugs. 1995;49:71-82.

- 8- Plouffe L, Trott E. Premenstrual syndrome: clinical update. In: Sanfilippo JS, Smith RP, eds. Primary Care in Obstetrics and Gynecology. New York, NY: Springer-Verlag; 1997:459-470.
- 9- Logue CM, Moos RH. Perimenstrual symptoms: prevalence and risk factors. *Psychosom Med.* 1986;48:388-414.
- 10- Premenstrual Syndrome and Premenstrual Dysphoric Disorder: Scope, Diagnosis, and Treatment. APGO Educational Series on Women's Health Issues. Pragmaton®, Chicago, Illinois, 1998.
- 11- Aydemir Ö. Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği Türkçe Formunun Geçerlilik ve Güvenilirlik Çalışması. *Türk Psikiyatri Derg* 1997;8(4):280-7.
- 12- Clark DA, Steer RA. Use of nonsomatic symptoms to differentiate clinically depressed and nondepressed hospitalized patients with chronic illness. *Psychol Rep* 1994;75:1089-90.
- 13- Endicott J. History, evaluation and diagnosis of Premenstrual Dysphoric Disorder. *J Clin Psychiatry* 2000;61(suppl 12):5-8.
- 14- Backström T, Lindhe BA, Cavalli-Björkman B, et al. Effects of oral contraceptives on mood: a randomized comparison of triphasic and monophasic preparations. *Contraception* 1992; 46: 253-68 .
- 15- Rapkin AJ, Chang LC, Reading AE. Comparison of retrospective and prospective assessment of premenstrual symptoms. *Psychol Rep.* 1988;62:55-60.
- 16- Bäckström T, Andreen L, Birzniece V, et al. The Role of Hormones and Hormonal Treatments in Premenstrual Syndrome. *CNS Drugs* 2003; 17 (5): 325-342.
- 17- Davis AJ, Johnson SR. Premenstrual syndrome. *ACOG Practice Bulletin* 2000;15.
- 18- Freeman EW, Kroll R, Rapkin A, et al. Evaluation of a unique oral contraceptive in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J Womens Health Gend Based Med* 2001; 10: 561-9.
- 19- Cullberg J. Mood changes and menstrual symptoms with different gestagen/estrogen combinations: a double blind comparison with placebo. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1972; 236: 1-84.
- 20- Backström T, Lindhe BA, Cavalli-Björkman B, et al. Effects of oral contraceptives on mood: a randomized comparison of triphasic and monophasic preparations. *Contraception* 1992; 46: 253-68 .
- 21- Bancroft J, Sanders D, Warner P, et al. The effects of oral contraceptives on mood and sexuality: comparison of triphasic preparations. *J Psychosom Obstet and Gynaecol* 1987; 7: 1-8.
- 22- Sanders SA, Graham CA, Bass JL, et al. A prospective study of the effects of oral contraceptives on sexuality and well-being and their relationship to discontinuation. *Contraception* 2001; 64: 51-8.
- 23- Muse K. Hormonal manipulation in the treatment of premenstrual syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 1992;35:658.
- 24- Atasü T. Prolaktin Patolojisi ve Kliniği. Başkent Yayınları, İstanbul, Türkiye, 1984.
- 25- Schellenberg R. Treatment for the premenstrual syndrome with agnus castus fruit extract: prospective, randomised, placebo controlled study. *BMJ* 2001 Jan;322:134-137.
- 26- Roca CA, Schmidt PJ, Bloch M, Rubinow DR. Implications of endocrine studies of premenstrual syndrome. *Psychiatr Ann.* 1996;26:576-580.
- 27- Domoney CL, Vashisht A, Studd JW. Use of complementary therapies by women attending a specialist premenstrual syndrome clinic. *Gynecol Endocrinol* 2003 Feb;17(1):13-8.
- 28- Freeman EW. Current update of hormonal and psychotropic drug treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2002 Dec;4(6):435-40.
- 29- Wuttke W, Splitt G, Gorkow C, Sieder C. Treatment of cyclical mastalgia with an agnus castus medicament. *Geb Fra* 1997;57:569-74.

HASTANEMİZDE AİLE PLANLAMASI KONUSUNDA DANIŞMANLIK HİZMETİ VERİLEN KADIN POPULASYONUNUN ÖZELLİKLERİ

The Characteristics of Women Who were Given Consultation Service for Family Planning in our Hospital

Dr. İncim Bezircioğlu, Dr. Şadiye Yılmaz, Dr. Ali Baloğlu

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ÖZET

Amaç: Hastanemizden aile planlaması için danışmanlık hizmeti alan kadın populasyonun özelliklerini tanımlamak.

Materyal ve Metot: Aile planlaması kliniğine yöntem öğrenmek için başvuran 89 ve gebelik sonlandırılması için başvuran 45 ve 1.Kadın Hastalıkları ve Doğum servisinde doğum yapan 72 olgu olmak üzere toplam 206 olgu yaş, eğitim, çalışma durumu, parite, evlenme yaşı, şimdiye dek ve ilk cinsel ilişki öncesi aile planlaması hakkında danışmanlık alıp almadığı, son kullandığı korunma yöntemi, bildiği yöntemler ve hizmet alabileceği AP üniteleri hakkındaki bilgileri yönünden sorgulandı..

Bulgular: Yaş ortalaması I, II, III gurupta sırasıyla 29, 30, 25 bulundu. Parite ve gelecekte planlanan gebelik sayısı açısından guruplar arasında fark gözlenmedi. Şimdiye kadar aile planlaması için bilgi alanlar % 63 oranında idi.

Sonuçlar: Doğum için başvuranların daha genç, daha az eğitim almış oldukları, çalışmadıkları, daha az kontrasepsiyon bilgisine sahip, daha az başvurabileceği aile planlaması merkezi bilen kişiler oldukları, daha az korundukları saptandı.

Anahtar sözcükler: Aile planlaması, danışmanlık.

ABSTRACT

To describe characteristics of female population whom taking family planning counseling from our family planning center. Total 206 cases; 89 of who applied for instruction of contraception methods (1.st group), 45 of who applied for abortion (2.nd group) and 72 of who delivered in our department were included in this study. They questioned about age, education, profession, parity, age of marriage, if getting contraceptive counseling before first intercourse or up to now, current contraceptive method usage, methods known and their information about the family planning units where they may have service.

Mean age was found 29 in first group, 30 in second group and 25 in third group. No difference was observed according to parity and pregnancies planned for the future. The ratio of the patients who had family planning counseling up to now was 63 %.

It was established that the women applied to hospital for delivery were younger, has low educative status, unemployed, having less information about contraception and presence of family planning centers.

Key words: Family planning, counseling.

GİRİŞ

Bireylerin istedikleri sayıda çocuğa sahip olma ve doğumlar arası süreye karar vermeleri ve bu amaçla bilgi eğitim ve araçlara sahip olmaları aile planlaması olarak tanımlanmaktadır. Aşırı doğurganlık ana ve çocuk sağlığını olumsuz yönde etkilemekte, gelişmekte olan ülkelerde sosyal ve ekonomik alanlarda pek çok sorunu beraberinde getirmektedir. Türkiye'de 1965 yılında çıkarılan 557 sayılı yasa ile aile planlaması konusunda eğitim ve uygulama hizmetlerini devlet üstlenmiş, aile planlaması çalışmaları temel sağlık hizmetleri içerisinde yerini almıştır (1).

Ülkemizdeki ana ve çocuk sağlığı göstergeleri ve yüksek olan nüfus artış hızı, aile planlaması hizmetlerine diğer sağlık hizmetleri arasında öncelik vermeyi gerektirmektedir. Türkiye'de riskli guruplara yönelik başarılı aile planlaması hizmetleri verilebildiğinde, mevcut anne ve bebek ölümlerinin en az üçte birinin bu yaklaşımla önlenebileceği akılda tutulması gereken önemli bir noktadır (1).

AMAÇ

Çalışmamız; hastanemizde aile planlaması için danışmanlık hizmeti verilen kadın populasyonun özelliklerini tanımlamak, aile planlaması yöntemi kullanma durumlarını, yöntem ve aile planlaması merkezleri konusunda bilgi

durumlarını saptamak ve başvuru nedenleriyle ilişkisini araştırmak üzere planlanmıştır

MATERYAL VE METOD

Ocak 2003'te yapılan bu araştırma tanımlayıcı bir araştırmadır. İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesinde aile planlaması kliniğine kontraseptif yöntem öğrenmek için başvuran 89, gebelik sonlandırılması için başvuran 45, ayrıca 1.Kadın Hastalıkları ve Doğum servisinde doğum yapan 72 kişi olmak üzere toplam 206 olgu çalışmaya dahil edildi.

Guruplar yaş, eğitim, çalışma durumu, parite, evlenme yaşı, şimdiye dek ve ilk cinsel ilişki öncesinde aile planlaması hakkında bilgi alıp almadığı, son kullandığı korunma yöntemi, bildiği yöntemler ve hizmet alabileceği aile planlaması merkezleri hakkındaki bilgileri yönünden karşılaştırıldı. Verilerin analizi SPSS 10.0 istatistik paket programında Ki-kare testi ve varyans analizi ile değerlendirildi.

BULGULAR

Yaş ortalaması yöntem için başvuranların 29.6±5.88, kürtaj için gelenlerin 30.5±4.02, doğum yapanların 25.6±3.24 idi. Doğum için başvuran gurubun her iki guruptan anlamlı olarak daha genç oldukları saptandı (P:0.001).

Eğitim durumlarına bakıldığında yöntem almak için başvuranların % 51.7'si, kürtaj için başvuranların % 66.7'si ve doğum yapanların % 75'inin ilkokul ve altında eğitim aldığı saptandı. Doğum yapan gurubun diğer guruplardan anlamlı olarak daha az eğitim aldıkları saptandı (P<0.001). Çalışma durumları değerlendirildiğinde yöntem almaya başvuranların % 22.5'u, kürtaja gelenlerin % 13.3'ü, doğum yapanların % 2.8'i çalıştığı izlendi. Doğum yapanlar diğer iki guruptan anlamlı olarak daha az çalışıyordu (p:0.001).

Bir ve iki çocuğu olanlar yöntem almaya başvuranların % 70.8, kürtaja gelenlerin % 71.1, doğum yapanların ise % 69.4'ünü oluşturuyordu. Yöntem almaya

başvuranların % 84.3, kürtaja gelenlerin % 77.8, doğum yapanların % 76.4'ü gelecekte başka gebelik planlamıyordu. Var olan çocuk sayısı ve gelecekte planlanan gebelik sayısı açısından guruplar arasında fark gözlenmedi (sırasıyla p:0,089 ve p:0,255).

Öncesinde kürtaj geçirenler yöntem almaya başvuranların % 41.6, kürtaja gelenlerin % 60.0, doğum yapanların % 8.4'ünü oluşturuyordu. Yöntem almaya gelenler ile kürtaj için gelenler arasında geçirilmiş kürtaj sayısı açısından bir fark yokken, doğuma gelenlerde kürtaj sayısı anlamlı olarak az bulundu (p<0.001)

Tablo 1: Gurupların demografik özellikleri.

	Yöntem için Başvuranlar		Kürtaj için Başvuranlar		Doğum yapanlar	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Yaş (p:0.001)						
<25	30	%33.7	12	%26.7	42	%58.3
26<	59	%66.3	33	%73.4	30	%41.6
Eğitim (p<0.001)						
İlkokul ve altı	46	%51.7	30	%66.7	61	%84.7
Ortaokul ve üstü	43	%48.3	15	%33.3	11	%15.3
Çalışma durumu (p:0.001)						
Ev hanımı	69	%77.5	39	%86.7	70	%97.2
Çalışıyor	20	%22.5	6	%13.3	2	%2.8
Çocuk sayısı (p:0.089)						
0	8	%9.0	3	%6.7		
1-2	63	%70.8	32	%71.1	50	%69.4
3<	18	%20.2	10	%22.2	22	%30.6
Kürtaj sayısı (P<0.001)						
0	52	%58.4	18	%40.0	66	%91.7
1<	37	%41.6	27	%60.0	6	%8.3
Planlanan gebelik sayısı (p:0.418)						
0	75	%84.3	35	%77.8	55	%76.4
1<	14	%15.7	10	%22.2	17	%23.6
İlk ilişki öncesi kontrasepsiyon bilgisi (p:0.002)						
Bilgisi var	28	%31.5	7	%15.6	7	%9.7
Bilgisi yok	61	%68.5	38	%84.4	65	%90.3
Danışmanlık durumu (p:0.048)						
Danışmanlık almamış	24	%27.0	20	%44.4	31	%43.1
Danışmanlık almış	65	%73.0	25	%55.6	41	%56.9

Tablo:2 Son kullandıkları korunma yöntemlerine göre dağılımı.

	YÖNTEM İÇİN BAŞV.	KÜRTAJ İÇİN BAŞV.	DOĞUM YAPANLAR	TOPLAM
Kondom	20 % 22.5	6 % 13.3	6 % 8.3	32 % 15.5
OKS	15 % 16.9	6 % 13.3	9 % 12.5	30 % 14.6
DMPA			3 % 4.2	3 % 1.5
RİA	22 % 24.7	3 % 6.7	10 % 13.9	35 % 17.0
Vazektomi	1 % 1.1			1 % 0.45
Vaginal duş		1 % 2.2		1 % 0.45
Geri çekme	19 % 21.3	19 % 42.2	9 % 12.5	47 % 22.8
Korunmuyor	12 % 13.5	10 % 22.2	35 % 48.6	57 % 27.7
Toplam	89	45	72	206

Evlenme yaşı ortalaması yöntem için başvuranlarda 19.91 ± 3.81 , kürtaj için gelenlerin 20.11 ± 5.55 , doğum yapanların 20.4 ± 4.49 idi, aralarındaki fark anlamlı bulunmadı ($p:0.970$). İlk cinsel ilişki öncesi aile planlaması hakkında bilgi almış olanlar yöntem için başvuranların % 31.5'ünü, kürtaj için gelenlerin % 15.6'sını, doğuma gelenlerin % 9.7'sini oluşturuyordu. Aralarındaki fark anlamlı bulundu ($p:0.002$). Şimdiye kadar aile planlaması için bilgi alıp almadıkları sorulduğunda yöntem için başvuranların % 73'ünün, kürtaj için gelenlerin % 55.6'sının, doğuma gelenlerin % 56.9'unun bilgi aldığı saptandı. Fark anlamlı bulundu ($p:0.048$). Sonuçlar tablo 1'de özetlendi.

En sık kullanılan yöntemler %22.8 geri çekme, % 17.0 RİA, % 15.5 kondom, % 14.6 ile OKS saptandı. Yöntem için başvuranlarda en sık kullanılan yöntem RİA iken, kürtaja gelenlerde geri çekme olarak bulundu. Doğuma gelenlerin ise büyük oranda korunmadıkları saptandı. Son kullandıkları korunma yöntemlerinin dağılımı tablo 2'de gösterildi. Modern yöntemlerin kullanımı yöntem için başvuranlarda % 65.2, kürtaja gelenlerde % 33.3, doğum için gelenlerde % 38.9 idi. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Aile planlaması hakkında danışmanlık alınmış olması ile modern yöntem kullanımı arasında anlamlı ilişki bulundu ($p:0,018$). Gruplara göre modern yöntem kullanımı tablo 3'te gösterildi.

Tablo:3 Gruplara göre modern yöntem kullanımı.

	MODERN YÖNTEM KULLANIMI	GELENEKSEL YÖNTEM KULLANIMI	GEBELİKTEN KORUNMAYANLAR
Yöntem için başv.	%65.2	%21.3	%13.5
Kürtaj için başv.	%33.3	%44.4	%22.2
Doğum yapanlar	%38.9	%12.5	%48.6
Ortalama	%49.0	%23.3	%27.7

Aile planlaması yöntemlerinden bildiklerini işaretlemeleri istendiğinde tüm guruplarda RİA, OKS ve kondomun en çok bilinen üç yöntem olduğu görüldü. Femidom, diyafram, fitil, Mirena, vaginal duş tüm gurupların en az bildiği yöntemlerdi. Kondom, diyafram, fitil, Mesigyna, RİA, İmplanon, Vazektomi, geri çekme yöntem alma için başvuran guruptakilerin anlamlı olarak daha fazla bildikleri yöntemlerdi. Guruplarda yöntemleri bilenlerin yüzdeleri ve aralarındaki farkların istatistik yorumları tablo 4'te özetlendi.

Aile planlaması için başvurabileceği merkezler sorulduğunda yöntem almak ve kürtaj olmak için başvuranlar % 91 ve % 93 oranında sağlık bakanlığı hastanelerinden hizmet alabileceğini ifade ederken doğum yapanların sadece % 40'ı sağlık bakanlığı hastanelerinden hizmet alabileceğini biliyordu ($p<0,001$). Doğum yapan gurubun en fazla bildiği merkez % 82 ile sağlık ocakları idi ($p:0,015$). SSK hastanelerinden aile planlaması hizmetinin alınabileceğini bilen her üç gurupta da çok azdı. Guruplar arasındaki farklar ve istatistik yorumları tablo 5'te gösterildi.

Tablo:4 Yöntemlerin bilinme yüzdeleri, guruplar arası farkların istatistiksel değerlendirilmesi.

	Yöntem için Başvuran lar	Kürtaj için Başvuranlar	Doğum yapanlar	Farkın istatistiksel değeri
Kondom	%92	%76	%60	P<0.001
Femidom	%5	%2		P:0.182
Diyafam	%12	%4	%3	P:0.047
Fitil	%16	%2	%4	P:0.008
OKS	%90	%87	%87	P:0.827
Mesigina	%46	%33	%4	P<0.001
DMPA	%36	%29	%24	P:0.232
RİA	%97	%87	%86	P:0.040
Mirena	%5	%2		P:0.182
İmplanon	%29	%11	%3	P<0.001
Tuba ligasyonu	%42	%31	%29	P:0.216
Vazektomi	%34	%20		P<0.001
Takvim	%26	%11	%14	P:0.054
Vaginal duş	%6	%2		P:0.103
Geri çekme	%54	%49	%24	p<0.001

Tablo:5 Aile planlaması merkezlerinin bilinme yüzdeleri, guruplar arası farkların istatistiksel değerlendirilmesi.

	Yöntem için Başvuranlar	Kürtaj için Başvuranlar	Doğum yapanlar	Farkın istatistiksel değeri
Sağlık ocağı	%64	%60	%82	P:0.015
AÇSAP	%39	%38	%24	P:0.087
Sağlık B. hastanesi	%91	%93	%40	P<0.001
SSK hastanesi	%14	%13	%4	P:0.111
Üniversite hast.	%15	%7	%3	P:0.026
Özel muayenehane	%25	%13	%7	P:0.008

TARTIŞMA

2001 yılında International Family Planning Perspectives'te yayımlanan bir çalışmada gelişmekte olan ülkelerdeki kontraseptif metod seçimleri analiz edilmiş ve 64 ülkeden elde edilen verilere göre ortalama modern yöntem kullanım prevalansı %31.7 bulunmuştur (2).

Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması-98 (TNSA) verilerine göre ise ülkemizde kadınların % 63.2'si herhangi bir aile planlaması yöntemi kullanarak gebelikten korunmaktadır. Bunların % 37.7 si modern yöntem, % 25.5'i ise geleneksel yöntemleri kullanmaktadır (3). Ülkemizde bu konuda yapılan değişik çalışmalarda modern yöntem kullanım prevalansı % 37.7 ile 61.6 arasında bildirilmektedir. Geleneksel yöntem kullanımı ise % 21.7 ile 54.7 arasındadır (4,5,6,7). Çalışmamızda tüm guruplar birlikte değerlendirildiğinde herhangi bir yöntem kullanma oranı % 72.3, modern yöntem kullanımı % 49, geleneksel yöntem kullanımı % 23.3 bulunmuştur. Modern yöntem kullanımı yöntem almak için başvuran gurupta % 65.2 olarak yüksek bulundu. Diğer guruplar ise Türkiye ortalamaları ile uyumlu idi. Bu durum yöntem almak için başvuran gurubun daha bilinçli olduğu, daha iyi aile planlaması hizmeti almakta olduğunu göstermektedir.

Geleneksel yöntem kullanımı yöntem almak için başvuran gurupta Türkiye ortalamaları ile benzerdir. Kürtaj için başvuranlarda başarısızlık olasılığı yüksek geleneksel yöntem kullanma oranı % 44.4 olarak en yüksek bulunmuştur. Ayrıca kürtaj için başvuran olguların % 60.0 mın daha önce kürtaj geçirmiş olması danışmanlık için kaçırılmış fırsatların olduğunu göstermektedir. Öte yandan doğum yapmak için başvuran gurupta herhangi bir yöntem kullanma oranı % 51.4 olarak bulundu. Bu rakam doğumların yarısının istenmeden, planlanmadan gebe kalınarak olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda hiç çocuğu olmayanlarda aile planlaması yöntemlerinin kullanımı Türkiye verilerine benzer olarak, düşük bulunmuştur (3).

Kaynaklarda eğitim seviyesi ile aile planlaması yöntem kullanımı ve güvenilir yöntem kullanımı arasında ilişki bulunmuş (4,8,9,10). Bizim çalışmamızda ortaokul ve üzerinde eğitim alanların daha fazla yöntem almak üzere başvurduğu, ayrıca çalışan kadınların daha fazla yöntem almak ve kürtaj yaptırmak için başvurduğu saptandı. Eğitimli ve çalışan kadınların doğurganlıklarını sınırlandırmayı seçtikleri şeklinde yorumlanabilir. Ayrıca daha çok sayıda güvenilir yöntem bilenlerin güvenilir yöntemleri daha çok kullanmadıkları, ancak aile planlaması konusunda danışmanlık alanların daha çok modern yöntemleri kullanmakta oldukları saptandı. Bu da danışmanlığın önemini ortaya koymaktadır.

Finlandiya'da yapılan bir çalışmada en sık kullanılan üç yöntem Kondom RİA ve OKS olarak bulunmuş (11). Hindistan'da yapılan çalışmada RİA kullanımı % 5.2-22.8, OKS kullanımı % 1.2-6.9, hiçbir aile planlaması yöntemi kullanmayanların oranı % 25.0 olarak yayımlanmıştır (12). TNSA ve Yeşilyurt'ta yapılan araştırma sonuçlarına göre en sık kullanılan

modern yöntem RİA, Gölbaşı ve Gemlik'teki çalışmada en sık kullanılan yöntem koitus interruptus bulunmuş (3-7). Kırkkale ve çevresinde yapılan epidemiyolojik bir çalışmada da en sık kullanılan yöntem koitus interruptus (% 38.9), diğer yöntemler ise sırasıyla RİA (% 32.7), kondom (% 12.9), OKS (% 6.1), tüp ligasyonu (% 2.3) olarak saptanmış (13). Bizim çalışmamızda da en sık kullanılan yöntem koitus interruptus (% 22.8) olarak saptandı. Bunu % 17.0 ile RİA, % 15.5 ile kondom, % 14.6 ile OKS'nin izlediği görüldü. Koitus interruptus en sık (% 44) kürtaj için başvuran gurupta, RİA (% 24.7) en sık yöntem almaya gelen gurupta kullanılmakta idi. Hiçbir aile planlaması yöntemi kullanmayanların oranı ise tüm olguların % 27.7 ini, yöntem almaya gelenlerin % 13.5, kürtaja gelenlerin % 22.2, doğuma gelenlerin % 48.6'sını oluşturuyordu.

Türkiye'de kırsal alanda yapılan bir çalışmada % 66'sının başka çocuk istemediği, ancak % 55'inin kontrasepsiyon uyguladığı bildiriliyor (14). Bizim çalışmamızda % 80'i başka çocuk istemediği, çocuk istemeyenlerin % 80'inin kontrasepsiyon uyguladığı, % 20'sinin ise gebelikten korunmadığı izlendi.

Aile planlaması kliniğine yöntem almak için başvuranlar daha eğitimli, daha çok aile planlaması yöntemi bilen, daha fazla aile planlaması merkezinden haberdar, daha fazla güvenilir yöntem kullanıyor. Özetle daha bilinçli popülasyon olarak, aile planlaması hizmetini biliyor, almaya geliyor. Gebeliğin devamını istemeyerek kürtaj için başvuranlar güvenilir olmayan yöntem kullanımı en yüksek olan gurubu oluşturuyor. Doğum için hastaneye başvuranlar daha genç, daha az eğitim almış, çalışmayan, daha az kontrasepsiyon bilgisine sahip, daha az sayıda yöntem biliyor, hizmet alabileceği daha az merkezi biliyor, daha az korunuyor ve doğuruyor. Sonuçlarımız aile planlaması hizmetinin sadece aile planlaması merkezlerine başvuranlara değil doğum yapmak için başvuranlara da mutlaka sunulması gerektiğini ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak kadın sağlığını olumsuz etkileyen istenmeyen gebelikleri ve istemli düşüklere azaltmak için iyi bir kontrasepsiyon sağlanmalıdır. Bunun içinde kişiler bu konuda eğitilmeli ve iyi bir danışmanlık hizmeti verilmeli ve yine yöntemi kullanacak kişi bilinçli olarak yöntemi benimsemelidir.

KAYNAKLAR

- 1- Bertan M, Güler Ç. Halk Sağlığı Temel Bilgiler 1997:117-56
- 2- Ross J, Hardee K, Mumford E, Eid S. Contraceptive method choice in developing countries. *International Family Planning Perspectives* 2002; 28(1):32-40.
- 3- Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması. 1999:45-65
- 4- İlhan MN, Yıldırım A, Maral I. Ankara'da yarı kentsel ve kentsel bölgede yaşayan 15-49 Yaş grubundaki kadınların kullandıkları aile planlaması yöntemleri ve yöntem kullanmama nedenleri *Jinekoloji-Obstetrik* 2002:12:1
- 5- Genç M, Güneş M, Şahin M, Karaoğlu L, Pehlivan E. Yeşilyurt (Malatya) merkezindeki 15-49 yaş gurubu evli kadınların aile planlamasına ilişkin bilgi düzeylerinin ve uygulamalarının incelenmesi. V. Ulusal Halk Sağlığı Kongresi Bildiri Kitabı 1996:49-54
- 6- Okan N. Kentsel alanda evli kadınların aile planlaması yöntemleri kullanma eğilimleri ve sonuçları. *Halk Sağlığı Günleri I Bildiri Özetleri* 1989:56-57
- 7- Aycan S, Arıttürk MO, Özeltin S, Bumin Ç. Gölbaşı merkez sağlık ocağında 15-49 yaş gurubu evli kadınların aile planlaması hakkındaki bilgi ve tutumları ile ilgili araştırma. *Halk Sağlığı Günleri I Bildiri Özetleri* 1989:58-59
- 8- Vural B, Vural F, Diker J, Yücesoy I. Factors affecting contraceptive use and behavior in Kocaeli, Turkey. *Advances in Contraception* 1999; 15 (4): 325-336
- 9- Koç I. Determinants of contraceptive use and method choice in Turkey. *J Biosoc Sci* 2000;32(3):329-342
- 10- Marshall M, Jennings V, Cachan J. Reproductive health awareness: an integrated approach to obtaining a high quality of health. *Advances in Contraception* 1997; 13 (2-3): 313-318
- 11- Kirkkola AL, Virjo I, Isokoski M, Mattila K. Contraceptive methods used and preferred by men and women. *Advances in Contraception* 1999; 15 (4): 363-374
- 12- Agarwal N, Deka D, Takkar D. Contraceptive status and sexual behavior in women over 35 years of age in India. *Advances in Contraception* 1999; 15 (3): 235-244
- 13- Sağısöz N, Bayram M, Kamacı M. Kırıkkale ili ve çevresinde kullanılan kontraseptif yöntemler *Jinekoloji-Obstetrik* 2001 : 11 : 1
- 14- Assessing the attitudes and behavior of married men in rural Turkey with regard to family planning. *Contraception* 2003;67:133-7-137