



kadın doğum

THE TURKISH JOURNAL OF OBSTETRICS and GYNECOLOGY

dergisi

CİLT : I
VOLUME: I

SAYI : 3
NUMBER: 2

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
Doç.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

PERİNATOLOJİ VE ENDOKRİNOLOJİ DERNEĞİNİN YAYIN ORGANIDIR

Sahibi : Terminal Medikal Sistemler AŞ adına Sitki Saraçoğlu
Yayın Sekreteri : Dr.İzzet Şahin
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: 431 89 56 - 230 19 97

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

Yardımcı Üreme Teknikleriyle Gebe Kalan Hastalarda Heterotopik Gebelikler	175
Dr. Cihan Öztöpcü, Dr. Ferit Saraçoğlu	
Adölesan Gebelikler	183
Dr. İsmail Dölen, Dr. Mehmet Gökçü, Dr. Tarık Demirdağ	
Makat Prezantasyonda Fetal Büyümenin Değerlendirilmesi	186
Dr. Gamze S. Çağlar, Dr. Baran Özates, Dr. Filiz Becerikli, Dr. Avşar A. Filiz	
Kliniğimizde 1996-2000 Yılları Arasındaki Sezaryen Endikasyonları ve Oranları.....	188
Dr. Alparslan Baksu, Dr. Ayhan Kerimoğlu, Dr. Arzu Özkan, Dr. Necmettin Yıldız, Dr. Sibel Özsoy, Dr. Nimet Göker	
Twin Reversed Arterial Perfusion Sendromu Saptanan Bir Olgu Sunumu.....	192
Dr. Serap Yaltı, Dr. Birgül Gürbüz, Dr. Zeynep Asil	
Perkutan Transabdominal Adneksial Kist Aspirasyonu.....	194
Dr. Murat Api, Dr. Pınar Kumru, Dr. Öner Aksu, Dr. Nurettin Aka, Dr. Gültekin Köse	
Ektopik Gebeliğin Ayırıcı Tanısında	
Kreatinin Kinaz, Laktat Dehidrogenaz ve İzoenzimlerinin Önemi	197
Dr. Ferit Saraçoğlu, Dr. İbrahim Uyar, Dr. İzzet Şahin, Dr. Cihan Öztöpcü, Dr. Bektaş Türkkani, Dr. Ali Güçtekin	
Hiperinsulinemik ve Hirsutik Polikistik Over Sendromlu Hastalarda Metformin	
Tedavisinin Etkinliği.....	201
Dr. Metin Altay, Dr. Sinan Karadeniz, Dr. Mehmet Gökçü, Dr. Mesut Kayman, Dr. İsmail Dölen, Dr. Ali Haberal	
Farklı Hormon Replasman Tedavilerinin FSH, LH, ve Prolaktin	
Seviyeleri Üzerine Etkileri.....	205
Dr. Cihan Öztöpcü, Dr. Dilek Şimşek, Dr. Fırat Bulut, Dr. Bektaş Türkkani, Dr. Ferit Saraçoğlu	
İdrar N-Telopeptid (NTx) Düzeyinin Kemik Minarel Yoğunluğunu Göstermedeki Değeri.....	208
Dr. Cihan Öztöpcü, Dr. İbrahim Uyar, Dr. Fırat Bulut, Dr. Bektaş Türkkani, Dr. Ferit Saraçoğlu	
Asemptomatik Postmenapozal Kadınlarda Endometriyal Kalınlık ve	
Bunu Etkileyen Faktörler	212
Dr. Ferit Saraçoğlu, Dr. Erdoğan Öz, Dr. Cihan Öztöpcü, Dr. Bektaş Türkkani	
Hormon Replasman Tedavisinin Spontan ve Cerrahi Menapoz Olgularında	
Kan Fibrinojen Düzeylerine Etkisi.....	216
Dr. Akın Sivaslıoğlu, Dr. Serdar Dilbaz, Dr. Eray Çalıışkan, Dr. Berna Dilbaz, Dr. İsmail Dölen, Dr. Ali Haberal	
Thinprep Pap Testi ve Konvansiyonel Servikovajinal	
Yayma Yöntemlerinin Karşılaştırılması.....	219
Dr. Sezer Kulaçoğlu, Dr. Gülşan Ergül, Dr. Murat Kalemlı, Dr. İrem Paker, Dr. Bektaş Türkkani, Dr. Selda Seçkin, Dr. Ferit Saraçoğlu	
Overin Annüler Tübüllü Seks-Kord Tümörü Bir olgu Sunumu.....	224
Dr. Gözde Kır, Dr. Özay Oral, Dr. Handan Çetiner, Dr. Ateş Karateke	
İnfertilite Cerrahisinde Bir Adezyon Bariyeri olan İnterced (TC7) Kullanımının Etkinliği :	
Bir Tavşan Modellemesi.....	227
Dr. Cihan Öztöpcü, Dr. Cemal Atalay, Dr. Ferit Saraçoğlu	
Rektovajinal Septumdaki Derin Endometriozis Lezyonlarının Çıkarılmasında	
Beş Aşamalı Güvenli Cerrahi Yöntem : Olgu Sunumu.....	231
Dr. Ayşe Gürbüz, Dr. Ateş Karateke, Dr. Canan Kabaca, Dr. Nur Dokuzeylül	
Vajinal Kaf Prolapsusu Tedavisinde Posterior İnvajinal Slingplastı	
(İnfrakoksigenal Sakropeksi): Olgu Sunumu.....	233
Dr. Ateş Karateke, Dr. Ayşe Gürbüz, Dr. Canan Kabaca, Dr. Ufuk Yılmaz	

HAKEM HEYETİ LİSTESİ

Prof. Dr. Cemalettin Akgüreş	Klk. Şefi Nimet Göker	Doç. Dr. Aydın Özaran
Doç. Dr. Tarık Aksu	Doç. Dr. Nermin Görmüş	Doç. Dr. Semih Özeren
Prof. Dr. Aytekin Altıntaş	Yrd. Doç. Dr. Hüseyin Görkemli	Prof. Dr. Kemal Öztekin
Prof. Dr. Tansu Arasıl	Prof. Dr. Bülent Güleklı	Uz. Dr. Cihan Öztöpcü
Prof. Dr. Macit Arvas	Prof. Dr. Talip Gül	Prof. Dr. Recai Pabuccu
Doç. Dr. Yılmaz Atay	Prof. Dr. Haldun Güner	Prof. Dr. Cemal Posacı
Uz. Dr. Cemal Atalay	Yrd. Doç. Dr. Sadettin Güngör	Prof. Dr. Feride Söylemez
Doç. Dr. Ercan M. Aygen	Doç. Dr. Berkan Gürakan	Doç. Dr. Feride Şahin
Doç. Dr. Ruşen Aytaç	Prof. Dr. Timur Gürkan	Prof. Dr. Yılmaz Şahin
Prof. Dr. Sevim Balcı	Prof. Dr. Rıfat Gürsoy	Uz. Dr. İzzet Şahin
Doç. Dr. Özcan Balat	Doç. Dr. Osman Haldundevlioğlu	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 Kadalı	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 Kalemlı	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. Mehpere Tüfekçi
Prof. Dr. M.Turhan Çetın	Prof. Dr. İ.Safa Kaya	Uz. Dr. Bektaş Türkkani
Prof. Dr. M.Nedim Çiçek	Doç. Dr. Necip Kepkep	Doç. Dr. Mustafa Uğur
Prof. Dr. Mehmet Çolakoğlu	Doç. Dr. Melahat Dönmez Kesim	Prof. Dr. Mustafa Ulukuş
Klk. Şefi İnci Davas	Prof. Dr. Yalçın Kimya	Doç. Dr. Gürkan Uncu
Doç. Dr. Fuat Demirci	Doç. Dr. İdris Koçak	Doç. Dr. Bülent Urman
Doç. Dr. Selçuk Demir	Prof. Dr. Arif Kökçü	Prof. Dr. Turhan Uslu
Prof. Dr. Fuat Demirkan	Uz. Dr. Rifat Köse	Doç. Dr. Orhan Ünal
Prof. Dr. Fuat Demirkıran	Doç. Dr. Esra Kuşçu	Prof. Dr. Mine Üner
Prof. Dr. Namık Demir	Prof. Dr. M.Tezer Kutluk	Prof. Dr. Cihat Ünlü
Klk. Şefi Bayazıt Dikmen	Doç. Dr. Tansu Küçük	Prof. Dr. Mehmet Ali Vardar
Doç. Dr. Serdar Dilbaz	Prof. Dr. Mustaf Küçük	Doç. Dr. Ömer Tark Yalçın
Prof. Dr. Saffet Dilek	Prof. Dr. Rıza Madazlı	Prof. Dr. Atilla Yıldırım
Prof. Dr. Uğur Dilman	Doç. Dr. İptisam İpek Müderris	Uz. Dr. Uzay Yıldırım
Prof. Dr. Tekin Durukan	Prof. Dr. Ergün Onur	Prof. Dr. Hüseyin Yılmaz
Uz. Dr. Tamer Ecer	Doç. Dr. Özay Oral	Uz. Dr. Nafiye Yılmaz
Prof. Dr. Mithar Erenus	Doç. Dr. Engin Oral	Uz. Dr. Ayçağ Yorgancı
Prof. Dr. İlhan Erkan	Doç. Dr. Havva Oral	Prof. Dr. Murat Yurdakök
Prof. Dr. Oktay Erten	Doç. Dr. Esat Orhon	Doç. Dr. Mehmet Ali Yüce
Doç. Dr. Elif Gül Yapar Eyi	Prof. Dr. Fatma Tuncay Özgüner	Doç. Dr. Hulusi Bülent Zeyneloğlu
Doç. Dr. Orhan Gelişen	Prof. Dr. Erdiñç Özkinay	
Doç. Dr. Remzi Gökdeniz	Prof. Dr. Zafer Öner	

YAZARLARIN DİKKATİNE

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

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

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

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

4- Bütün yazılarda aşağıdaki sıra gözetilmelidir.

- a- Konunun Türkçe başlığı,
- b- Yazarların ve araştırmacıların isimleri sıra ile başlık altına gelecek şekilde, ilk isimden başlayarak yazılmalı, yazarların görev yeri, bilim dalı, bölüm ve enstitüsü ile şehir ve ülke adresleri ve elektronik posta adresleri (birinci yazarın) açık olarak ilk sayfanın altına konulmalıdır.
- c- Konunun yabancı dilde (İngilizce) başlığı,
- d- Türkçe ve İngilizce, 150 kelimeyi geçmemek üzere özet,
- e- Her yazı için Türkçe ve yabancı dilde 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 belirlenmelidir. Kaynakta alfabetik sıralama yapılmaz. Alınan materyalin kaynağa 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 sayfa, vaka takdimleri ise 5 sayfa geçmemelidir.

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

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

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

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

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

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

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

Özet Örneği

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

Örnek

Özet:

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

Materyal ve Metod: Rastgele seçilmiş 132 gebeden doğum öncesi , orta idrarı kültür yapmak amacıyla alındı. Son bir ayda antibiyotik kullanan , enfeksiyon 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:

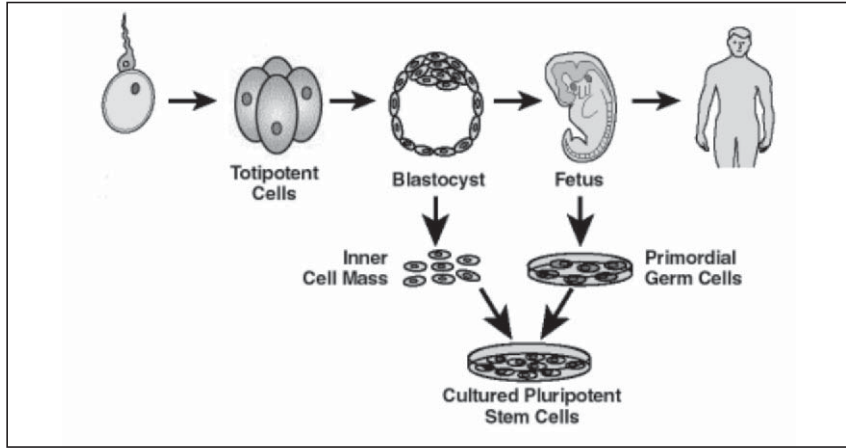
Faks:

e-mail:

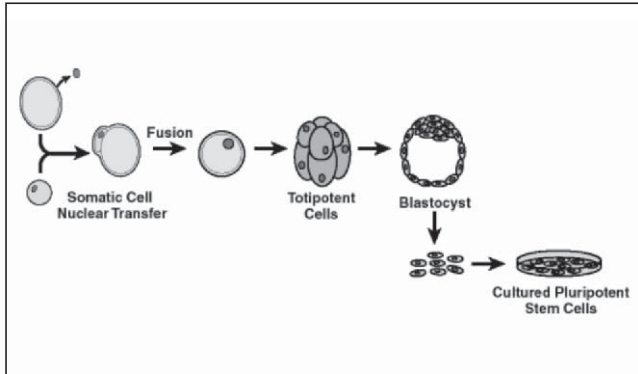
“Kordon Kanı Bankacılığı”

Son yıllarda doğumları takiben toplanan kordon kanları bu amaçla kurulan bankalarda saklanmaktadır. Gittikçe yaygınlık kazanan bu işlemi ülkemizde de bir kısım yabancı şirketlerin temsilcilerinin yapmaya çalıştıkları bilinmektedir. Konuyu öğrenen aileler de hekimleri sıkıştırmakta ve doğacak bebeklerinin gelecekteki sağlık sorunlarının önemli olanlarından bazılarını karşı koruyucu bir önlem almak istemektedirler. Ancak yasal olarak yurt dışına kan ancak TC Sağlık Bakanlığının iziniyle gönderilebilmektedir. Kordon kanı bankacılığı amacıyla bugün için kan göndermekse mümkün olamamaktadır. Kanı yollayan ailelerde aracı olan şirketler de yasalar karşısında suçlu duruma düşmektedir. Ankara’da Ankara Üniversitesi ve Hacettepe Tıp Fakültesi Hematoloji kliniklerinin bünyelerinde kordon kanı bankaları bulunmaktadır. Sağlık Bakanlığında Ankara’da Hıfzısıhha Enstitüsü içerisinde , tüm ihtiyacı karşılayabilecek kapasitede bir bankanın açılışı çalışmalarını sürdürmektedir.

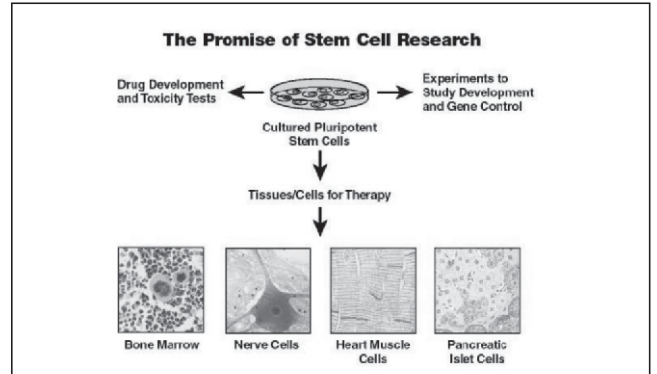
Hücreler diğer hücelere dönüşebilme kapasitesi açısından totipotent, multipotent yada pleuropotent hüceler olarak ayrılmaktadır. Totipotent hüceler her türlü hücelere dönüşebilme kapasitesini taşıyan hüceler olup kök hüceler (stem cell) bu özelliğindedir.



Kök hücre kaynakları



Klonlamayla Kök Hücre elde edilmesi;



Kök Hücelerden Diğer Dokuların Elde Edilmesi;

Kök hücreleri İVf laboratuvarlarında kolayca zigotta, blastosistin iç hücre yumağından , fetustan yada nükleer transfer yapılan (klonlama) somatik insan hücrelerinden yapılacak hücre kültürlerinden elde edilebilirler. Kordon kanında çok sayıda totipotente yada pleuropotent kök hücresi bulunmaktadır. Kordon kanında mevcut çekirdekli hücreler arasında daha az matür T lenfosit bulunur. Bu immünolojik immatür kök hücreleri verildiğinde oluşacak akut ve kronik GVH reaksiyonlarını da azaltmaktadır. Kordon kanının içindeki kök hücrelerin hemen hazır olması, donör için bir risk taşımaması ve acısız biçimde kolayca alınması, düşük enfeksiyon oranı (% 1-2) , bebeğin aile öyküsünün bilinmesi gibi nedenlerle bugüne kadar kök hücre elde etmede kullanılan kemik iliği örneklemesine göre önemli avantajlar taşımaktadır. Yine Kordon kanı kök hücreleri daha hızlı proliferasyon gösteren hücrelerdir. Bu hücrelerin cycle oranları daha yüksektir yani Hematopoezi sağlamada yetişkin kanından daha etkilidir. Kemik iliğine göre pek çok hastalıkta yaşam oranı daha yüksek, transplant komplikasyonları düşük, ikizler ve aile üyeleriyle HLA uyumu daha yüksektir. Kordon kanı kök hücreleri transplantasyon öncesi özel işlemler gerektirmez ve transplantasyonda başarı % 80 dir.

Kordon kesildikten sonra bir iğneyle vene girilip serbest akımla torba doldurulur. Serbest akımla ortalama 70 cc , şırıngayla çekilerek 85 cc kordon kanı elde edilmektedir. Kanın alınması ortalama 5-7 dakika sürmektedir. Term plasentadan da özel tekniklerle alınarak kök hücreler elde edilebilir. Alınan kordon kanı soğukta kordon kanı bankasına taşınır. Gelen kanda sırasıyla yapılan işlemler: 1-Hacim tespiti 2- Çekirdekli hücre sayımı 3- Sterilizasyon 4- Annedeki enfeksiyonların taranması (ABO/Rh , ALT, Chol, RPR , Antikor taraması , HIV-1/2, HTLV-I/II (Human T-Lymphotropic Virus Tip I & II), HbsAg ,HIV-1 p24, HBC ,HCV, CMV ,NAT-HCV) 5-Kordon kanı özel tüpler içerisinde yada toplama torbaları içerisinde, sıvı nitrojen içinde dondurularak -196 derecede saklanmasıdır. Saklama süresi sonsuzdur

Kordon kanındaki kök hücrelerle aşağıdaki hastalıkların tedavisi mümkündür;

- 1- Akut lösemi (Acute Biphentotypic Leukemia,Acute Lymphocytic Leukemia (ALL), Acute Myelogenous Leukemia (AML),Acute Undifferentiated Leukemia)
- 2- Kronik lösemiler (Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL), Chronic Myelogenous Leukemia (CML), Juvenile Chronic Myelogenous Leukemia (JCML) ,Juvenile Myelomonocytic Leukemia (JMML)
- 3- Myelodisplastik sendromlar (Amyloidosis, Chronic Myelomonocytic Leukemia Refractory Anemia (RA), Refractory Anemia with Excess Blasts, Refractory Anemia with Excess Blasts in Transformation (RAEB-T),Refractory Anemia with Ringed Sideroblasts (RARS))
- 4- Kök hücre hastalıkları (Aplastic Anemia (şiddetli) ,Konjenital sitopeni ,Dyskeratosis Congenita, Fanconi Anemisi Paroksizmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH)
- 5- Myeloproliferatif hastalıklar (Akut Myelofibrosis ,Agnogenic Myeloid Metaplazi (Myelofibrosis) , Esansiye Trombositemi, Polisitemia Vera)
- 6- Lenfoproliferatif hastalıklar (Hodgkin's Disease, Non-Hodgkin's Lymphoma, Prolymphocytic Leukemia)
- 7- Fagositik hastalıklar (Chediak-Higashi Syndrome , Chronic Granulomatous Hastalık , Neutrophil Actin Deficiency, Reticular Dysgenesis)
- 8- Konjenital immün sistem hastalıkları (T&B hücre yokluğu SCID, T hücre yokluğu, Normal B hücreleri SCID, AtaxiaTelangiectasia, Bare Lymphocyte Sendromu, Yaygın ,değişken Immün yetmezlik, DiGeorge Sendromu, Kostmann Sendromu Leukocyte Adhesion eksikliği, Omenn's Sendromu, Şiddetli kombine Immün yetmezlik (SCID), Adenosine Deaminase eksikliğiyle giden SCID .Wiskott-Aldrich Sendromu, X-Linked Lenfoproliferatif hastalıklar)
- 9- Kalıtsal eritrosit bozuklukları (Beta Thalassemia Major , Blackfan-Diamond Anemia, Pure Red Cell Aplasia, Sickle cell Disease)
- 10-Histiositik hastalıklar (Familial Erythrophagocytic Lymphohistiocytosis, hemophagocytosis, Histiocytosis-X , Langerhans' Cell Histiocytosis)
- 11- Lipid depo hastalıkları (Adrenoleukodystrophy, Gaucher's Hastalığı , Hunter's Sendromu (MPS-II), Hurler's Sendromu (MPS-IH), Krabbe Hastalığı , Maroteaux-Lamy Sendromu (MPS-VI) , Metachromatic Lökodistrofi, Wolman hastalığı ,Morquio Syndrome (MPS-IV), Mucopolipidosis II (I-cell Disease), Mucopolysaccharidoses (MPS) Niemann-Pick DiseaseSanfilippo Syndrome ,Scheie Syndrome (MPS-IS),Sly Syndrome, Beta-Glucuronidase Deficiency (MPS-VII))
- 12- Kalıtsal trombosit bozuklukları (Amegakaryocytosis, Konjenital Trombositopeni)
- 13- Plazma hücresi hastalıkları (Multiple Myeloma, Plasma Cell Leukemia, Waldenstrom's Macroglobulinemia)
- 14-Diğer kanserler (Beyin tümörleri, Meme Kanserleri, Ewing Sarkomu, Neuroblastoma, Over kanserleri, Renal hücreli karsinoma, Küçük hücreli akciğer kanseri, Testis kanseri)
- 15-Otoimmün hastalıklar (Evan Sendromu, Multiple Sclerosis (deneysel), Rheumatoid Arthritis (deneysel), Sistemik Lupus Erythematosus (deneysel))
- 16- Diğer kalıtsal hastalıklar (Cartilage-Hair Hypoplasia,Ceroid Lipofuscinosis, Congenital Erythropoietic Porphyria, Glanzmann Thrombasthenia, Lesch-Nyhan Syndrome, Osteopetrosis, Tay Sachs Disease)
- 17- İleride kök hücresi kullanımı ihtimali olan hastalıklar (Alzheimer's Disease Diabetes,Kalp hastalıkları, Karaciğer hastalıkları, Muscular Distrofi, Parkinson's Hastalığı, Spinal Kord Yaralanması ve İnme)

Kordon kanı bankacılığı görüldüğü gibi önümüzdeki yıllarda büyük gelişmelere açık, Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanlarının doğrudan içinde yer aldığı bir alandır.

Saygılarımla,

Doç.Dr.Ferit Saraçoğlu
Editor@kadindogumdergisi.com

YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİYLE GEBE KALAN HASTALARDA HETEROTOPIK GEBELİKLER

Heterotopic Pregnancies Following Assisted Reproductive Technologies

Dr. Cihan ÖZTOPÇU, Dr. Ferit SARAÇOĞLU

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

ÖZET

Bu yazının amacı; yardımcı üreme teknikleri (YÜRT) sonucunda gebe kalan hastalarda oluşan heterotopik gebeliklerin (HG) insidans, semptomlar, tedavi yöntemleri ve sonuçlarının ortaya çıkarılmasıdır. Bu amaçla bugüne kadar yayınlanmış olan tüm İngilizce literatür taranmış ve bu yazı oluşturulmuştur. Literatürde 1971 ila 2001 yılları arasında YÜRT ile gebe kalan toplam 430 olguda HG saptanmıştır. Toplam 36 geniş kapsamlı klinik çalışmada 298 adet HG olgusu bulunmaktadır ve bu çalışmalardan elde edilen verilere göre YÜRT'ni takiben HG görülme insidansı % 0.68 olarak ortaya çıkmaktadır. Transvajinal ultrasonografinin sıklıkla kullanılmaya başlanması ile HG'nin %44.7'si erken gebelik döneminde ve %60'ı rüptüre olmadan teşhis edilebilmiştir. HG ile birlikte olan intrauterin gebeliklerden (İUG) %72.7'si canlı olarak doğurtulmuştur. Bu yazının hazırlanması sırasında olguların %8.6'da sağlıklı olarak devam eden İUG mevcuttu. Günümüzde YÜRT'nin kullanılması arttıkça doğal olarak bunun sonucunda meydana gelebilecek olan HG'nin de sayısı artacaktır. Yakın klinik takip ve ilerlemiş teşhis metodlarına rağmen halen hastaların büyük çoğunluğu acil cerrahi müdahaleye gerek göstermektedir. Bu nedenle HG'in acil olarak tedavi edilmesi maternal morbidite ve mortalitenin azaltılması açısından büyük önem taşımaktadır. Bunun yanısıra İUG'in sağlıklı olarak devam edebilmesi için de HG'in erken teşhis edilip uygun yolla tedavi edilmesi de önem taşımaktadır.

ABSTRACT

The purpose of this review was to present a summary of the English literature reporting the incidence, symptoms, treatment and outcome of heterotopic pregnancies (HP) following ovulation induction and assisted reproductive technology (ART). A total of 430 cases of HP were reported from 1971 to 2001, following these treatments for infertility. Evaluation of 298 of the cases reported, from 36 large series, indicated that the incidence of HP following ovulation induction and ART is 0.68%. The wide use of transvaginal ultrasonography during early gestation diagnosed 44.7% of the HPs, of which 60% were not ruptured. Live deliveries of the intrauterine gestations occurred in 72.7% of patients with HPs, and an additional 8.6% were ongoing at the time of publication. As the utilization of ART and ovulation induction regimens for infertility has increased, the incidence of HP has increased concomitantly. In spite of close clinical and ultrasonographic follow-up, many of the patients still present as unstable and/or needing immediate surgical intervention. Prompt treatment of HP is warranted to avoid maternal morbidity and mortality. Early diagnosis and skillful treatment of an HP are essential in the preservation of the intrauterine pregnancy.

GİRİŞ

Heterotopik gebelik (HG), veya kombine intra- ve extrauterin gebelik, doğal yolla oluşan gebeliklerde oldukça nadir görülen bir olgudur. Ancak gebelik yardımcı üreme tekniklerini (YÜRT) takiben oluştuğunda HG görülme sıklığı artış göstermektedir. Bir intra ve extrauterin gebeliğin birlikteliği teşhisde birçok zorluğa yol açmaktadır. Birçok ektopik gebelik erken dönemde teşhis edilip tedavi edilebilirken, HG ler sıklıkla acil servislerde akut batın tablosu ile geç olarak teşhis edilebilmektedirler. Serumda β -hCG çalışılması ve ultrasonografiler bütün HG olgularını teşhis etmekte yeterli olamamaktadır. Bu nedenle HG'in erken dönemde ve rüptüre olmadan teşhis edilebilmesi için daha detaylı inceleme metodlarına gereksinim duyulmaktadır.

Bu yazının amacı; yardımcı üreme teknikleri (YÜRT) sonucunda gebe kalan hastalarda oluşan heterotopik gebeliklerin (HG) insidansının belirlenmesi, bulgu ve belirtilerinin saptanması, tedavi yöntemlerinin tartışılması ve sonuçlarının ortaya konmasıdır. Bu amaçla son 30 yıl içinde (1971-2001) yayınlanmış olan tüm İngilizce literatür taranmış ve bu yazı oluşturulmuştur. Elde edilen literatürlerden şu bilgiler alınmıştır: 1) YÜRT'ni takiben oluşan HG olgularının toplam adedi, 2) her hastanın bulgu ve belirtileri, 3) teşhis anında gestasyonel yaş, 4) HG'in teşhis yöntemi, 5) teşhis anında

ultrasonografik bulgular, 6) intraoperatif bulgular (extrauterin gebelik mahsülünün durumu ve lokalizasyonu), 7) tedavi yöntemleri ve 8) intrauterin gebelik mahsülünün sonucu.

HG'e ait elde edilen verilerin karşılaştırılmasında SPSS 10.0 programında ki-kare testi ve student t-testi kullanılmıştır.

TARİHSEL GEÇMİŞ

İlk HG 1708 yılında Duverney tarafından bir otopsi sonucunda teşhis edilmiştir. Duverney'in bu bulgusundan sonra literatürde birçok HG olgusu sunulmuştur. İnfertilite kliniklerinde YÜRT'ni takiben oluşan HG olgularının sunumu ise; 1971 yılında Payne ve ark. tarafından ovulasyon induksiyonunu takiben (1); 1985 yılında Sondheimer ve ark. tarafından invitro fertilizasyon ve embryo transferini (IVF-ET) takiben (2); 1986 yılında Abdalla ve ark. tarafından gamet intrafallopian transferi (GIFT) takiben (3) ve 1988 yılında ise Laband ve ark. tarafından zigot intrafallopian transferi (ZIFT) takiben (4) yapılmıştır.

HGler stimüle edilmemiş siklularda da saptanmıştır. Dor ve ark.ları 1991'de oosit bağıışı ve embryo transferi ile elde edilen bir siklusda HG bildirmiştir (5); Goldman ve ark.ları ise 1992'de dondurulmuş embryo transferi sonrasında oluşan bir HG olgusu bildirmişlerdir (6).

İNSİDANS

DeVoe ve ark.ları 1948 yılında HG insidansının 30,000 spontan gebelikte 1 olduğunu tahmin etmişlerdir (7). Richards ve ark.ları bu oranı 1982 yılında 15,000 de 1 olarak düzeltmişlerdir (8). Daha sonrasında literatürde değişik oranlar artaya konmuştur; 1983'de Reece ve ark.ları 1:7,963 (9); 1984'de Hann ve ark.ları 1:6,778 (10); 1986'da Bello ve ark.ları 1:3,889 (11); ve 1990'da Bright ve ark.ları 1:2,600 olarak belirtmişlerdir (12).

YÜRT'ni takiben oluşan HG oranları ise Amerikan Fertilite Birliği (AFS) tarafından ilk kez 1989 da açıklanmıştır. Buna göre GIFT sikluslarını takiben oluşan 1,112 klinik

gebelikte 6 HG olgusuna rastlanmışken (%0.54); IVF-ET'yi takiben 3,057 gebelikte 18 HG (%0.59); ve ZIFT'i takiben 292 gebelikte 2HG (%0.68) olgusuna rastlanmıştır (13,14).

Yapmış olduğumuz medline taraması sonucunda son 30 yıl içerisinde (1971-2001) 136 araştırmacı tarafından 430 adet YÜRT'ni takiben oluşan HG olgusuna rastladık. Olgu sunularının dışında mevcut olan 36 geniş kapsamlı seriden (298 HG olgulu) HG'lerin insidansını saptadık (Tablo 1). Buna göre HG oluşma insidansı; ovulasyon indüksiyonunda %1.01; IVF-ET'de %0.69 ve GIFT'de %0.61 dir. Tüm YÜRT'ni ele aldığımızda ise bu oran %0.61 olmaktadır (43,740 klinik gebelikte 298 HG).

Tablo 1: YÜRT'lerini takiben oluşan Heterotopik gebeliklerin insidansı^a

Yazarlar	Yıl	Metodlar	# Gebelik	# HG	% HG
Year	Methods	# Pregnancy	# HP	% HP	
Berger M.J. ve ark. (59)	1972	OI	204	2	0.98
Sotrel G. ve ark. (39)	1976	OI	40	1	2.50
Gemzell C. ve ark. (60)	1982	OI	379	4	1.06
Yovich J.L. ve ark. (19)	1984	OI	592	3	0.51
Sondheimer S. ve ark. (2)	1985	IVF	26	1	3.85
Yovich J.L. ve ark. (18)	1985	IVF	108	1	0.93
Porter R. ve ark. (61)	1986	IVF	210	1	0.48
Raccuia J.S. ve ark. (62)	1989	OI	168	4	2.38
Bayati J. ve ark. (63)	1989	IVF	335	6	1.79
Dicker D. ve ark. (64)	1989	IVF	106	1	0.94
Dimitry E. ve ark. (20)	1990	IVF	497	13	2.62
Jacobson A. ve ark. (65)	1990	IVF	277	2	0.72
Dor J. ve ark. (5)	1991	IVF	428	4	0.93
Karande V.C. ve ark. (27)	1991	IVF	835	3	0.36
Rizk B. ve ark. (17)	1991	IVF	1,648	17	1.03
Tanbo T. ve ark. (66)	1991	IVF	360	4	1.11
Guirgis R.R. ve ark. (67)	1991	IVF	433	3	0.69
		GIFT	457	6	1.31
Goldman G.A. ve ark. (6)	1992	IVF	260	3	1.15
Li H.P. ve ark. (68)	1992	GIFT	601	5	0.83
Svare J. ve ark. (44)	1993	IVF	1,171	13	1.11
Perez J.A. ve ark. (69)	1993	IVF	907	2	0.22
Johnson M.R. ve ark. (70)	1993	IVF	102	4	3.92
Strowitzki T. ve ark. (71)	1993	GIFT	205	1	0.49
Ginsburg E.S. ve ark. (55)	1994	IVF	288	1	0.35
Pyrgiotis E. ve ark. (72)	1994	IVF	1,228	1	0.08
Alsali M. ve ark. (73)	1995	IVF	675	7	1.04
Marcus S.F. ve ark. (24)	1995	IVF	3,000	20	0.67
Ribic M. ve ark. (74)	1995	IVF	1,059	3	0.28
Srisombut C. ve ark. (75)	1995	IVF	80	1	1.25
Arbab F. ve ark. (57)	1996	IVF	786	2	0.25
Gregoriu O. ve ark. (76)	1997	IVF	461	8	1.74
Serour G.I. ve ark. (77)	1998	IVF	1,078	2	0.19
Warnes G.M. ve ark. (78)	1998	IVF	15,751	99	0.63
		GIFT	7,627	42	0.55
Lesny P. ve ark. (79)	1999	IVF	333	2	0.60
Strandell A. ve ark. (80)	1999	IVF	725	2	0.28
Vourtsi A. ve ark. (31)	1999	IVF	300	4	1.33

^a Sadece geniş serilerden elde edilen veriler kullanılmıştır.

ETİYOLOJİ

HG'lerin kesin nedeni halen bilinmemektedir. Literatürde birçok ektopik gebeliğe ait predispozan faktör HG'lerinde oluşumunda etken olarak ortaya konmuştur. Ovulasyon indüksiyonunu takiben yüksek insidansda karşımıza çıkan HG'lerde, klomifen sitrat ve gonadotropinler ile kontrollü over hiperstimülasyonu bir faktör olarak ortaya konmuştur (15). Ancak HG'ler ovulasyon indüksiyonunun yapılmadığı dondurulmuş embryo ve oosit bağışi ile oluşan sikluslarda da saptanmıştır (5,6). Yine ovulasyon indüksiyonunu takiben hormonlardaki değişimler sonucu tubalarda meydana gelen muskuler ve epitelial aktivitelereki değişikliklerin fertilize olan ovumun uterusu doğru hareketini yavaşlattığı öne sürülmüştür (15,16). Literatürdeki genel kanı, YÜRT'lerine bağlı olmaksızın gonadotropin kullanımının ektopik, heterotopik ve çoğul gebelik insidansını arttırdığı yönündedir. YÜRT'leri sonucunda HG oluşma riski, spontan konsepsiyonlara oranla 30-60 kat daha fazladır (17). Gonadotropin kullanımı sonucunda HG oluşma insidansı ise 1:300 olarak verilmiştir (18,19).

IVF-ET sikluslarında ise etken faktörün en az bir embryonun transfer sırasında ektopik lokasyona yerleşimi olduğu görüşü hakimdir. GIFT sikluslarında ise bir veya daha fazla embryonun tubada kaldığı sanılmakta ise de teorik olarak uterin kaviteye inen embryonun tekrar geri hareketle tubaya yerleşimi öngörülmektedir. Literatürde genel olarak kabul gören bir predispozan faktör de IVF sırasında transfer edilen embryo sayısıdır (17,20). Dört embryoya kadar yapılan transferlerde öngörülen HG insidansı 1:119 iken 5 ve daha fazla embryo ile yapılan transferlerde bu oran 1:45'e kadar çıkmaktadır (5). Verhulst ve ark.ları 1993'de transfer edilen embryoların sayısının HG insidansını arttırmadığını bildirmişlerdir (21). Literatür taramasında elde ettiğimiz verilerde, YÜRT'nin sonucunda oluşan 288 HG'den 67'nde transfer edilen embryo sayısı verilmiştir. Buna göre 4 ve daha fazla embryo transferi yapılan sikluslarda ortaya çıkan HG sayısı; 3 ve daha az sayıda embryo transferi yapılan sikluslarda ortaya çıkan HG'in yaklaşık 2 katıdır (21 HG'e karşı 46 HG). Transfer edilen embryo adedi dışında, embryoların kalitesi, hastanın yaşı, önceki siklusların başarı oranı, embryo transferinin yapılış şekli gibi diğer birçok faktör de HG oluşum riskini arttıran diğer faktörlerdir. Rojansky ve ark.ları 1996'da yayınladıkları çalışmalarında, embryo transferi sırasında HG oluşma riskini arttıran diğer faktörler arasında, transfer sırasında kullanılan materyal (medium) hacminin, viskozitesinin ve kullanılan transfer kateterinin pozisyonunun da önemli olduğunu belirtmişlerdir (22). Bu parametreler her ne kadar önemli görünseler de, literatürde yeterli veri olmadığından HG oluşumunda önemlerini belirtmek mümkün değildir.

Literatür taramamızda 186 HG olgusunda daha önceden geçirilmiş cerrahi prosedürler hakkında veri mevcuttu ve bu olgulardan %61.3'de önceden geçirilmiş pelvik cerrahi olduğunu saptadık. HG ile geçirilmiş tubal cerrahi arasında önemli bir ilişki olduğunu saptadık; yayınlanan HG olgularından 93'ü (%81.6) salpinjektomi, salpingostomi ve salpingoplasti operasyonları geçirmişlerdir.

Gebelik sayısı ile HG görülme sıklığı arasında bir ilişkinin var olup olmadığına baktığımızda; yayınlanan 199

olgusunun %45.7'nin nulligravida ve %54.3'nün multigravida olduğu saptanmıştır, buna göre istatistiki bir anlamlılık yoktur. Buna karşılık elde ettiğimiz veriler önceden geçirilmiş ektopik gebeliklerin HG oluşum insidansını arttırdığını ortaya koymuştur. HG olgularının hemen hemen yarısında (%45.4) önceden geçirilmiş bir veya daha fazla ektopik gebelik hikayesi mevcuttur.

Pelvik enflamatuvar hastalığının (PID) ektopik gebelik riskini arttırdığı bilinmektedir (23-25). Bize göre bu araştırmanın en enteresan bulgusu, HG ile PID hikayesi arasındaki ilişkinin beklendiğinin aksine daha zayıf olduğudur. Literatürde mevcut olan 115 HG olgusuna bakıldığında 74 HG olgusunun hikayelerinde PID'a rastlanılmamıştır ve kullanılan ki-kare testi sonucunda da anlamlı bir birliktelik saptanmamıştır. Bizim çalışmamıza benzer daha önceden yayınlanan meta-analizlerde aynı literatür bilgisi kullanılmasına rağmen PID'nin HG görülme insidansını arttırdığı yönünde sonuçlara varılmıştır (26). Bu nedenle sunumdaki bu farklılığın giderilmesi amacıyla daha ayrıntılı bir istatistiki araştırma yaparak sonucunu Tablo 2 de gösterdik.

Tablo 2: Normal, ektopik ve heterotopik gebeliklerde PID.

	Normal	Ektopik	Heterotopik	Toplam olgu #
PID hikayesi olmayan	119	51	74	244
PID hikayesi olan	25	56	41	122
Toplam olgu sayısı	144	107	115	366

Ki-kare = 34

$\leq p = 0.001$

HG etiyojisinde ovarian hiperstimülasyon sendromunun (OHSS) önemi bilinmemektedir. Literatürde veri elde edebildiğimiz 25 HG olgusunda 11 hastada (%44) hafif düzeyde, 8 hastada (%32) orta düzeyde ve 6 hastada da (%24) ciddi düzeyde OHSS saptadık. OHSS tablosunda hormonal yapının önemli oranda değiştiği ve steroidler ile prostaglandin E ve F'in tubal motiliteyi önemli oranda etkilediği literatürlerde gösterilmiştir. Karande ve ark.ları, OHSS'li hastalarda ovumun tuba tarafından yakalanmasından önce yükselen östrojen seviyesinin, tubaların kasılmasını etkileyerek ve endometrial, endosalpingeal proliferasyonu değiştirerek HG oluşumunda rol oynadığını belirtmişlerdir (27).

BULGU ve BELİRTİLER

Transvajinal ultrasonografinin konsepsiyondan hemen sonra erken dönemde kullanıma girmesi asemptomatik HG'lerin teşhis edilmesine olanak vermiştir. Literatürde mevcut olan 234 HG olgusunun 6'da 1'de (%17.1) herhangi bir bulgu ve belirtiyeye rastlanılmamıştır. Semptomatik olan diğer HG olgularında ise en sık rastlanılan semptom karın ağrısı (%71.4) ve vajinal kanama (%41) olmuştur. Yetmişyedi (%32.9) olguda ise hipovolemik şok saptanmıştır.

Fisch ve ark.ları 1995'de rektal kanama ile kendilerine başvuran bir HG olgusunda ileum duvarının perforated olduğunu saptamışlar ve bu nedenle değişik ve atipik bir bulgu olan rektal kanamanın meydana geldiğini ifade etmişlerdir (28). Karın ağrısı, vajinal kanama ve hipovolemik şok OHSS tablosunda da görüldüğünden, HG'in teşhisi OHSS'li hastalarda oldukça güçleşmektedir. Bu zorluğa rağmen şaşırtıcı olarak, HG'in teşhis edildiği gestasyonel yaş OHSS'li hastalar (8.00±4.13 hafta) ile OHSS'suz hastalar (7.68±5.08 hafta) arasında istatistiki olarak farklılık göstermemiştir (p>0.05).

TEŞHİS

HG'in teşhisinde östrojen, progesteron ve β-hCG'nin yeri olmadığından, dikkatli ultrasonografik inceleme ve gerekli olgularda laparoskopik inceleme HG'in teşhisinde kullanılabilir en etkin iki yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır (29). Ancak tek başına ultrasonografinin teşhisdeki gücü yeterli olmamaktadır. Ankum ve ark.ları 1993'de ektopik gebeliğin sonografik olarak teşhisinin düşük bir sensitiviteye sahip olduğunu (0.56) ve semptomlar gelişmeden önce sadece %50 HG olgusunun teşhis edilebilmesini sağladığını bildirmişlerdir (30). Bizim edindiğimiz bilgilere göre vajinal ultrasonografi ile doppler çalışmaları HG rüptüre olmadan erken dönemde teşhis edilmesine olanak vermektedir (31-33). HG'lerin erken dönemde teşhisi için kullanılan tüm bu agresiv yöntemlere rağmen sadece %17.1 olgu teşhis edildiğinde asemptomatikdir.

HG'in teşhisinde diğer etkili ve emniyetli yöntem ise intravenöz sedasyon altında yapılan minimal invaziv laparoskopidir (34,35). Literatürdeki 244 HG olgusunun taraması sonucunda olguların hemen hemen yarısının (%54.5) laparaskopi veya laparotomi ile teşhis edildiğini saptadık. Olguların 91'i (%37.3) ultrasonografi ile teşhis edilebilirken; 18 olguda (%7.4) adnexial kitle ve douglasda serbest mayinin görülmesi ile bir HG'den şüphe edilebilmiştir. 1988'de Van Dam ve ark.larının (36) HG'lerin sadece %14'nün cerrahi girişim yapılmadan teşhis edilebildiğini belirtmesinden sonra günümüzde HG'lerin rüptüre olmadan bu oranlarda teşhis edilebiliyor olması oldukça cesaret vericidir.

Literatürde mevcut 2 HG olgusu ilgi çekici şekilde sezaryen sırasında teşhis edilmiştir (37,38). Cario ve ark.ları tarafından 1984'de yayınlanan ilk olguda, 11. gebelik haftasında ikiz gebelik teşhis edilmiş, 34. gebelik haftasında hastanın şiddetli karın ağrısı şikayeti üzerine dekolman tanısıyla hasta acil sezaryene alınmış ve 2 adet canlı erkek bebek doğurtulmuştur. Uterusun öne alınarak douglasın incelenmesi sırasında ise ayrı bir extrauterin gebelik saptanmış ve amnion kesesi olmamasına rağmen canlı bir kız bebek doğurtulmuştur. Ciddi ekstremitte deformiteleri olan (fasial asimetri, tortikollis) bu bebek daha sonra solunum yetmezliğine girerek ölmüştür (37).

Luckas ve ark.larının 1997'de yayınladıkları diğer olguda ise gebeliğin 8. haftasında yapılan ultrasonografik incelemede üçüz gebelik tanısı konmuş, 30. gebelik haftasında hastanın şiddetli karın ağrısından şikayetçi olması ve fetal distress nedeniyle sezaryen ile doğuma alınmış ve 2 adet canlı bebek doğurtulmuştur. Sağ kornuda gestasyonel kese içersinde

bulunan 3. bebek de canlı olarak doğurtulmuştur. Her üç bebek genel sağlık durumları iyi olarak taburcu edilmişlerdir (38).

Literatür taramamızda 232 HG olgusunda teşhis anında gestasyonel yaşa ait veri elde ettik. Bu olgulardan %79.3'ü 3 ile 8. gebelik haftasında erken dönemde teşhis edilirken; 11 olgu (%4.7) 16. gebelik haftasından sonra teşhis edilebilmişlerdir (36-45). Genel olarak HG'lerin teşhisi ortalama 7.70±4.97 gebelik haftası gibi oldukça erken sayılabilecek bir dönemde yapılabilmektedir.

Heterotopik gebeliklerde ekstrauterin gebeliğin lokalizasyonu

Literatür taramamızda 258 HG olgusundan 193'nün (%74.8) tubal yerleşimli olduğunu saptadık. Olgulardan 71'nde tutulan tubal bölgeye ait veri mevcuttu ve buna göre, HG'ler %73 ampulla, %18 isthmus ve %9'da fimbriada yerleşim göstermiştir. Kornual bölge 32 olgu (%12.4), overler 15 olgu (%5.8) ve karın boşluğu ile serviks 9 olgu (%3.5) ile daha nadiren HG'lerin yerleşim yeri olarak karşımıza çıkmaktadır. Yine 161 HG olgusundan elde ettiğimiz verilere göre sağ (%50.3) ve sol (%49.7) yerleşim arasında istatistiki bir farklılık yoktur.

HG'lerin erken teşhis edilmesi rüptürü ve bunun sonucunda oluşabilecek hemodinamik değişiklikleri önlemek açısından önem arz etmektedir. Yayınlanan 194 HG olgusundan 119'nün (%61) teşhis anında intakt olduğunu, buna karşılık 75 olgunun (%39) rüptüre olduğunu ve acil cerrahi girişim gerektirdiğini saptadık (Tablo 3).

Tablo 3: Heterotopik gebeliğin teşhisi sırasında extrauterin gebeliğin durumu.

	Kornual ExU	Tubal ExU	Ovarian ExU	Toplam
# Rüptüre	14 (% 46.7)	57 (% 36.3)	4 (% 57.1)	75 (% 39)
# Unrüptüre	16 (% 53.3)	100 (% 63.7)	3 (% 42.9)	119 (% 61)
Toplam	30	157	7	194

Rüptüre olan (7.72±3.99 hafta) ve olmayan (7.53±5.27 hafta) HG'lerin teşhis edildiği gestasyonel yaşlar arasında da istatistiki bir farklılık saptamadık (p>0.05).

HG'lerde kornual yerleşim, kornual alanın aşırı kanlanması nedeniyle özel bir öneme sahiptir. Bu olgular çabuk rüptüre oldukları gibi çok acil cerrahi müdahaleyi gerektirmektedirler. HG olgularının hemen hemen yarısı rüptürasyon ile teşhis edilmiş olup olguların %40'i hemorajik şok tablosuna girmişlerdir. Bunun yanı sıra literatür taramamızda kornual yerleşimli HG'ler uygun yöntemle tedavi edildiklerinde birliktelik gösteren IUG'lerin %70'nin canlı olarak sonlandığını saptadık. Bu oran Habana ve ark.larının 2000 yılında vermiş oldukları %63.3 oranı ile uyusmaktadır (46).

Heterotopik gebeliklerin tedavi ve sonuçları

HG'lerin tedavi yöntemleri; ultrason eşliğinde potasyum kloride (KCl) enjeksiyonu, laparoskopik salpingostomi, salpinjektomi ve laparotomi ile salpingostomi, salpinjektomi, kornual rezeksiyondur. HG'lerin tedavisinde kilit nokta tanı anında extrauterin gebelik mahsülünün tedavisidir. Klinik olarak stabil olmayan akut karınlı hastalarda tedavi seçimi laparotomi

olurken klinik olarak stabil olan hastalarda diğer tedavi yöntemleri denenebilir.

Tablo 4: Heterotopik gebeliğin tedavi metodları.

Tedavi metodları	Olgu # (%)	tedavi olan	Sonuç	
			# canlı doğum	% canlı doğum
Spontan rezolüsyon	4 (1.6)	4	3	75
KCl enjeksiyonu	16 (6.3)	14	11	78.6
MTx enjeksiyonu	1 (0.4)	1	0	0
Glukoz enjeksiyonu	1 (0.4)	1	1	100
Uterin arter embolizasyonu	2 (0.8)	2	0	0
Salpinjektomi	182 (71.4)	115	95	82.6
Salping ostomi / tomi	13 (5.1)	9	6	66.7
Ooforektomi	6 (2.4)	4	4	100
Kornual rezeksiyon	21 (8.2)	15	10	66.7
D&C / E + sütür	3 (1.2)	1	0	0
Histerektomi	1 (0.4)	1	0	0
Abd. gebeliğin alınması	4 (1.6)	2	1	50
Toplam olgu sayısı	254			

Tablo 4'de de görüldüğü gibi 4 HG olgusunda tedavi şekli olarak beklemek ve takip etmek tercih edilmiştir (47-49). Fernandez ve ark.larının 1993'de bildirdikleri olgulardan birinde ultrasonografik olarak ekstrauterin yerleşim yerinin kornual bölge olmasına rağmen kardiyak aktivitenin olmaması ve hastada herhangi bir klinik bulgunun olmaması nedeniyle takip seçilmiştir. Bu olguda IUG termde canlı olarak doğurtulmuştur. İkinci olguda HG çoğul gebelik nedeniyle fetal redüksiyon yapıldıktan sonra teşhis edilmiştir. Bu olguda ektopik kesesine ulaşamadığından hasta beklemeyi ve takip edilmeyi tercih etmiştir. On gün sonra hipogastrik ağrısı olan hastaya batın içi kanama olmaması nedeniyle laparoskopik salpinjektomi uygulanmıştır. Bu işlemi takiben 23.gebelik haftasında devam eden ikiz gebelik spontan düşükle sonuçlanmıştır (47).

Wang ve ark.ları 1996'da GIFT siklusunu takip eden 2.haftada karın ağrısı ve dolgunluk hissi ile kendilerine başvuran bir olgu bildirmişlerdir. Yapılan ultrasonografide intrauterin ikiz gebelik ve beraberinde bilateral tubal gebelik saptanmıştır. Bir hafta sonra sağ tubal gebelik kaybolurken sol tubal gebelikte fetal kardiyak aktivite izlenmiştir. Takip eden birkaç gün içerisinde karın ağrısı ve vajinal lekelenmesi başlayan hastada yapılan kontrol ultrasonografisinde sol tubal gebeliğin kaybolduğu, 2 canlı intrauterin gebeliğin ise devam ettiği saptanmıştır. Yedinci haftada tubal gebeliklerin spontan olarak rezorpsiyonunu takiben hasta taburcu edilmiş ve termde ikiz gebeliği canlı olarak sonuçlanmıştır (48).

Livingstone ve ark.ları 2000 yılında 5 haftalık gebe iken vajinal kanaması olan bir olgu bildirmişlerdir. Hastanın ultrasonografisinde biri normal olarak fundusa yerleşmiş diğeri ise serviks içine yerleşmiş kardiyak aktiviteleri olan iki gestasyonel kese saptanmıştır. İki gün sonra yapılan kontrol ultrasonografisinde servikal gebelikte bradikardi saptanması üzerine beklemek ve takip seçilmiştir. Üç gün sonra meydana gelen şiddetli vajinal kanamayı takiben yapılan ultrasonografide ise sadece canlı IUG görülmüştür. Gebeliğin geri kalan dönemi

sorunsuz devam etmiş olup hasta termde canlı bebek doğurmuştur (49).

Her ne kadar yukarıda bahsi geçen bekleme ve takip uygulanan HG'de bir sorun çıkmamışsa da, biz hem anne ve hem de IUG için morbidite ile mortalitesi yüksek olan HG'lerde bu yaklaşımı önermemekteyiz.

Literatürde yer alan servikal, kornual ve interstisiyel HG'lerin bir bölümünde cerrahi girişimin IUG'e sakıncalı olabileceği düşünülen olgularda KCl enjeksiyonu ile konservatif tedavi yaklaşımı kabul edilmiştir (50,51). Timor-Trisch ve ark.ları 1992'de ultrason eşliğinde transvajinal KCl ile salpingosentezi ektopik gebelikte ilk olarak deneyen gruptur (33). Daha sonrasında 1996'da Monteagudo ve ark.ları aynı yöntemi ilk kez HG'de kullanmışlar ve sonuçta IUG canlı olarak dünyaya gelmiştir (52). Literatür taramamızda buna benzer 16 HG olgusunda 13 araştırmacının daha aynı yöntemi kullandığını saptadık. Bu olgular içinde sadece bir hastada karın ağrısının devam etmesi nedeniyle salpinjektomi gerekli hale gelmiştir, bunun dışındaki 15 olguda herhangi bir cerrahi girişime gerek kalmadan extrauterin gebelik mahsülleri çözümlendirilmişlerdir. KCl enjeksiyonu uygulanan bu HG'lerde IUG'in %78.6'sı canlı olarak dünyaya gelmişlerdir ki bu oran oldukça sevindiricidir. KCl'e benzer şekilde uygulanabilen diğer hiperozmotik solüsyonlar arasında %50'lik glukoz (53) ve intramuskuler / intraarterial methotreksat (54) uygulanması da literatürde mevcuttur. Ginsburg ve ark.ları 1994'de (55), Honey ve ark.ları ise 1999'da (56) HG'de extrauterin gebeliğin sonlandırılmasında uterin arter embolizasyonu uyguladıklarını bildirmişlerdir.

Cerrahi olarak tedavi edilen 231 HG olgusunda, salpinjektomi en çok uygulanan metod olmuştur (%71.4). Laparotomi veya laparaskopi sırasında 13 olguda (%5.1) salpingostomi uygulanmıştır. Diğer cerrahi girişimler arasında, 6 hastada ooforektomi (%2.4) ve 21 hastada kornual rezeksiyon ve primer onarım (%8.2) yer almıştır. Dokuz servikal gebelikten 3'ü küretaj ile başarılı bir şekilde sonlandırılırken, geri kalan olgulardan birinde kontrol edilemeyen kanama nedeniyle histerektomi uygulanmıştır (57). Abdominal gebeliklerden 4'ü başarılı bir şekilde alınırken, bir olguda plasentanın ana kan akımı sağ ovarian arterden olduğu için ek olarak salpingoooforektomi de uygulanmıştır (43). Diğer bir abdominal gebelik olgusunda ise plasenta geniş yapılaşma alanı nedeniyle batın içinde bırakılmıştır (58).

Tablo 5: Heterotopik gebeliğin tedavisini takiben IUG'in sonucu

Sonuç	# Olgular (%)
HG tedavisinden önceki spontan abortuslar	43 (17.8)
HG'lerin tedavisini takiben IUG'lerin sonucu	
İntrauterin ex ve düşüklükler	37 (18.7)
Canlı doğumlar	144 (72.7)
Yazı hazırlanırken devam eden gebelikler	17 (8.6)
Toplam	241

Tablo 5'de de gösterildiği gibi 241 HG olgusundan 198'inde (%82.2) HG teşhisi konduğunda IUG'ler canlı iken; 43 olguda (%17.8) ya cansız olarak teşhis edilmişler ya da teşhisten önce spontan düşük ile sonlanmışlardır. HG'lerin tedavisini takiben yaklaşık olarak 2/3 olguda (%72.7) IUG'ler canlı olarak dünyaya gelmişlerdir. Yüzkırkdört doğumdan 111'i (%77.1) tek, 26'sı (%18) ikiz, 6'sı (%4.2) üçüz ve 1 tanesi de (%0.7) dördüz olarak dünyaya gelmiştir. Literatürde ektrauterin gebeliğin de canlı olarak dünyaya geldiği 5 HG olgusu mevcuttur (37, 38, 41, 43, 58). HG'lerin tedavisi sonrasında 37 olguda (%18.7) düşük ya da intrauterin exitus saptanmıştır. Bu oran 1996'da Tal ve ark.ları tarafından (26) verilen %33.8'lik gebelik kaybı oranı ile karşılaştırıldığında oldukça yüz güldürücüdür. Yazıyı hazırladığımız sırada 17 hastada (%8.6) IUG halen canlı olarak devam etmekteydi.

SONUÇ ve TARTIŞMA

HG şüphesiz ki modern üreme teknolojisinin bir sonucudur. YÜRT'nin kullanımından önce 1:7,000 görülme insidansı ile oldukça nadir bir tablo olan HG'lerin; ovulasyon indüksiyonu ve YÜRT'lerinin kullanımı ile insidansı 1:150'ye yükselmiştir. Bu yazımızın sonucunda; özellikle daha önceden ektopik gebelik geçirdiği ve/veya tubal anatomisinin bozulduğu bilinen hastalarda transfer edilecek embryo sayısının 3'ü geçmemesini önermekteyiz. YÜRT'lerini takiben oluşan HG'ler üzerine 1971'den beri birçok makale yayınlanmıştır ancak ovulasyon indüksiyonunu ve ZIFT'i takiben oluşan HG'ler hakkında istatistiki bir yorum yapmak için veriler oldukça sınırlıdır. Elimizde bulunan 31 kliniğe ait verilerle yaptığımız istatistiki çalışmalar sonucunda, IVF-ET sikluslarında toplam

33,467 klinik gebelik elde edildiğini ve bunlar arasında HG görülme insidansının %0.69 olduğunu saptadık. Benzer şekilde GIFT sikluslarında da toplam 8,890 klinik gebelik elde edilmiş olup bunlar arasında da HG görülme insidansı %0.61 olarak saptanmıştır.

Yapmış olduğumuz metaanaliz sonuç olarak; geçirilmiş ektopik gebeliklerin ve pelvik cerrahinin predispozan faktör olarak önemini; karın ağrısı ve vajinal kanamanın en sık rastlanılan bulgu ve belirti olduğunu; HG'lerin teşhisinde transvajinal ultrasonografinin gerekliliğini; cerrahi girişimlerde salpinjektominin etkinliğini ve uygun tedavi edilen HG olgularında IUG'lerin yüksek oranda canlı olarak dünyaya gelebildiklerini ortaya koymuştur. Daha önceki metaanalizlerde belirtildiği gibi geçirilmiş PID ataklarının yüksek oranda HG ile birlikteliğini biz araştırmamızda saptamadık. Bunun nedeni olarak önceki yayınlarda kullanılan verilerin daha az olması bu farklı görüşe yol açmış olabilir.

Son 30 yıllık literatür taramasında elde edilen önemli sonuçlardan birisi de ne kadar şüphe edilirse edilsin HG'lerin yaklaşık olarak yarısı rüptüre olduktan sonra teşhis edilebilmektedir. Bu nedenle detaylı transvajinal ultrasonografinin (mümkün olduğunda doppler ile birlikte) HG'lerin rüptüre olmadan erken dönemde teşhisinde çok önemli bir rol oynadığı ortaya konmuştur.

Yine elde ettiğimiz veriler ışığında, HG'lerde en çok uygulanan cerrahi metodun laparotomi olduğunu belirtebiliriz. Ancak laparoskopik cerrahi aletleri geliştikçe ve jinekologların tecrübesi arttıkça özellikle hemodinamik olarak stabil olan hastalarda laparotomi yerine laparoskopinin tercih edilmesini önermekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Payne S, Duge J, Bradbury W. Ectopic pregnancy concomitant with twin intrauterine pregnancy: a case report. *Obstet. Gynecol.* 1971; 38: 905-6.
2. Sondheimer SJ, Tureck RW, Blasco L, Strauss J 3rd, Arger P, Mennuti M. Simultaneous ectopic pregnancy with intrauterine twin gestations after in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril* 1985; 43: 313-6.
3. Abdalla HI, Ahuja KK, Morris N, Lynn C. Combined intra-abdominal and intrauterine pregnancies after gamete intrafallopian transfer. *Lancet* 1986; 2: 1153-4.
4. Laband SJ, Cherny WB, Finberg HJ. Heterotopic pregnancy: report of four cases. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 437-8.
5. Dor J, Seidman DS, Levran D, Ben-Rafael Z, Ben-Shlomo I, Mashiach S. The incidence of combined intrauterine and extrauterine pregnancy after in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril* 1991; 55: 833-4.
6. Goldman GA, Fisch B, Ovadia J, Tadir Y. Heterotopic pregnancy after assisted reproductive technologies. *Obstet Gynecol Surv* 1992; 47: 217-21.
7. DeVoe RW, Pratt JH. Simultaneous intrauterine and extrauterine pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1948; 5: 611-9.
8. Richards SR, Stempel LE, Carlton BD. Heterotopic pregnancy: reappraisal of incidence. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 928-30.
9. Reece EA, Petrie RH, Sirmans MF, Finster M, Todd WD. Combined intrauterine and extrauterine gestations: A review. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 146: 323-30.
10. Hann LE, Bachman DM, McArdle CR. Coexistent intrauterine and ectopic pregnancy: a reevaluation. *Radiology* 1984; 152: 151-4.
11. Bello GV, Schonholz D, Moshirpur J, Jeng DY, Berkowitz RL. Combined pregnancy: the Mount Sinai experience. *Obstet Gynecol Surv* 1986; 41: 603-13.
12. Bright, DD, Gaupp, FD. Heterotopic pregnancy: a reevaluation. *J Am Board Fam Pract* 1990; 3: 125-8.

13. Medical Research International and the Society of Assisted Reproductive Technology, The American Fertility Society. In vitro fertilization/embryo transfer in the United States: 1987 results from the National IVF-ET Registry. *Fertil Steril* 1989; 51: 9-13.
14. Medical Research International and the Society of Assisted Reproductive Technology, The American Fertility Society. In vitro fertilization/embryo transfer in the United States: 1990 results from the National IVF-ET Registry. *Fertil Steril* 1992; 57: 15-24.
15. Bowers C. Ectopic Pregnancy. Medical, Surgical and Gynecologic Complications of Pregnancy. Cherry, SH, Berkowitz, RL and Kase, NG (Ed). Williams and Wilkins: Baltimore, MD, London, 1985
16. Boling JL, Blandau RJ. The role of estrogens in egg transport through the ampullae of oviducts of castrate rabbits. *Fertil Steril* 1971; 22: 544-51.
17. Rizk B, Tan SL, Morcos S. Heterotopic pregnancies after in vitro fertilization and embryo transfer. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 161-4.
18. Yovich JL, McColm SC, Turner SR, Matson PL. Heterotopic pregnancy from in vitro fertilization. *J In Vitro Fert Embryo Transf* 1985; 2: 143-50.
19. Yovich JL, Stanger JD, Tuvic A. Combined pregnancy after gonadotropin therapy. *Obstet Gynecol* 1984; 63: 855-8.
20. Dimitry ES, Subak-Sharpe R, Mills M, Margara R, Winston R. Nine cases of heterotopic pregnancies in 4 years of in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1990; 53: 107-10.
21. Verhulst G, Camus M, Bollen N, Van Steirteghem A, Devroey P. Analysis of the risk factors with regard to the occurrence of ectopic pregnancy after medically assisted procreation. *Hum Reprod* 1993; 8: 1284-7.
22. Rojansky N, Schenker JG. Heterotopic pregnancy and assisted reproduction-an update. *J Assist Reprod Genet* 1996; 13: 594-601.
23. Marcus SF, Brinsden PR. Analysis of the incidence and risk factors associated with ectopic pregnancy following in-vitro fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod* 1995(a); 10: 199-203.
24. Marcus SF, Macnamee M, Brinsden PR. Heterotopic pregnancies after in-vitro fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod* 1995(b); 10: 1232-1236.
25. Sziller I, Witkin SS, Ziegert M, Csapo Z, Ujhazy A, Papp Z. Serological responses of patients with ectopic pregnancy to epitopes of the Chlamydia trachomatis 60 kDa heat shock protein. *Hum Repro* 1998; 13: 1088-1093.
26. Tal J, Haddad S, Gordon N. Heterotopic pregnancy after ovulation induction and assisted reproductive technologies: a literature review from 1971 to 1993. *Fertil Steril* 1996; 66: 1-12.
27. Karande VC, Flood JT, Heard N, Veeck L, Muasher SJ. Analysis of ectopic pregnancies resulting from in-vitro fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod* 1991; 6: 446-9.
28. Fisch B, Powsner E, Heller L, Goldman GA, Tadir Y, Wolloch J, Ovadia J. Heterotopic abdominal pregnancy following in-vitro fertilization/embryo transfer presenting as massive lower gastrointestinal bleeding. *Hum Reprod* (1995) 10: 681-2.
29. Wu MY, Chen HF, Chen SU, Chao KH, Yang YS, Huang SC, Lee TY, Ho HN. Heterotopic pregnancies after controlled ovarian hyperstimulation and assisted reproductive techniques. *J Formos Med Assoc* 1995; 94: 600-4.
30. Ankum WM, Van der Veen F, Hamerlynck JV, Lammes FB. Transvaginal sonography and human chorionic gonadotrophin measurements in suspected ectopic pregnancy: a detailed analysis of a diagnostic approach. *Hum Reprod* 1993; 8: 1307-11.
31. Vourtsi A, Antoniou A, Stefanopoulos T, Kapetanakis E, Vlahos L. Endovaginal color Doppler sonographic evaluation of ectopic pregnancy in women after in vitro fertilization and embryo transfer. *Eur Radiol* 1999; 9: 1208-13.
32. Kemp B, Funk A, Hauptmann S, Rath W. Doppler sonographic criteria for viability in symptomless ectopic pregnancies. *Lancet* 1997; 349: 1220-1221.
33. Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Matera C, Veit CR. Sonographic evolution of cornual pregnancies treated without surgery. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 1044-9.
34. Louis-Sylvestre C, Morice P, Chapron C, Dubuisson JB. The role of laparoscopy in the diagnosis and management of heterotopic pregnancies. *Hum Reprod* 1997; 12: 1100-2.
35. Wang PH, Chao HT, Tseng JY, Yang TS, Chang SP, Yuan CC, Ng HT. Laparoscopic surgery for heterotopic pregnancies: a case report and a brief review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 80: 267-71.
36. Van Dam PA, Vanderheyden JS, Uyttenbroeck F. Application of ultrasound in the diagnosis of heterotopic pregnancy-a review of the literature. *J Clin Ultrasound* 1998; 16: 159-65.
37. Cario GM, Carlton MA. An Unusual Set of Triplets: Twin Intrauterine Pregnancy with Singleton Extrauterine Pregnancy. *Aust NZJ Obstet Gynaecol* 1984; 24: 51-4.
38. Luckas MJ, Fishwick K, Martin-Hierro M, Shaw GC, Walkinshaw SA. Survival of intrauterine twins and an interstitial singleton fetus from a heterotopic in vitro fertilisation-embryo transfer pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 751-2.
39. Sotrel G, Rao R, Scommegna A. Heterotopic pregnancy following clomid treatment. *J Reprod Med* 1976; 16: 78-80.
40. Lund PR, Sielaff GW, Aiman EJ. In vitro fertilization patient presenting in hemorrhagic shock caused by unsuspected heterotopic pregnancy. *Am J Emerg Med* 1989; 7: 49-53.
41. Beck P, Silverman M, Oehninger S. Survival of the cornual pregnancy in a heterotopic gestation after in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril* 1990; 53: 732-4.
42. Molloy D, Deambrosio W, Keeping D, Hynes J, Harrison K, Hennessey J. Multiple-sited (heterotopic) pregnancy after in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer. *Fertil Steril* 1990; 53: 1068-71.
43. Bassil S, Pouly JL, Canis M, Janny L, Vye P, Chapron C, Bruhat MA. Advanced heterotopic pregnancy after in-vitro fertilization and embryo transfer, with survival of both the babies and the mother. *Hum Reprod* 1991; 6: 1008-10.
44. Svare J, Norup P, Grove TS. Heterotopic pregnancies after in-vitro fertilization and embryo transfer--a Danish survey. *Hum Reprod* 1993; 8: 116-8.
45. Johnson N, McComb P, Gudex G. Heterotopic pregnancy complicating in vitro fertilization. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1998; 38: 151-5.

46. Habana A, Dokras A, Giraldo JL. Cornual heterotopic pregnancy: contemporary management options. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1264-70.
47. Fernandez H, Lelaidier C, Doumerc S. Nonsurgical treatment of heterotopic pregnancy: a report of six cases. *Fertil Steril* 1993; 60: 428-32.
48. Wang YL, Yang TS, Chang SP. Heterotopic pregnancy after GIFT managed with expectancy: a case report. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1996; 58: 218-22.
49. Livingstone M, Jansen RPS, Anderson JC. Spontaneous miscarriage of a cervical pregnancy and continuation of intrauterine pregnancy following in vitro fertilisation and embryo transfer. *Aust NZJ Obstet Gynaecol* 2000; 40: 464-5.
50. Robertson DE, Smith W, Moye MA, Brinsden PR, Hansen JN, ve ark. Reduction of ectopic pregnancy by injection under ultrasound control. *Lancet* 1987; 25: 974-5.
51. Leach RE, Ney JA, Ory SJ. Selective embryo reduction of an interstitial heterotopic gestation. *Fetal Diagn Ther* 1992; 7: 41-5.
52. Monteagudo A, Tarricone NJ, Timor-Tritsch IE, Lerner JP. Successful transvaginal ultrasound-guided puncture and injection of a cervical pregnancy in a patient with simultaneous intrauterine pregnancy and a history of previous cervical pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 8: 381-6.
53. Strohmer H, Obruca A, Lehner R. Successful treatment of a heterotopic pregnancy by sonographically guided instillation of hyperosmolar glucose. *Fertil Steril* 1998; 69: 149-51.
54. Peleg D, Bar-Hava I, Neuman-Levin M. Early diagnosis and successful nonsurgical treatment of viable combined intrauterine and cervical pregnancy. *Fertil Steril* 1994; 62: 405-8.
55. Ginsburg ES, Frates MC, Rein MS, Fox JH, Hornstein MD, Friedman AJ. Early diagnosis and treatment of cervical pregnancy in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril* 1994; 61: 966-9.
56. Honey L, Leader A, Claman P. Uterine artery embolization-a successful treatment to control bleeding cervical pregnancy with a simultaneous intrauterine gestation. *Hum Reprod* 1999; 14: 553-5.
57. Arbab F, Boulieu D, Bied V, Payan F, Lornage J, Guerin JF. Uterine rupture in the first or second trimester of pregnancy after in-vitro fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod* 1996; 11: 1120-22.
58. MacDonald RR, Watters J. Successful intra- and extrauterine IVF twin pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 458-60.
59. Berger MJ, Taymor ML. Simultaneous intrauterine and tubal pregnancies following ovulation induction. *Am J Obstet Gynecol* 1972; 113: 812-3.
60. Gemzell C, Guillome J, Wang CFW. Ectopic pregnancy following treatment with human gonadotropins. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143: 761-5.
61. Porter R, Smith B, Ahuja K, Tucker M, Craft I. Combined twin ectopic pregnancy and intrauterine gestation following in vitro fertilization and embryo transfer. *J In Vitro Fert Embryo Transf* 1986; 3: 330-2.
62. Raccuia JS, Neckles S, Butler D, Kahn M, Ibrahim IM. Synchronous intrauterine and ectopic pregnancy associated with clomiphene citrate. *Surg Gynecol Obstet* 1989; 168: 417-20.
63. Bayati J, Garcia JE, Dorsey JH, Padilla SL. Combined intrauterine and cervical pregnancy from in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril* 1989; 51: 725-7. [reply] 52, 874-5.
64. Dicker D, Goldman G, Feldberg D, Shelef M, Goldman JA. Heterotopic pregnancy after IVF-ET: report of a case and a review of the literature. *Hum Reprod* 1989; 4: 335-6.
65. Jacobson A, Galen DI. Heterotopic pregnancies and in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1990; 54: 179-80.
66. Tanbo T, Dale PO, Lunde O, Abyholm T. Heterotopic pregnancy following in vitro fertilization. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1991; 70: 335-8.
67. Guirgis RR, Craft IL. Ectopic pregnancy resulting from gamete intrafallopian transfer and in vitro fertilization. Role of ultrasonography in diagnosis and treatment. *J Reprod Med* 1991; 36: 793-6.
68. Li HP, Balmaceda JP, Zouves C, Cittadini E, Casas PF, Johnston I, Asch RH. Heterotopic pregnancy associated with gamete intra-fallopian transfer. *Hum Reprod* 1992; 7: 131-5.
69. Perez JA, Sadek MM, Savale M, Boyer P, Zorn JR. Local medical treatment of interstitial pregnancy after in-vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET): two case reports. *Hum Reprod* 1993; 8: 631-4.
70. Johnson MR, Bolton VN, Riddle AF, Sharma V, Nicolaides K, Grudzinskas JG, ve ark. Interactions between the embryo and corpus luteum. *Hum Reprod* 1993; 8: 1496-501.
71. Strowitzki T, Korell M, Seehaus D, Hepp H. Combined intra-uterine and extra-uterine pregnancy in the contralateral tube after gamete intra-fallopian transfer. *Hum Reprod* 1993; 8: 2231-3.
72. Pyrgiotis E, Sultan KM, Neal GS, Liu HC, Grifo JA, Rosenwaks Z. Ectopic pregnancies after in vitro fertilization and embryo transfer. *J Assist Reprod Genet* 1994; 11: 79-84.
73. Alsalili M, Yuzpe AA, Tummon IS, Parker J, Martin JS, Nisker JA, ve ark. Confounding variables affecting in vitro fertilization success: a decade of experience. *J Assist Reprod Genet* 1995; 12: 88-92.
74. Ribic-Pucelj M, Tomazevic T, Vogler A, Meden-Vrtovec H. Risk factors for ectopic pregnancy after in vitro fertilization and embryo transfer. *J Assist Reprod Genet* 1995; 12: 594-8.
75. Srisombut C, Rojanasakul A, Suchartwatnachai C, Choktanasiri W, Weerakiet S, Chinsomboon S. Outcome of pregnancy in IVF-ET cycle at Ramathibodi Hospital. *J Med Assoc Thai* 1995; 78: 657-61.
76. Gregoriou O, Kalabokis D, Mantzavinos T, Kanakas N, Zourlas PA. Rupture of an heterotopic pregnancy in the 15th week and normal continuation of the intrauterine gestation. Case report. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1997; 24: 15-6.
77. Serour GI, Aboulghar M, Mansour R, Sattar MA, Amin Y, Aboulghar H. Complications of medically assisted conception in 3,500 cycles. *Fertil Steril* 1998; 70: 638-42.
78. Warnes GM, Petrucco OM, Seamark RF, Lancaster PA. Is the male involved in the aetiology of ectopic pregnancy? *Hum Reprod* 1998; 13: 3505-10.
79. Lesny P, Killick SR, Robinson J, Maguiness SD. Transcervical embryo transfer as a risk factor for ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1999; 72: 305-9.
80. Strandell A, Thorburn, J, Hamberger L. Risk factors for ectopic pregnancy in assisted reproduction. *Fertil Steril* 1999; 71: 282-6.

ADÖLESAN GEBELİKLER *Adolescent Pregnancies*

Dr. İsmail Dölen , Dr. Mehmet Gökçü, Dr. Tarık Demirdağ

Ankara Etlik SSK Kadın Hastalıkları ve Eğitim Hastanesi

ÖZET

Adolesan anne tanımında evrensel bir görüş birliği olmamasına rağmen genelde 18 yaş ve altı gebelikler adolesan gebelik olarak kabul edilmektedir. Literatürde adolesan gebelik oranı % 6.3-9.6 olarak verilmektedir. Bizim 24098 gebelik üzerinde yaptığımız araştırmada bu oran % 4.83 olarak bulunmuştur. Adolesan gebelerin % 57.3'ü 18 yaşında iken, %29.8'i 17 yaşında, %11.6'sı 16 yaşındadır. Adolesan gebeliklerde doğum ağırlığı ve haftası açısından, 19 yaş ve üstü gebeliklere göre istatistiksel bir farklılığa rastlanmamıştır. Ancak doğum yöntemi açısından bir karşılaştırma yapıldığında adolesan gebeliklerde sezaryen ile doğumun, 19 yaş ve üstü gebeliklere göre anlamlı bir şekilde düşük olduğu saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Adolesan gebelik, preterm eylem, sezaryen.

ABSTRACT

Despite there is no consensus about adolescent mother term, 18 years old and lower age group pregnancies are considered as adolescent pregnancies. In literature adolescent pregnancy rate is given as 6.3-9.6%. In our study in 24098 pregnancies adolescent pregnancy rate is found 4.83% 57.3% of adolescent pregnancies are 18 years old, where as 29.8% 17 year and 11.6% are 16 years old. There is no statistically difference in birth weight and gestational weeks of mothers between adolescent and normal pregnancies. But there is significant difference between cesarian rates of adolescent and normal pregnancies which is found as significantly lower in adolescents.

Key words: Adolescent pregnancy, preterm birth, cesarean section.

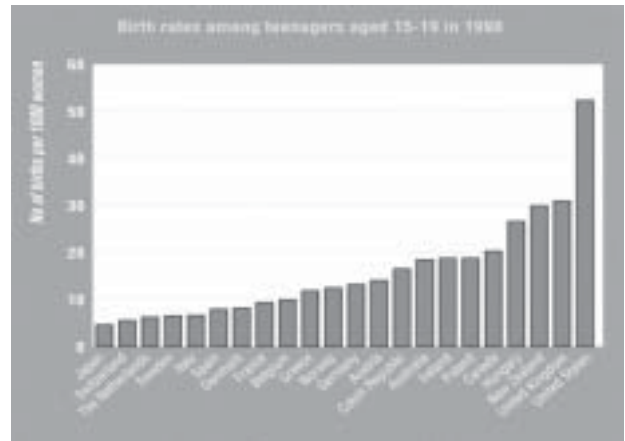
GİRİŞ

WHO tarafından 10-19 yaş grubu adolesan yaş grubu, 20-24 yaş grubu ise gençlik dönemi olarak tanımlanmaktadır. Adolesan anne yaşı tanımında evrensel bir görüş birliği olmamasına rağmen genelde 18 yaş ve altı gebelikler adolesan gebelikler olarak kabul edilmektedir. Adolesan dönemde; fiziksel büyüme ve gelişme, psiko-sosyal gelişme ve cinsel gelişim ya da üreme sağlığı ile ilgili sorunlarla karşılaşmaktadır. Literatürde adolesan gebelik oranları %6.3-9.6, adolesan istenmeyen gebelik oranları ise %40-83 arasında olup, adolesan dönemde doğuranların oranı %42-70 arasındadır. Dünyada yılda yaklaşık 15 milyon 15-19 yaşında gencin doğum yaptığı, 4 milyonunun gebelik sonlandırdığı, 100 milyon kadarının cinsel yolla bulaşan enfeksiyona yakalandığı hesaplanmaktadır. Adolesan gebeliklerin oluşmasında en önemli nedenler; ülkemizde daha çok kültürel nedenlerle erken evlilik veya evlilik dışı ilişki sonucu istenen veya istenmeyen gebelikler, kontrasepsiyon yöntemlerini bilmemek veya yetersiz kullanmak, okul ve aile eğitiminin yetersizliği, sosyokültürel ve sosyoekonomik seviyenin düşük olması, sigara, alkol, uyuşturucu bağımlılığının planlanmamış ve güvenli olmayan cinsel ilişkiye eğilimi arttırması, cinsel taciz, fiziksel olarak gelişmiş oluşunu kanıtlamak sayılabilir (1).

Adolesan gebelikler yüzyılın başlarında kadınların fertilité süresinin kısa olması, beklenen yaşam süresinin kısalığı ve stabil bir populasyon yaratılabilmesi için doğurganlık hızının 5-6 arasında olmasının gerekmesi nedeniyle doğal olarak karşılanırken, yüzyılın sonlarına doğru toplum sağlığını tehdit eden bir kavram olarak görülmeye başlanmıştır. Buna rağmen adolesan gebelik oranlarına baktığımızda A.B.D. ve İngiltere gibi gelişmiş ülkelerde adolesan gebelik oranlarının daha yüksek olduğunu görmekteyiz.

A.B.D'de 15-19 yaş arası her 1000 kızdan 52'si doğururken, bu oran Avrupalının en yüksek oranı olan ülkesi

İngiltere'de 30 civarındayken, Kore, Japonya, İsviçre, Hollanda ve İsveç'te binde yedinin altındadır. Bu aradaki yaklaşık yedi katlık fark bu ülkelerdeki geleneksel ailesel değerlerinden uzaklaşma ile gerçekleşen sosyo-seksüel transformasyon ile açıklanmaya çalışılmaktadır. Ancak İsveç, Hollanda, Fransa gibi geleneksel düşünce yapısından oldukça uzaklaşmış olan ülkelerdeki adolesan gebelik oranlarının düşüklüğünü göz önüne alacak olursak bu ülkelerin gençlerini seksüel gelişim konusunda hazırlamakta daha başarılı olduklarını anlarız.



Şekil 1: Dünyada adolesan gebeliklerin total gebeliklere oranları (2).

Ülkemizdeki adolesan gebelik oranları ile ilgili çok fazla araştırma olmamasına rağmen 1998 Türkiye nüfus ve sağlık araştırması sonuçlarına göre, 15-19 yaş arası gebelik oranı %7.8'dir (3). Ancak bu araştırmada adolesan gebeliklerin riskleri açısından herhangi bir veri bulunmamaktadır. Biz yapmış olduğumuz bu çalışmada adolesan gebeliklerin oranı, adolesan gebeliklerde preterm eylem insidansı ve sezaryenle doğum oranlarını araştırdık.

MATERYAL ve METOD

SSK Ankara Doğumevinde ocak-aralık 2001 yılında gerçekleşen 24098 adet doğum kaydı incelenmiştir. Doğumlar 1 yaş altı ve 19 yaş üstü olarak ikiye ayrılarak, her iki grup arasındaki sezaryen oranları ve müdahaleli doğumlar arasındaki istatistiksel fark incelenmiştir. Doğan bebekler haftalarına göre ayrılarak, her iki grupta preterm doğum oranları ve bebeklerin ortalama ağırlıkları değerlendirilmiştir.

Doğum ağırlığı, haftaları ve sezaryen oranları arasındaki farklar ki-kare test ile değerlendirilmiş ve fark 0.05'den küçük ise anlamlı olarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR

2001 yılı toplam doğum sayısı 24098'dir. 13-18 yaş arası doğum sayısı 1166, toplam doğumlar içindeki oranı %4.83'tür. Adolesan gebelerin %57.3'ü 18 yaşında iken, %29.8'i 17 yaşında, %11.6'sı 16 yaşındadır.

SSK Ankara Doğumevinde 2001 yılında gerçekleşen 19 yaş altı (1.166) gebeliklerde, doğum haftası ve doğum ağırlığı açısından 19 yaş ve üstü (22.932) gebeliklere göre istatistiksel bir fark saptanmamıştır. İki grup arasındaki istatistiksel olarak anlamlı farkı olan tek değer sezaryen oranlarıdır (%12 ve %23.56). 19 yaş altı gebeliklerde sezaryen oranı anlamlı olarak 19 yaş üstü gebeliklere göre daha az bulunmuştur ($p < 0.05$).

1166 adolesan gebeliğin sadece 15 tanesi 13-15 yaş arasındaki gebeliklerde görülmüştür ve sadece 144 adolesan gebeliğin paritesi bir veya birden fazladır. 19 yaş altı gebeliklerde ortalama fetal doğum ağırlığı 3163gr ve gestasyonel hafta 38.4 hafta olarak bulunmuştur ve 19 yaş üstü gebeliklerle arasında istatistiksel bir fark bulunmamaktadır.

TARTIŞMA

1970 ve 80'lerdeki bilimsel araştırmalara baktığımızda adolesan gebeliğin preterm doğum, preeklampsi, CPD ve perinatal mortalite ve morbidite açısından risk faktörü olduğu belirtilmekte ve bu gebelikler sosyal bir problem olmakla beraber aynı zamanda medikal problem olarak da görülmektedir. Bu yıllarda yapılan yayınların çoğu "adolesan gebelikler önemli bir toplumsal sağlık sorunudur" kilişesi ile başlamaktadır (4-6). Günümüzde yapılan araştırmalar, 16-19 yaş arası gebeliklerde herhangi bir obstetrik komplikasyon olmadığını göstermekte ve hatta ileri yaş gruplarına göre obstetrik komplikasyonların daha az olduğunu belirtmektedir. 1975-93 yılları arasında yapılan ve toplam 69096 doğumu kapsayan bir araştırmada 16-19 yaşları arasındaki 17359 gebelikte %9.4 sezaryen oranı izlenirken daha yaşlı gebeliklerde bu oran %11.2 olmuştur (7). Şişli Etfal Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde yapılan bir çalışmada adolesan gebelerde obstetrik ve perinatal sonuçlar değerlendirilmiş. 1996-2001 tarihleri arasında doğum yapan 6569 gebe prospektif olarak değerlendirilmiştir. Adolesan gebelik oranı %7.7 olarak saptanmıştır. Adolesan grupta sezaryen oranı %16.1, kontrol grubunda %14.6 saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (8). Bizimde yaklaşık 24000 hastalık serimizde yaptığımız araştırmada adolesan gebeliklerde obstetrik komplikasyonlar ve sezaryen oranlarında da bir artış olmadığı görülmektedir.

Adolesan gebeliklerde doğum ağırlığını ve doğumdaki gebelik haftasını değerlendirecek olursak, adolesan gebelikleri iki ayrı kategoriye ayırmamız gerekir. 15 yaşından ufak gebeliklerde preeklampsi riski (RR 1.33, %95 CI 1.15-1.54), eklampsi riski (RR 3.24, %95 CI 1.7-6.14) ve preterm doğum riski (RR 1.47, %95 CI 1.3-1.61) artmış bulunmaktadır. Ancak bu risk 16-19 yaş arasındaki gebelerde gözlemlenmemektedir (9). 1975-93 yılları arasında yapılan ve toplam 69096 doğumu kapsayan bir araştırmada, 12-15 yaş arasındaki gebeliklerde preterm doğum oranı (%17.3) ileri yaşlara göre (%13.2) daha yüksek bulunmuştur ($p < .001$) (7). Ancak bizim araştırmamızda toplam 24068 doğumu derlendirdiğimizde 15 yaş altı sadece 15 adet gebelik izlenmiş ve bunların arasında preterm doğum ile sonlanan (26 ve 31 hafta) sadece 2 adet gebelik izlenmiştir. Bu bulgular ışığında adolesan gebeliklerin ülkemizde preterm eylem ve düşük doğum ağırlıklı bebek doğumu açısından fazla risk taşımadığını söyleyebiliriz. Bunun nedeni ülkemizdeki adolesan gebeliklerin hemen hemen tamamen evli çiftlerde olması ve bu hastaların hem sosyal güvencesi olması hemde toplum baskısı yaşamadığı için takip olabilmeleri olabilir.

Literatürde obstetrik problem yaşayabilme olasılığı yüksek adolesan gebeler arasında multipar adolesan gebelerde gösterilmektedir. British Medical Journal 2001 tarihli 15-19 ve 20-29 yaş aralığındaki gebelerin ilk ve ikinci doğumlarını karşılaştıran, 110.233 doğumu kapsayan bir araştırmamızın sonucunda ilk doğumlarda sadece acil sezaryene alınma oranları arasında bir fark bulunmuş ve acil sezaryen gereksiniminin 20 yaş üzerindeki gebelerde daha fazla olduğu sonucuna varılmıştır. İkinci doğumların karşılaştırılmasında ise hafif ve ciddi prematürasyon riskinin 15-19 yaş arasında daha sık gözlemlendiği (1.6 ve 2.5) ve ölü doğum riskinin 2.6 kat daha fazla olduğu saptanmıştır. Bizim araştırmamızda sadece 144 adolesan gebeliğin paritesinin bir veya birden fazla olduğu izlenmiştir. Bu gebelerde, doğum ağırlığı açısından 20 yaş ve üzeri gebeliklere göre istatistiki olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ancak ölü doğum oranı ve doğumdaki gebelik haftası açısından fark anlamlı bulunmamıştır. Doğum ağırlığındaki bu farkın nedeni kısa süreye sıkıştırılmış gebeliklerle açıklanabilir.

Adolesan gebelikler ülkemizde hem obstetrik açıdan hem de sosyal açıdan sorun teşkil etmemekle beraber, ülkemizde adolesan dönemde istemli düşüğün özellikle evli olmayan gebelere uygulandığı bilinmektedir. Özellikle büyük şehirlerde değişen evlilik öncesi cinsel yaşam hakkındaki düşünceler, adolesan dönemlerde istenmeyen gebelik oranlarının zaman içinde artabileceğini göstermektedir. Bu konu ile ilgili önlemlerin alınmaya başlanması gerekmektedir. Genç nüfusun hem eğitim kurumlarında hem de basın yayın araçları aracılığı ile bilgilendirilmesi doğum kontrol yöntemleri ile ilgili bilgi açığını kapatılabilir. Ancak politik erklerin genç nüfusun bilgilendirilmesi ve doğum kontrol yöntemlerine rahatça ulaşabilmesini engelleyen politikaları halen gelişmiş ülkelerde bile bir sorun oluşturmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Kesim Dönmez M. Adölesanlarda istenmeyen gebelik sorunları. 2. Uluslararası adölesan ve sorunları kongresi. Kapadokya 27-30 Eylül 2001.
2. Zosia K. US and UK are top in teenage pregnancy rates. B M J 2002; 324: 1354.
3. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması. TC Sağlık Bakanlığı, HÜTF. 1998.
4. Battaglia FC, Frazier TM, Hellegers AE. Obstetrics and pediatric complications of juvenile pregnancy. Pediatrics 1963;32:902-10.
5. Lee KS, Corpus M. Teenage pregnancy: Trend and impact on low birth weight and fetal, maternal, and neonatal morbidity in United States. Clin Perinatol 1988;15:929-42.
6. Opper WE, Royston AB. Teenage births: Some social, psychological, and physical sequelae. Am J Public Health 1971;61:751-60.
7. Saeid BA, Patric M, Leroy JD, Leon IM. Birth to teenagers: Trends and obstetric outcomes. Obstet Gynecol 1996;87:668-74.
8. Çanga A. Adölesanlarda kontrasepsiyon. 2. Uluslararası adölesan ve sorunları kongresi. Kapadokya 27-30 Eylül 2001.
9. Andrew JS, Kenneth JL, Lynne S, Nancy JR, Thomas WL, Donald DM. Maternal youth and pregnancy outcomes: Middle school versus high school age groups compared with women beyond the teen years. Am J Obstet Gynecol 1993;171:184-7.

MAKAT PREZENTASYONDA FETAL BÜYÜMENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Fetal Growth in Breech Presentation

Dr.Gamze S. ÇAĞLAR , Dr. Baran ÖZATEŞ, Dr. Filiz BECERİKLİ, Dr.Avşar A.FİLİZ

Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ÖZET

Amaç: Makat ve vertex geliş ile doğan bebeklerde doğum ağırlıklarını karşılaştırarak makat geliş ile doğan bebeklerde fetal gelişme geriliği olup olmadığını tespit etmektir.

Materyal-metod: 23-41 gebelik haftaları arasında makat ve vertex geliş ile doğum yapan 848 hastanın kayıtları incelendi. Hasta dosyalarından 372 makat, 476 vertex prezentasyonda doğan bebeğin doğumda gestasyonel yaşı ve doğum kiloları tesbit edildi. Hastalar doğumda gebelik haftalarına göre dokuz gruba ayrılarak her grupta ortalama doğum kiloları tespit edildi ve karşılaştırıldı.

Bulgular: Makat ve vertex geliş ile doğan bebeklerin ortalama doğum ağırlıkları arasında 30. gebelik haftasından önce anlamlı fark yok ($p>0.05$) iken, 30-32. ve 33-34. gebelik haftalarında makat geliş ile doğan bebeklerin ortalama doğum ağırlıkları vertex gelişe göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.05$). 35. gebelik haftasından term kadar ortalama doğum ağırlıkları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Sonuç: 35. gebelik haftasından önce makat prezentasyonun etiolojisinde fetal gelişme geriliği rol oynarken, 35. gebelik haftasından sonra fetal gelişme geriliğinde makat prezentasyonun rolü olduğu düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Makat prezentasyon, fetal gelişme geriliği

ABSTRACT

Objective: To study the growth of breech presenting babies and to clarify the relationship between breech presentation and fetal growth retardation.

Method: Records of 848 deliveries, gestational ages between 23 and 41, in breech ($n=372$) or vertex ($n=476$) presentations were analyzed retrospectively. Gestational ages and birth weights were obtained from birth records. According to gestational age at birth patients were divided into nine groups and mean birth weights were calculated and compared in each group.

Results: No significant difference was found before 30 and after 35 weeks of gestation when infants born in breech and vertex presentations were compared for mean birth weights ($p>0.05$). At 30-32 and 33-34 weeks of gestation neonates born in breech presentation had significantly lower birth weight when compared to vertex newborns ($p<0.05$).

Conclusion: Before 35 weeks of gestation low birth weight causes breech presentation but after 35 weeks breech presentation retards fetal growth.

Key words: Breech presentation, fetal growth retardation.

GİRİŞ:

Makat prezentasyon ile düşük doğum ağırlığı, preterm doğum, gestasyonel yaşına göre küçük yenidoğan ve artmış perinatal mortalite ilişkisi bilinmektedir (1). Makat prezentasyon ile doğumlarda vertex gelişe göre, gestasyonel yaş yaklaşık on gün kısa ve doğum ağırlığı yaklaşık %4.9 düşük bulunmuştur (2). Bu çalışmada amaç makat ve vertex geliş ile doğan bebeklerde doğum ağırlıklarını karşılaştırarak makat geliş ile doğan bebeklerdeki fetal gelişimi tespit etmek ve makat prezentasyon ile fetal gelişme geriliği arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktır.

MATERYAL-METOD:

Hastanemizde 2001-2002 yılları arasında, 23 ile 41. gebelik haftaları arasında makat ($n=372$) ve vertex ($n=476$) prezentasyonda doğan 848 yenidoğanın doğum kayıtları retrospektif incelendi. Medikal ve obstetrik komplikasyonları (plasenta previa, abruptio plasenta, diabetes mellitus, hipertansiyon) olan hastalar; uterin ve fetal anomaliler ve çoğul gebelikler çalışmaya dahil edilmedi. Dosya kayıtlarından prezentasyon (vertex/makat), doğum ağırlıkları ve doğumda gestasyonel yaşlar tesbit edildi. Doğumda gestasyonel yaş son

adetin ilk gününe göre hesaplandı ve bitirilen hafta olarak belirtildi. Doğumda gebelik haftasına göre hastalar dokuz gruba ayrıldı. Her grupta vertex ve makat prezentasyondaki yenidoğanların ortalama doğum kiloları hesaplandı. Her grupta ortalama doğum kiloları istatistiksel olarak karşılaştırıldı. İstatistiksel analizde iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi kullanıldı. $p<0.05$ istatistiksel anlamlı kabul edildi.

BULGULAR:

Gebelik haftalarına ve prezentasyon (makat/vertex) şekillerine göre ortalama doğum ağırlıkları ve standart sapmalar (ort. $kg\pm ss$) Tablo 1'de verildi. Makat ve vertex geliş ile doğan bebeklerin ortalama doğum ağırlıkları arasında 30. gebelik haftasından önce anlamlı fark bulunmadı ($p=0.557$). Makat geliş ile doğan bebeklerin ortalama doğum ağırlıkları vertex gelişe göre 30-32. ve 33-34. gebelik haftalarında istatistiksel anlamlı düşük bulundu (sırasıyla $p=0.034$, $p=0.011$). Ancak 35. gebelik haftasından term kadar ortalama doğum ağırlıkları arasında istatistiksel anlamlı fark olmamakla beraber yaklaşık 100 gram fark bulundu (tablo 1).

Tablo 1. Gebelik haftası ve prezentasyonlara göre ortalama doğum kiloları

Gebelik haftası	Makat sayı (%)	Verteks sayı (%)	Makat ort.kg ± ss	Verteks ort.kg ± ss	p
≤29	21(5.6)	28(5.8)	1247±527	1168±413	0.557
30-32	36(9.6)	47(9.8)	1687±405	1889±439	0.034*
33-34	48(12.9)	89(18.6)	2075±384	2276±459	0.011*
35-36	49(13.1)	68(14.2)	2553±527	2650±497	0.314
37	31(8.3)	51(10.7)	2948±387	3063±425	0.221
38	53(14.2)	73(15.3)	3025±557	3097±402	0.401
39	77(20.6)	84(17.6)	3177±391	3267±430	0.168
40	40(10.7)	26(5.4)	3303±509	3216±461	0.485
41	18(4.8)	9(1.9)	3315±470	3215±555	0.628

*=*istatistiksel anlamlı***TARTIŞMA:**

Fetusa, uterusu veya pelvise ait mekanik nedenler makat geliş nedeni olabilirler ancak mekanik nedenler makat doğumların %15'inde tesbit edilmiştir (2). Etiyolojiye yönelik çalışmalarda makat prezentasyonda fetal büyüme de incelenmiş ve doğum ağırlıklarının makat doğumlarda verteks geliş göre daha düşük olduğu görülmüştür (2). Gestasyonel yaşa göre küçük doğum ağırlığına sahip olan yenidoğan oranları da, terme doğru azalmakla beraber, verteks geliş göre yüksek bulunmuştur (1). Gebelik haftalarına göre incelendiğinde makat gelişlerde 20-29. haftalarda gestasyonel yaşına göre küçük bebek oranı %12.5 iken, 40-41. haftalarda %7.5'dir (1).

Orta derecede gelişme geriliğine neden olan faktörlerin makat prezentasyon patogenezinde rol aldığı düşünülmektedir (2). Çalışmamızın sonuçlarına göre ise makat ve verteks geliş ile doğan bebeklerin ortalama doğum ağırlıkları

arasında 30. gebelik haftasından önce fark yoktur ancak 30-34. gebelik haftaları arasında istatistiksel anlamlı fark olması makat prezentasyon etiyojisinde yeri olduğu düşünülen fetal gelişme geriliğini göstermektedir. Roberts ve arkadaşlarının (3) görüşüne göre, makat gelişlerde vertekse göre küçük olan fetusun daha fazla intrauterin pozisyon değiştirmesi ve daha az sefalik prezentasyonda kalması mümkündür. Makat prezentasyon oranı 30. gebelik haftasında %18.7, 34. gebelik haftasında ise %9.4'dür (4). Makat prezentasyonun bu gebelik haftalarında yüksek oranda görülmesi, belirtilen gebelik yaşında makat gelişlerde tespit edilen bu büyüme geriliği ile açıklanabilir.

Gebeliğin 33. haftasında makat prezentasyon da olduğu tespit edilen fetusların %46'sı 35. haftada, %59'u 38. haftada vertekse döner (2). Gebelik süresinin uzaması, makat prezentasyondaki bebeğin büyüyerek sefalik prezentasyona dönüp bu prezentasyonda kalmasına izin verebilir (3). Böylece terme doğru makat geliş oranları düşer. Makat geliş oranı 37-38. haftada %3.7 dir (4).

Luterkort ve arkadaşlarının (5) yapmış olduğu bir çalışmada ortalama doğum kilosu verteks gelişte 3595 gram, makat prezentasyonda ise 3190 gram (%4.9 daha düşük) olarak tespit edilmiş; makat geliş ile doğan bebeklerin ortalama doğum kiloları vertekse istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0.001$). Bu bulguların annenin gebelik öncesi ağırlığı, boyu, yaşı ve paritesi ile ilgisi olmadığı ve doğum kilosunu etkilemediği belirtilmiştir (5). Ayrıca makat geliş ile doğan bebeklerin, verteks ile kıyaslandığında 8.5 gün daha önce doğduğu ve bununla fetal ağırlık farkını etkileyebileceği ancak yine de doğum ağırlıkları arasındaki farkın önemli olduğu belirtilmiştir (5). Bizim çalışmamızda makat ve verteks prezentasyonlar ortalama doğum kiloları açısından karşılaştırıldığında, 35. gebelik haftasından sonra istatistiksel anlamlı fark olmasada, yaklaşık 100 gram fark vardır. Bu sonuç makat prezentasyondaki bebeğin kısıtlı büyüme ortamı içinde olup, makat prezentasyonun fetal gelişimi geri bıraktığı hipotezini (1) desteklemektedir.

Bu konuda yapılmış yeterli çalışma mevcut olmayıp, konunun daha geniş vaka serileri ile incelenmesi ve yeniden değerlendirilmesi uygundur ancak çalışmamızın sonuçlarına göre, 35. gebelik haftasından önce makat prezentasyonda fetal gelişme geriliğinin, 35. gebelik haftasından sonra fetal gelişme geriliğinde makat prezentasyonun rolü olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Zhang J, Schwingl PJ. Breech presentation and fetal growth retardation. *J Reprod Med* 1993;38(3):193-6
2. Luterkort M, Persson PH, Weldner BM. Maternal and fetal factors in breech presentation. *Obstet Gynecol* 1984;64(1):55-59
3. Roberts CL, Algert CS, Peat B, Henderson-Smart D. Small fetal size: a risk factor for breech birth at term. *Int J Gynecol Obstet* 1999;67:1-8.
4. Hickok DE, Gordon DC, Milberg JA, Williams MA, Daling JR. The frequency of breech presentation by gestational age at birth: A large population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:851-2
5. Luterkort M, Polberger S, Weldner BM, Persson PH, Bjerre I. Growth in breech presentation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986;65:157-60.

KLİNİĞİMİZDE 1996-2000 YILLARI ARASINDAKİ SEZARYEN ENDİKASYONLARI VE ORANLARI

Dr. Alparslan Baksu, Dr. Ayhan Kerimoğlu, Dr. Arzu Özkan, Dr. Necmettin Yıldız,
Dr. Sibel Özsoy, Dr. Nimet Göker

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Kliniğimizdeki sezaryen endikasyonlarını ve oranlarını incelemek.

Materyal ve Metod: Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 1 Ocak 1996 - 31 Aralık 2000 tarihleri arasında yapılan sezaryen endikasyonları retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Bu süre içerisinde kliniğimizde toplam 6150 doğum, 1248 sezaryen yapılmıştır. Elektif sezaryen grubunda 492 hasta, acil sezaryen grubunda ise 756 hasta mevcuttur. Elektif grupta en büyük oranı %53 ile eski sezaryen, acil sezaryen grubunda ise %51 ile fetal distres oluşturmaktaydı.

Sonuçlar: Elektif sezaryen grubu içerisinde eski sezaryen, acil sezaryen grubu içerisinde ise fetal distres en büyük grubu oluşturmaktadır. Sezaryen operasyonları, gerek oluşturduğu maliyetin yüksekliği ile, gerekse maternal mortalite ve morbidite oranlarını artırması nedeniyle önem taşımaktadır. Elektif sezaryen grubundaki eski sezaryen oranı dikkate alındığında sezaryen endikasyonlarında daha dikkatli davranılması gerektiği, acil sezaryen endikasyonlarından fetal distresin oranı dikkate alındığında ise gebelere antenatal takip hizmetlerinin yeterince ulaştırılmadığı sonucu çıkarılabilir. Her iki durum konusunda da gösterilecek çabalar ülkemizdeki gerek elektif ve gerekse acil sezaryen oranlarında azalmaya yol açacak ve her yıl giderek artan sezaryenle doğum oranlarında düşüş sağlanabilecektir.

Anahtar Kelimeler: Sezaryen Endikasyonları

ABSTRACT

Objective: To determine the indications for and incidence of cesarean section operations in our clinic.

Materials and Methods: The cesarean sections carried out at Şişli Etfal Training and Research Hospital 1st Obstetrics and Gynecology Clinic between January 1, 1996 and December 31, 2001 were evaluated retrospectively.

Results: During the period studied, total of 6150 births and 1248 cesarean sections were carried out in our clinic. Of the cesarean sections, 492 were elective and 756 were emergency cases. The leading indication in the elective group was previous cesarean section with an incidence of 53% whereas it was fetal distress in the emergency group with an incidence of 51%.

Conclusions: The cesarean section is important due to the increased maternal mortality and morbidity and its high cost. When our results are interpreted carefully, we see that antenatal follow up is not enough and that indications for cesarean section should be made with meticulous attention. When appropriate measures are taken, the incidence of these two leading indications in both elective and emergency cesarean section groups might be successfully decreased.

Key Words: Cesarean Section Indications

GİRİŞ

Son yıllarda antenatal takipteki ilerlemeler, intra-partum izlem yöntemlerindeki gelişmeler ve müdahaleli doğum yöntemlerinin daha az kullanılması sonucu sezaryen ile doğum oranları artmıştır (1). Fakat günümüzde sezaryen endikasyonları ve gerektiğinden fazla uygulandığı konusunda tartışmalar vardır. Pek çok araştırmacı mevcut sezaryen oranlarının gereksiz yere yüksek olduğu görüşündedir (2,3). Bu görüşlere paralel olarak gelişmiş ülkelerde 1990'lı yıllarda sezaryen oranlarını azaltma eğilimi ön plana çıkmıştır (4). Ülkemiz genelinde sezaryen oranı kesin olarak bilinmemekle birlikte, değişik kliniklerden bildirilen oranlar %6.25 ile 25 arasında değişmektedir. Bu kliniklerde ortak olan nokta, sezaryen oranlarının her yıl hızla arttığıdır (5,6).

Biz bu çalışmamızda kliniğimizde sezaryen ile doğum yapan hastaları acil ve elektif olarak iki gruba ayırıp, bu iki gruptaki endikasyonları inceledik.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma retrospektif olarak 1. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne 1 Ocak 1996 ile 31 Aralık 2000 tarihleri arasında başvuran ve sezaryen ile doğum yapan 1248 olgunun yatış dosyaları taranarak yapılmıştır. Hastaların yaşları, gebelik sayıları, gebelik haftaları, sezaryen endikasyonları, bebeğin 1. ve 5. dakika Apgar skorları, doğum kilosu, boyu, baş çevresi ve opere olan hastanın preoperatif ve postoperatif alınan hemoglobin (Hb), hematokrit (Htc) değerleri, hastanede kalış süreleri, hastalarda gelişen minor ve major komplikasyonlar kaydedilmiştir. Hematom, atoni, tromboflebit major komplikasyon; yara yeri enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu, ateş (38°C üzerindeki ve 6 saat ara ile ölçülen iki değerde yüksek bulunması), bebekte küçük kesi minor komplikasyon olarak kabul edildi.

Gebeler elektif sezaryen uygulananlar ve acil sezaryen uygulananlar olarak iki gruba ayrılarak karşılaştırılmıştır. Elektif sezaryen grubuna eski sezaryen, mükerrer sezaryen, primipar makat gelişi, transvers duruş, plasenta previa, fetal

Makrozomi tanısı ile sezaryen yapılan hastalar, acil sezaryen grubuna ise fetal distres, dekolman plasenta, kanamalı plasenta previa, kordon sarkması, ağır preeklampsi, eklampsi, sürmatürasyon, ilerlemeyen travay tanısı ile sezaryen yapılan hastalar alındı.

Çalışmanın istatistiksel analizi için SPSS 10.0 istatistik programı kullanılmış olup gruplar arası karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi uygulanmış ve $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Elektif sezaryen grubunda toplam 492 hasta mevcuttu. Bu grupta en sık endikasyon 261 (%53) hasta ile eski sezaryen idi. Sırasıyla endikasyonlar, 105 hasta primipar makat (%21.3), 75 hasta mükerrer sezaryen (%15.2), 21 hasta transvers duruş (%4.2), 19 hasta fetal makrozomi (%3.8), 12 hasta da plasenta previa (%2.4) şeklinde sıralanmaktaydı.

Acil sezaryen grubunda 756 hasta mevcuttu. Bu grupta endikasyonlar sırasıyla; 388 hasta fetal distres (%51), 171 hasta ağır preeklampsi (%22.6), 110 hasta ilerlemeyen travay (%14.5), 48 hasta dekolman (%6.3), 22 hasta eklampsi (%2.9), 12 hasta kanamalı plasenta previa (%1.6), 5 hasta kordon sarkması (%0.7) şeklinde idi. Her iki grubu birlikte değerlendirdiğimizde toplam sezaryen sayısı içerisindeki endikasyon oranları sırasıyla; fetal distres %31, eski sezaryen %20.9, ağır preeklampsi %13.7, primipar makat gelişi %8.4, ilerlemeyen travay %8.8, mükerrer sezaryen %6, plasenta dekolmanı %3.8, eklampsi %1.8, transvers duruş %1.6, fetal makrozomi %1.5, plasenta previa %1, kanamalı plasenta previa %1, kordon sarkması %0.4 şeklinde idi.

Hastaların yaş ve gebelik haftaları, preoperatif ve postoperatif hemoglobin ve hematokrit değerlerinin acil ve elektif sezaryen grubunda karşılaştırılması Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hastaların elektif ve acil sectio gruplarında yaş, gebelik haftası, preoperatif ve postoperatif hemoglobin ve hematokrit değerleri açısından karşılaştırılması.

	Elektif sectio grubu	Acil sectio grubu	P
Yaş	26.7±5.7	26.8±6.2	0.984
Gebelik Haftası	38.2±2.4	38.0±2.9	0.672
Perop.Hemoglobin (gr/dl)	11.3±1.4	11.4±1.9	0.506
Postop.Hemoglobin (gr/dl)	10.6 ±2,3	10,7±6,1	0,057
Preop. Hematokrit (%)	34,2±4,5	35,5±15,3	0,391
Postop. Hematokrit (%)	32,5±19,0	31,6±15,9	0,057

Çalışmaya alınan hastaların tamamı dikkate alındığında yaş ortalaması 26.7±6.0 idi. Acil sezaryene alınan ve elektif sezaryen uygulanan hastalar karşılaştırıldığında; elektif sezaryen uygulananlarda yaş ortalaması 26.7±5.7 ve acil sezaryen uygulananlarda ise 26.8±6.2 idi. İki grup arasında istatistiksel anlamlı yaş farkı yoktu ($p > 0.05$). Tüm hastalar

dikkate alındığında ortalama gebelik haftası 38.1±2.7, acil grubunda 38.0±2.9, elektif grupta ise 38.2±2.4 idi. İki grup gebelik haftası açısından karşılaştırıldıklarında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Gruplar arasında preoperatif ve postoperatif hemoglobin ve hematokrit değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunamadı ($p > 0.05$).

Elektif ve acil sezaryen uygulanan hastaların fetal ağırlık, boy ve baş çevresi açısından karşılaştırılması Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Elektif ve acil sezaryen olgularının fetal ağırlık açısından karşılaştırılması

	Elektif sectio grubu	Acil sectio grubu	P
Fetal ağırlık(gr.)	3 198.3±613.8	3129.1±780.5	0.926
Boy(cm)	49.0±2.5	49.0±1.7	0.142
Baş çevresi(cm.)	34.9±0.6	34.8±0.5	0.524

Elektif sezaryen uygulananlarda ortalama fetal ağırlık 3198.3±613.8 gr. iken, acil sezaryen uygulananlarda 3129.1±780.5 gr. olup, iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Acil ve elektif sezaryen gruplarındaki yenidoğanların boy ve baş çevresi karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı fark mevcut değildi ($p > 0.05$).

Her iki gruptaki yenidoğanların 1. ve 5. dakika Apgar skorları, major ve minor komplikasyonlar ve hastanede kalış süreleri açısından karşılaştırılması Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3: Elektif ve acil sectio grubundaki hastaların 1., 5. dakika apgar skorları, major ve minor komplikasyonlar ve hastanede kalış süreleri açısından karşılaştırılması.

	Elektif sectio grubu	Acil sectio grubu	P
Fetal ağırlık(gr.)	3198.3±613.8	3129.1±780.5	0.926
Boy(cm)	49.0±2.5	49.0±1.7	0.142
Baş çevresi(cm.)	34.9±0.6	34.8±0.5	0.524

Her iki grubun Apgar skorları karşılaştırıldığında gerek 1. dakika ve gerekse 5. dakika Apgar skorları acil sezaryen uygulananlarda daha düşüktür ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.05$). Elektif cerrahi uygulananlarda toplam 4 majör komplikasyon, acil cerrahi uygulananlarda toplam 9 majör komplikasyon tespit edilmiş olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). Elektif cerrahi uygulananlarda toplam 34 minor komplikasyon, acil cerrahi uygulananlarda toplam 85 minor komplikasyon tespit edilmiş olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). Elektif vakaların hastanede ortalama kalış süreleri 5.2±2.1 gün iken, acil vakaların ortalama kalış süreleri 6.3±3.8 gün olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$).

TARTIŞMA

Obstetride ve cerrahi tekniklerdeki gelişmelere bağlı olarak özellikle 1960'lardan sonra tüm dünyada sezaryen oranlarında hızlı bir artış gözlenmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1960 yılında %5 olan sezaryen oranı 1988 yılında %25'e yükselmiştir (1). Günümüzde sezaryen endikasyonları ve gerektiğinden fazla uygulandığı konusunda yaygın bir tartışma vardır. Pek çok araştırmacı mevcut sezaryen oranlarının gereksiz yere yüksek olduğu görüşündedir (2,3). Nitekim gelişmiş ülkelerde 1970'lerde gözlenen hızlı artış, 1980'lerde yavaşlamış ve 1990'larda sezaryen oranlarını aşağıya çekme eğilimi ön plana çıkmıştır (4). Kliniğimizde 1996-2001 yılları arasında yaptırılan toplam doğum sayısı 6150, yapılan sezaryen sayısı 1248 olup, sezaryen oranı %20.6'dır.

Maternal mortalite, medikal ve obstetrik problemi olmayan sağlıklı gebelerde vaginal doğumda 6/100.000, sezaryen ile doğumda ise 28/100.000 olarak bildirilmiştir (7). Maternal morbidite de sezaryende vaginal doğumdan yüksek olarak bildirilmiştir. Postpartum febril morbidite, derin ven trombozu, kan transfüzyonu, hastanede yatış süresi, organ yaralanmaları, batın içi yapışıklıklar, infertilite ve kronik pelvik ağrı sezaryen ile doğumda daha siktir(8).

Gelişmiş ülkelerde sezaryen oranları azaltılmaya çalışılırken, ülkemizdeki pek çok merkezde belirgin artış söz konusudur. Artan sezaryen oranları ile perinatal mortalite arasında anlamlı bir ilişki yoktur. Artan oranların makul bir seviyeye düşürülebilmesi ancak genişletilmiş ve yaygınlaştırılmış otokontrol sistemi ile mümkün olacaktır(9-13).

Çalışmaya alınan hastaların tamamı dikkate alındığında yaş ortalaması 26.7±6.0 idi. Acil sezaryene alınan ve elektif sezaryen uygulanan hastalar karşılaştırıldığında; elektif sezaryen uygulananlarda yaş ortalaması 26.7±5.7 ve acil sezaryen uygulananlarda ise 26.8±6.2 idi. Conway ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında sezaryende anne yaş ortalamasını 28.5±6.6 bildirirken, Lieberman ve arkadaşları 29.0±5.3 olarak bildirmişlerdir (14,15).

Çalışmamızda gebelik haftası tüm hastalar dikkate alındığında 38.1±2.7, acil grubunda 38.0±2.9, elektif grubunda ise 38.2±2.4 idi. Conway ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında sezaryen vakalarında gebelik haftası ortalamasını 39.2±1.6 bildirmişlerdir (14).

Çalışmamızdaki hastalar endikasyonlara göre değerlendirildiğinde, elektif sezaryen uygulanan hastalarda majör endikasyon % 53.0 ile eski sezaryen idi. Acil sezaryen grubunda ise endikasyonlar arasında ilk sırayı %41.7 ile fetal distres almaktaydı. Pollard ve arkadaşları 2395 hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında sezaryen oranını %14.4 olarak tespit etmişler ve majör endikasyon olarak da ilk sırada %25.6 ile prezentasyon anomalilerini bulmuşlardır (16). Gregory ve arkadaşları, ilk sırada %40 ile distosi, ikinci sırada ise %21.2 ile mükerrer sezaryeni tespit etmişlerdir (17). Notzon ve arkadaşları toplam 4 ülkede 1980, 1985 ve 1990 yıllarındaki sezaryen oranlarını endikasyonlarına göre inceledikleri çalışmalarında ilk sırada %36 ile mükerrer sezaryeni ve ikinci sırada da %30 ile distosiyi tespit etmişlerdir (18). Olivares ve arkadaşları 6977 gebeyi dahil ettikleri çalışmalarında

sezaryen oranını %22.86 olarak saptamışlar ve majör endikasyonları ise %29.87 ile ilerlemeyen travay, %22.86 mükerrer sezaryen ve %9.61 makat geliş olarak saptamışlardır. Ayrıca 12 yıllık süre içinde sezaryen oranlarında %11'e varan artış olduğunu belirtmişlerdir (19). Bizim vakalarımızda elektif sezaryen uygulananlarda eski seksiyö ve mükerrer sezaryen birlikte değerlendirildiğinde oran %68.2'lere varmaktadır. Bu oran aslında düşündürücüdür. Bu oranın bu kadar yüksek çıkmasının altında 'bir kez sezaryen ile doğuran her zaman sezaryen ile doğum yapar' anlayışı yatmaktadır. Ancak sezaryenin zararsız bir girişim olmadığı ve birçok riski de beraberinde getirdiği dikkate alındığında bu anlayışın gözden geçirilmesi gerektiği aşikardır.

Sezaryen endikasyonları açısından bir başka düşündürücü sonuç fetal distres açısından elde edilen oranlardır. Bizim çalışmamızda acil sezaryen uygulanan hastalarda fetal distres %37.1 ile ilk sırayı almaktadır. Tüm gebeler acil ve elektif sezaryen uygulananlar şeklinde iki gruba ayrılmayıp toplu olarak değerlendirildiğinde dahi fetal distres oranı %22.5 gibi yüksek oranda saptanmakta ve bu oran tüm endikasyonlar içinde mükerrer sezaryenin ardından ikinci sırada yer almaktadır. İncelediğimiz yayınlarda sezaryen uygulamaları acil ve elektif olarak ayrı ayrı gruplar şeklinde incelenmemiş olmasına rağmen, fetal distres açısından elde edilen sonuçlar bizimki ile karşılaştırıldığında oldukça düşük düzeydedir (16-18). Burada en önemli nedenin hastalarımızın düşük sosyoekonomik ve kültürel durumları olduğu söylenebilir. Çünkü doğum için başvuran hasta popülasyonumuzun gebeliklerine yeterli özeni gösterememesi, yeterli antenatal bakım ve takip hizmeti alamamasının, fetal distres oranlarımızın yüksek çıkmasına yol açtığını söyleyebiliriz.

Bizim çalışmamızda yenidoğanların ağırlıkları incelendiğinde elektif sezaryen uygulananlarda fetal ağırlık 3198.3±613.8 gr. iken, acil sezaryen uygulananlarda 3129.1±780.5 gr. olup, iki grup karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yenidoğanların kilolarına göre dağılımları hesaplandığında %8.1'inin 4000 gr. ve üzerinde, %17.9'unun 3500-3999 gr. arasında, %47.6'sının 3000-3499 gr. arasında ve %35.4'ünün ise 3000 gr. altında olduğunu tespit ettik. Lieberman'ın yaptığı çalışmada ise 3000 gr. altındaki oran %16.1 tespit edilmiştir (15). Buradaki farklılıkta da temel neden kliniğimize başvuran gebelerin sosyoekonomik düzeylerinin düşük oluşu ve buna paralel olarak beslenme yetersizliği ve antenatal takiplere yeterince özen gösterilmemesi olabilir.

Her iki grubun Apgar skorları karşılaştırıldığında gerek 1. dakika ve gerekse 5. dakika Apgar skorları acil sezaryen uygulananlarda daha düşüktür ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Acil sezaryen endikasyonlarında birinci sırayı fetal distresin aldığı dikkate alındığında bu fark kolaylıkla izah edilebilir. Buradan da anlaşılacağı gibi gebelerin antenatal takiplerinin düzenli yapılması hem acil sezaryen oranlarını azaltacak ve buna paralel olarak ta Apgar skorlarının bu derece düşük olması engellenebilecektir.

Sonuç olarak çalışmamız göstermiştir ki elektif sezaryen uygulanmasında en büyük grubu mükerrer sezaryen, acil sezaryen endikasyonları arasında ise fetal distres oluşturmaktadır. Sezaryen operasyonları, gerek oluşturduğu maliyetin yüksekliği ile hem aileye hem de ülke ekonomisine külfete yolaçmakta ve gerekse de maternal mortalite ve morbidite oranlarını arttırmaktadır. Elektif sezaryen operasyonundaki mükerrer seksiyon oranı dikkate alındığında

hekimleri seksiyon ile ilgili anlayışlarını gözden geçirmeleri, acil sezaryen endikasyonlarından fetal distresin oranı dikkate alındığında ise gebelere antenatal takip hizmetlerinin yeterince ulaştırılmadığı sonucu çıkmaktadır. Her iki durum konusunda da gösterilecek çabalar ülkemizdeki gerek elektif ve gerekse acil sezaryen oranlarında azalmaya yol açacak ve her yıl giderek artan sezaryenle doğum oranlarında düşüş sağlanabilecektir.

KAYNAKLAR

- 1- Queenan JT. The c-section crisis: why we must solve it ourselves. *Contemp Obstet Gynecol* 1988; 31(2): 9-10.
- 2- Gleicher N. Cesarean section rates in the United States: the short term failure of the National Consensus Development Conference in 1980. *JAMA* 1984; 252: 3273-6.
- 3- Quilligan EJ. Cesarean section: modern perspective. Queenan JT, (ed). *Management of high-risk pregnancy*. Oradell, New Jersey: Medical Economics, İkinci baskı 1985; 594-600.
- 4- Notzon FC, Cnattingius S, Bergsjö P, Cole S, Taffel S, Irgens L, Daltveit AK. Cesarean section delivery in the 1980s: International comparison by indication. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 495-504.
- 5- Gül T, Yayla M, Kocabağlı C. Kliniğimizde 1983-1992 yılları arasında yapılan sezaryenlerin analizi. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni* 1993; 25: 236-42.
- 6- Aksu MF, Madazlı R, Öz U, Çepni İ, Ocak V. Cerrahpaşa Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinin 1986-1995 arasındaki sezaryen oranları ve endikasyonlarının dağılımı. *Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dergisi* 1997; 28: 43-7.
- 7- Lilford RJ, Groot VC, Moore PJ, Bingham P. The relative risks of caesarean section (intrapartum and elective) and vaginal delivery: a detailed analysis to exclude the effects of medical disorders and other acute pre-existing physiological disturbances. *Br J Obstet Gynecol* 1990; 97: 883-92.
- 8- Nielson TF, Hökegard KH. Postoperative cesarean section morbidity: A prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 146:911-916.
- 9- Rates of cesarean delivery -- United States, 1991. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1993;42:285-9.
- 10-Eskew PN Jr, Saywell RM Jr, Zollinger TW, Erner BK, Oser TL. Trends in the frequency of cesarean delivery: a 21-year experience, 1970-1990. *J Reprod Med* 1994;39:809-17.
- 11-Taffel SM, Placek PJ, Kosary CL. U.S. cesarean section rates 1990: an update. *Birth* 1992;19:21-2.
- 12-Taffel SM, Placek PJ, Moien M, Kosary CL. 1989 U.S. cesarean section rate steadies VBAC rate rises to nearly one in five. *Birth* 1991;18:73-7.
- 13-Soliman SRH, Burrows RF. Cesarean section: analysis of the experience before and after the National Consensus Conference on Aspects of Cesarean Birth. *Can Med Assoc J* 1993;148:1315-20.
- 14-Conway DL, Langer O. Elective delivery of infants with macrosomia in diabetic women: reduced shoulder dystocia versus increased cesarean deliveries. *Am J Obstet Gynecol* 1998 May;178(5):922-5.
- 15-Lieberman E, Lang JM, Cohen AP, Frigoletto FD Jr, Acker D, Rao R. The association of fetal sex with the rate of cesarean section. *Am J Obstet Gynecol* 1997 Mar;176(3):667-71.
- 16-Pollard JK, Capeless EL. Cesarean deliveries at a university hospital: analysis of rates and indications. *Am J Perinatol* 1997 May;14(5):245-8.
- 17-Gregory KD, Curtin SC, Taffel SM, Notzon FC. Changes in indications for cesarean delivery: United States, 1985 and 1994. *J Public Health* 1998 Sep;88(9):1384-7.
- 18-Olivares Morales AS, Santiago Ramirez JA, Cortes Ramirez P. Incidence and indication for cesarean section at the Central Military Hospital of Mexico. *Ginecol Obstet Mex* 1996 Feb;64:79-84.

TWIN REVERSED ARTERIAL PERFUSION SENDROMU SAPTANAN BİR OLGU SUNUMU

Dr.Serap Yaltı, Dr. Birgül Gürbüz, Dr. Zeynep Asil

Zeynep Kamil Hastanesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Klinikleri

ÖZET

Monokoryonik ikizliğin bir komplikasyonu olan twin reversed arterial perfusion sekansı, hemodinamik olarak pompa ikize bağımlı bir alıcı ikizle karakterizedir. Alıcı ikizde akardiya ve asefali gibi letal anomaliler, pompa ikizde ise yüksek debili kalp yetmezliği görülür. 23 yaşında ilk gebeliği olan hastada 15.gebelik haftasında yapılan ultrasonografide 1.fetüste kardiyomegali ve perikardiyal efüzyon, 2.fetüste asefali, hipoplazik alt ekstremiteler ve anormal görünümüne kalp saptandı. Twin reversed arterial perfusion tanısı konularak prognoz olumsuz olması nedeniyle gebelik termine edildi. Mortalitesi yüksek olan bu durumun erken tanısı günümüz koşullarında mümkün olmakla birlikte, intrauterin fetal cerrahi çok efektif ve yaygın kullanılmadığından; gebeliğin başarılı bir şekilde devamı çoğu kez mümkün olamamaktadır.

ABSTRACT

The twin reversal arterial perfusion sequence is a complication of monochorionic twin pregnancies characterized by the hemodynamic dependence of a recipient twin from a pump twin. The recipient twin exhibits lethal abnormalities including acardia and acephaly, and the pump twin develops high output cardiac failure. A 23 years old woman gravida 1 had sonographic examination at 15 weeks gestation and twin reversed arterial perfusion was diagnosed. The first twin was cardiomegalic and had pericardial effusion, second twin was acephalus, had hypoplastic lower extremities and abnormal cardiac morphology. Since prognosis of the pump twin had been poor pregnancy was terminated. Although, sonographic examination may diagnose this anomaly early; mortality is still high.

GİRİŞ

Tüm doğumların % 1-2 'si çoğul gebeliktir (1). Monozigot ikizler fertilize ovumun bölünmesi ile oluşur ve 250 doğumda bir görülür (2). Hem monozigotik hem de dizigotik ikizlerde, tekil gebeliklere göre daha fazla yapısal anomaliler görülmekle birlikte, duplikasyon anomalileri ve anormal vasküler anastomozlar monokoryonik ikizlere özgüdür. TRAP(Twin reversed Arterial Perfusion)sekansı asimetrik duplikasyonun en sık formu olup, monozigotik ikizlerin %1'inde görülür (1). Alıcı ikiz , hemodinamik olarak, pompa ikize bağlıdır. Alıcı ikizde akardiya ve asefali gibi letal anomaliler, pompa ikizde ise yüksek debili kalp yetmezliği görülür (3).

OLGU

23 yaşında ilk gebeliği olan hastada, 15. gebelik haftasında yapılan ultrasonografik inceleme sırasında ikiz gebelik saptandı. Plasenta arka duvarda, T bulgusu mevcut olup, zar ince olduğundan monokoryonik diamiyotik ikiz gebelik olarak düşünüldü. Amniyotik sıvı normal olarak değerlendirildi. 1.fetüs biyometrik ölçümlere göre 16 haftalıktı. Ense plisi kalınlığı 2,7 mm olarak ölçüldü. Kardiyomegali ve perikardiyal efüzyon mevcut olup, duktus venosus dilate idi. 2.fetüs amorf bir kitle görünümünde olup, fetal baş izlenmiyordu. Femur boyu 13. gebelik haftası ile uyumlu idi. Üst ekstremiteler izlenmiyor, tüm toraks boşluğu multiple kistik yapılarla dolu, anormal görünümüne fetal kalp ve aorta dışındaki organlar seçilemiyordu. 2.fetüse bir ven gittiği,fetüsten bir arter çıktığı ve bu damarlardaki akımın ters olduğu saptandı. Bu olgularla TRAP tanısı konulan hasta izleme alındı. İki hafta sonra tekrarlanan ultrasonografide 1. bebekte baş ödemli, kardiyomegali ve

duktus venosus dilatasyonu varlığı prognoz olumsuz olduğunu gösteriyordu, gebelik termine edildi. 1.bebek 200 gr ağırlığında erkek, 2.bebek cinsiyeti tespit edilemeyen 90 gr ağırlığında, ekstremiteleri hipoplazik ve asefalikti.

TARTIŞMA

Bileşik ikizliğin bir varyantı olan TRAP olgularında bileşiklik koryonik dolaşımdadır (1). Bazı otörler primer defektin kardiyak embriyogenez sırasında oluştuğunu öne sürmekle beraber diğer otörler embriyolar arası anormal vasküler komünikasyonların, hemodinamik olarak dezavantajlı fetusa, diğer bir deyişle alıcı ikize doğru olacak şekilde ters bir akıma yol açtığını, buna sekonder kalp ve diğer organların atrofiye uğradığını düşünmektedir (4,5).

Bizim olgumuzda da alıcı fetüste anormal yapıda ancak aktivitesi saptanan bir kalp varlığı gözlenmiştir. Pompa ikizden arteriyel bağlantılarla oluşan hipoksik akım , alıcı fetüsün normal dokularında resorpsiyona yol açar. Alıcı ikizde perfüzyon kaudalde daha yüksek olduğu için rezorpsiyon alıcı ikizin kranialinde daha belirgindir (2,6). %60-70 Akardiak fetüs asefali olup, tipik olarak iyi gelişmiş bacaklar, ödemli ayak benzeri yapılar, inkomplet pelvis bulunur, çoğu torasik organlar gelişmemiştir (1). Olgumuzda alıcı ikizde baş gelişmemiş, alt ekstremiteler hipoplazik olmakla birlikte gelişmiştir.

Akardiak ikizde %66 oranında tek umblikal arter görülür (7). Doppler incelemesi sırasında; normal umblikal ven ve arter ilişkisinin tersine döndüğü izlenir. Alıcı ikizde umblikal ven kanı uzaklaştırırken, umblikal arter fetusa kan taşır (8).

Bizim olgumuzda da fetüse bir ven gittiği ve fetüsün kaudaline uzanan bir arter çıktığı görüldü. Pompa ikizde kombine dolaşım kardiomegali, konjestif kalp yetmezliği ve hidropsa neden olur (3). Bizim olgumuzda da pompa ikizde kardiomegali, perikardial efüzyon, skalp ödemi ve duktus venosus dilatasyonu izlendi. Duktus venosus dilatasyonu fetüste hipovolemi lehine değerlendirildi.

Akardiak ikizde; asefali, polihidramnios ve kulakların gelişmiş olması, pompa ikizde ise kalp yetmezliği görülmesi kötü obstetrik sonuçlar açısından risk faktörleridir. Yönetiminde elektif terminasyon, gözlem, selektif medikal tedavi,

(indometazin, digital, tokoliz) ve fetal cerrahiler uygulanabilir (7). Cerrahi tedavide 24. hafta ve öncesinde endoskopik lazer koagülasyonu, 24. haftadan sonra ise endoskopik veya sonografik umbilikal kordon ligasyonu tercih edilen yöntemlerdir (9). Bizim olgumuz, pompa ikizde erken dönemde gelişen kalp yetmezliği nedeniyle, prognozun olumsuz olduğu düşünülmüşür.

Değişik klinik presentasyonlar için en uygun yaklaşımlar henüz tanımlanmamış olup, bugün için konservatif yaklaşım en uygun gibi görünmektedir. Yaşayan pompa ikizde uzun vadede gelişimsel veriler henüz bulunmamaktadır (7).

KAYNAKLAR

- 1- Fleischer AC, Manning FA, Jeanty P. Sonography in Obstetrics and Gyneecology. Stamford, Conn : Appleton & Lange;1996
- 2- Wiggleworth JS, Singer DB. Textbook of Fetal and Perinatal Pathology. Cambridge, MA: Blackwell Scientific Publications;1991
- 3- Borrell A, Pesarrodon A, Puerto B. Ultrasound diagnostic features of twin reversed arterial perfusion sequence. Prenat Diag 1990;10:443-8
- 4- Severn CB, Holyoke EA. Human acardiac anomalies. Am J Obstet Gynecol .1973;116:358-65
- 5- Napolitani FD, Schreiber I. The acardiac monster. Am J Obstet Gynecol . 1960;80:582-9
- 6- Benson CB, Doubilet PM. Ultrasound in multiple gestations. Semin Roentgenol 1991;1:50-62
- 7- Hanafy A, Peterson CM. Twin reversed arterial perfusion (TRAP) sequence: Case reports and review of literature. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1997; 37(2):187-91
- 8- Hecher K, Ville Y, Nicolaides Kh. Color Doppler ultrasonography in the identification of communicating vessels in twin-twin transfusion syndrome and acardiac twins J Ultrasound Med. 1995;14:37-40
- 9- Arias F, Sunderji S, Gimpelson R. Treatment of acardiac twinning. Obstet Gynecol 1998; 91: 818-21

PERKUTAN TRANSABDOMİNAL ADNEKSİYAL KİST ASPİRASYONU

Percutaneous Transabdominal Adnexial Cyst Aspiration

Dr. Murat Api, Dr. Pınar Kumru, Dr. Öner Aksu, Dr. Nurettin Aka, Dr. Gültekin Köse

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

ÖZET

Amaç: Perkutan iğne aspirasyonu ile boşaltılan benign görünümdaki adneksiyal kistlerin rekürrens oranını, patoloji sonuçlarını, yöntemin jinekoloji pratiğinde uygulanabilirliğini ve laparaskopiye veya laparotomiye üstün olup olmadığını değerlendirmek

Materyal ve Metod: Haydarpaşa Numune Hastanesine Mayıs 2001 tarihinden sonra başvuran adneksiyal bölgede kistik lezyon tespit edilen (ovaryen, paraovaryen) 12 olgu preoperatif tümör belirteçleri, ultrasonografik Sassonne kriterleri, bimanüel muayene ve Doppler indeksleri ile değerlendirilerek benign karakterdeki vakalar çalışma grubunu, aynı yaş ve klinik özelliklere sahip laparoskopik veya laparotomi ile çıkarılan veya aspire edilen 16 olgu ise kontrol grubunu oluşturdu. Transabdominal ultrasonografi rehberliğinde yapılan aspirasyonlarda alınan mayi patoloji, biokimya ve mikrobiyoloji laboratuvarlarına gönderildi. Laparoskopik aspirasyon olgularında ek işlem olarak kist içi vaporizasyon uygulandı. Yapılan en az 6 aylık takiplerde rekürrens, erken ve geç komplikasyonlar, olguların yapılan işlemden dolayı memnuniyetleri, maliyet hesabı, hastane kalış süreleri kontrol ve çalışma gruplarında karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışma ve kontrol grupları demografik parametreleri yönünden farksız bulundu ($p>0.05$). Perkutan aspire edilen kist olgularında 10 olguya (%83) patolojik olarak sitosantrüfij ile tanı konulabildi. İşlem tüm olgularda başarı ile uygulandı, ancak %50 olguda 6 ay içinde nüks kist saptandı. Laparoskopik aspirasyon olgularında veya açık operasyonlarda 6 aylık takiplerde rekürrens saptanmadı. İşlem süresi ve hastane kalış süresi açısından yöntem laparoskopi ve laparotomiye üstün bulundu ($p<0.05$). İşlem sonrası memnuniyet değerlendirildiğinde yöntemler arasında fark bulunamadı. Maliyet hesabı yapıldığında perkutan yöntem istatistiksel olarak anlamlı derecede ucuz bulundu ($p<0.05$).

Tartışma: Sınırlı sayıda olgu içeren çalışmamızda ultrasonografi rehberliğinde yapılan perkutan adneksiyal kist aspirasyonunun seçilmiş vakalara uygulanabilecek ucuz, çabuk ve daha non-invaziv bir yöntem olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Anahtar kelimeler: Perkutan aspirasyon, ultrasonografi, adneksiyal kist

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to evaluate the efficacy of percutaneous needle aspiration of benign appearing adnexial cysts in terms of recurrence rate, applicability of the procedure into the gynecologic practice and to compare whether its superior to laparotomy or laparoscopy.

Materials and Methods: In the study group, 12 patients with adnexial cystic masses (ovarian or paraovarian) in which tumor markers, ultrasonographic Sassone criteria, bimanual pelvic examinations and Doppler flow velocity indices are thought to be benign, were performed sonography guided percutaneous aspiration and in the control group, 16 patients with similar characteristics were operated by laparotomy or laparoscopy. The aspirated fluid was sent to pathology, biochemistry and microbiology laboratories for further evaluation. During laparoscopy intracystic vaporization was performed. The recurrence rate, early and late complications, the subject's satisfactions by the procedure, economic impacts and hospital stays were compared during at least 6 months of follow up period in the study and control groups.

Results: There was no statistically significant difference found between the study and control group's demographic characteristics ($p>0.05$). Ten of percutaneous aspiration cases could be diagnosed (83%) by cyto-centrifuge histopathologically. The procedure completed successfully in all cases, but 50% of them came with recurrence in 6 months. There was no recurrence in the laparoscopy group during follow up period. The aspiration procedure was shown to be superior than the laparoscopy or laparotomy in terms of duration of the procedure and hospital stay ($p<0.05$). There was no difference among the procedures if patient's satisfaction is taken into account. The aspiration procedure was found to be cheaper than others for economic aspect ($p<0.05$).

Discussion: Our study with limited number of subjects, revealed that ultrasonography guided percutaneous transabdominal adnexial cyst aspiration procedure is found to be cheap, fast and non-invasive and can be applicable for selected cases.

Key Words: Percutaneous aspiration, ultrasonography, adnexial cyst

GİRİŞ

Adneksiyel kistik kitleler medikal tedaviye cevap vermiyorsa ve persiste ediyorsa malignite kriterleri olmasa bile genellikle laparoskopi veya laparotomi ile tedavi yoluna gidilir. Burada tedavi seçeneği hekimin deneyimine, eldeki mevcut imkanlara, hastanın aciliyetine, yaşına, laboratuvar ve ultrasonografi bulgularına göre değişmektedir. Adneksiyel kistik kitleler belirli kriterlere uyduğunda reproduktif çağıdaki kadınlarda konservatif yaklaşım (bekleme ve takip, oral kontroseptif vb.) önerilmektedir. Bu kriterler anekoik, septasız, papiller yapı içermeyen, Doppler indeksleri selim karakterde, tümör belirteçlerinin normal olmasıdır. Bu tedavilerin cevapsız kaldığı hasta grubunda gereksiz cerrahi müdahaleden kaçınmak

için perkutan transabdominal ultrasonografi rehberliğinde yapılacak iğne aspirasyonu gerek semptomlarının ve kistin giderilmesi gerekse tanı açısından alternatif bir yöntem olarak uygulanabilmektedir. Literatürde bu konuda yapılan sınırlı sayıda çalışmada (1-12) yöntemi önerenler olduğu gibi, çeşitli nedenlerle sınırlı kullanımı konusunda uyarılar olgu serileri ve longitudinal çalışmalarda irdelenmiştir. Bizim çalışmamızda amacımız perkutan iğne aspirasyonu ile -boşaltılan benign görünümdaki adneksiyal kistlerin rekürrens oranını, patoloji sonuçlarını, yöntemin jinekoloji pratiğinde uygulanabilirliğini ve laparaskopiye veya laparotomiye üstün olup olmadığını prospektif non-randomize, paralel kontrollü bir çalışma ile değerlendirmektir.

MATERYAL VE METOD

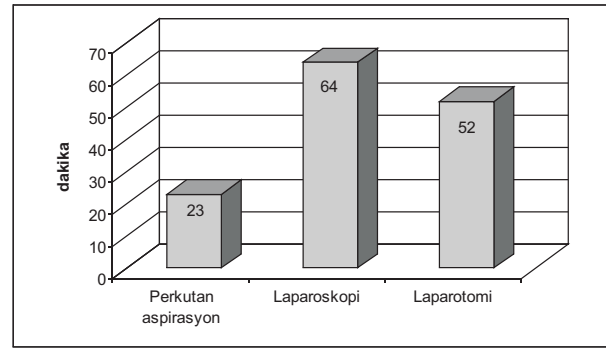
Mayıs 2001 tarihinden sonra kliniğimize başvuran ve adneksial bölgede kistik lezyon tespit edilen (ovaryen, paraovaryen) 12 olgu preoperatif tümör belirteçleri (Ca-125, Ca 19-9, Ca 15-3, CEA, LDH), ultrasonografik Sassone kriterleri, bimanüel muayene ve Doppler indeksleri ile değerlendirilerek selim karakterdeki vakalar çalışma grubunu, aynı yaş ve klinik özelliklere sahip laparoskopik veya laparotomi ile çıkarılan veya aspire edilen 16 olgu ise kontrol grubunu oluşturdu. Tüm olguların demografik parametreleri kaydedilerek çalışma grubundaki olguların demografik parametreleri ile fark istatistiksel fark oluşturacak uç değerlere sahip kontrol grubu olguları çalışmadan çıkarıldı ve toplam 16 olgu non randomize paralel kontrol grubunu oluşturdu. Tüm olgulara işlem ya da operasyon öncesi çalışma hakkında bilgi verildi ve işlemi bilinçli olarak kabul eden olgularda ultrasonografi rehberliğinde perkutan aspirasyon uygulandı. Transabdominal ultrasonografi rehberliğinde yapılan aspirasyonlarda alınan mayi patoloji (sitosantrüfj ile elde edilen hücreler sitolojik olarak değerlendirildi), biyokimya (eksüda-transüda ayrımı yapıldı) ve mikrobiyoloji (kanlı agar besiyerine ekim yapılarak incelendi) laboratuvarlarına gönderildi. Laparoskopik aspirasyon olgularında ek işlem olarak kist içi vaporizasyon uygulandı. Yapılan en az 6 aylık takiplerde rekürrens, erken ve geç komplikasyonlar, olguların yapılan işlemden dolayı memnuniyetleri, maliyet hesabı, hastane kalış süreleri kontrol ve çalışma gruplarında karşılaştırıldı. İşlemden dolayı hasta memnuniyeti VAS (visual analog scale) kullanılarak değerlendirmeye alındı. İstatistiksel olarak paralel gruplar arasında demografik parametrelerin homojenizasyonu non-paired t test ile, çalışma ve kontrol gruplarında nominal verilerin oransal karşılaştırmaları ki-kare testi ile yapıldı. $p < 0,05$ istatistikler için anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

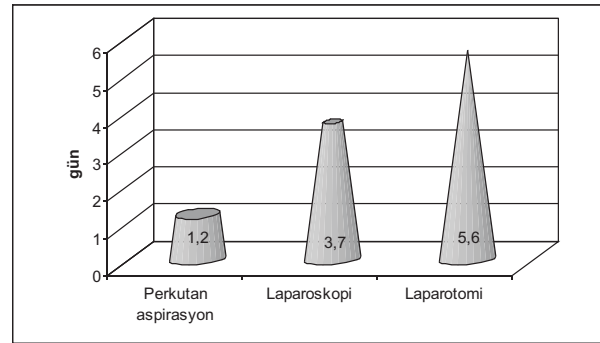
Çalışma ve kontrol grupları demografik parametreler yönünden farksız bulundu (Tablo 1). Perkutan aspire edilen kist olgularında 10 olguya (%83) patolojik olarak sitosantrüfj ile tanı konulabildi. İşlem tüm olgularda başarı ile uygulandı, ancak %50 olguda 6 ay içinde nüks kist saptandı. Laparoskopik aspirasyon olgularında veya açık operasyonlarda 6 aylık takiplerde rekürrens saptanmadı. İşlem süresi (Şekil 1) ve hastane kalış süresi (Şekil 2) açısından perkutan aspirasyon yöntemi laparoskopik ve laparotomiye üstün bulundu. ($p < 0,05$) İşlem sonrası memnuniyet değerlendirildiğinde yöntemler arasında fark bulunamadı. Maliyet hesabı yapıldığında perkutan yöntem istatistiksel olarak anlamlı derecede ucuz bulundu. ($p < 0,05$) (Şekil 3)

Tablo 1: Olguların demografik parametrelerine göre dağılımı (* Vücut kitle indeksi kg/m^2)

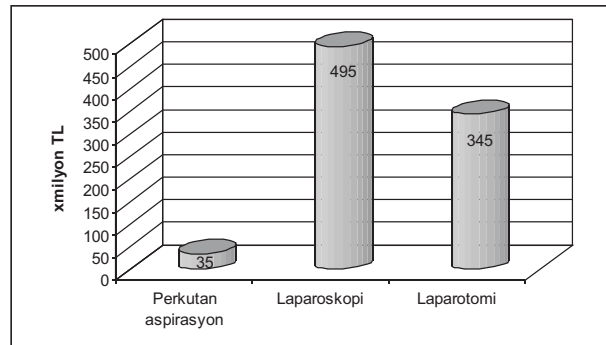
	Çalışma grubu n=12	Kontrol grubu n=16	p
Yaş	29,7±6,9	27,9±7,1	>0,05
BMI*	25,6±4,9	24,9±3,7	>0,05
Gravida	4,1±3,4	4±2,6	>0,05
Parirte	3,12±2,1	3,52±1,9	>0,05
Abortus	0,6±0,3	0,7±0,52	>0,05
Küretaj	0,3±0,1	0,29±0,1 5	>0,05



Şekil 1: Olguların ortalama işlem süresine göre dağılımı



Şekil 2: Olguların ortalama hastane kalış süreleri



Şekil 3: Ortalama işlem hastane maliyeti (x milyon Türk Lirası)

TARTIŞMA

Çalışmamızda perkutan olarak aspire edilen kistlerin tamamı işlem öncesi yapılan tetkiklerinde selim karakterde idi. Aspire edilen mayı patolojik incelemelerinde tüm kistlere patolojik tanı konulamamakla (%17) birlikte yöntem bu açıdan uygulanabilir gözükmektedir. Lauro ve arkadaşlarının 224 olguyu kapsayan çalışmalarında aspire edilen sıvının sitolojik incelemeleri histolojik incelemelerle uyumlu bulunmuştur. Araştırmacılar aspire edilen sıvının karakteristiğinin belirleyicilik gücünü yüksek olarak ifade etmişlerdir (1).

Caspi ve arkadaşları 16-20 haftalar arası gebeliklerde aspire ettikleri 10 olguda yöntemin başarı şansını yüksek olarak bildirmişlerdir (2). Bizim olgularımızın %50 oranında 6. ayda nüksetmesi yöntemin seçilmiş olgulara uygulanabileceğinin bir göstergesi kabul edilmiştir. Yöntemden dolayı memnuniyeti sorgulayan bir çalışma literatürde rastlanmamıştır. Bu açıdan ilk ve tek çalışma olan olgu serimizde yöntem sonrası memnuniyet perkutan olgularda çok yüz güldürücü görünse de 6. ay kontrollerde oluşan nükslerden dolayı toplam memnuniyet karşılaştırıldığında yöntemler arası fark istatistiksel olarak eşitlenmiştir.

Yöntemin kısa süre olumlu etkilerinin yanı sıra malign olgularda up-stage riski ve bu riskin survey üzerine oluşturabileceği olumsuz etki literatürde halen cevaplanmamış bir sorudur.

Ayrıca Garvey ve arkadaşları 38 yaşında bir endometrioma olgusunda yöntem sonrası çok şiddetli adezyonlar tespit ettikleri bir olgu bildirmişlerdir (3). Bizim

olgularımız benign olması yönünden özenle seçilmiş olgular olduğundan kist içi ekojenitenin semi-ekoik görüldüğü endometrioma şüpheli olgular yöntem için uygun görülmemiş ve tüm olgularda aspire edilen sıvı seröz vasıfta bulunmuştur. Yine Coccia ve arkadaşları infertilite merkezinde aspire edilen bir over kisti olgusunda dermoid kist nedeniyle peritoneal kaviteye dökülen iritan kist içeriği sonrası gelişen bir akut abdomen olgusunu yayınlamışlardır (4). Bu durumdan kaçınmak için ultrasonografik değerlendirmenin Sassone kriterlerine dikkatle uyularak yapılması gerek ve yeter koşul olarak görülmektedir. Dordoni ve arkadaşları kist içeriğinin kan veya musin geldiği durumlarda yöntemin değiştirilerek laparotomiye veya laparoskopiyeye geçilmesi gerekliliğini savunmuşlardır (7).

Olgularımızda yüksek rekürrens oranı yöntemin uygulanabilirliğini tehlikeye soksa da kist içeriğinin aspire edilmesi sonrası nüks olasılığının predikte edilmesinde iyi tasarlanmış çalışmalara ihtiyaç vardır. Nitekim neden bazı selim kistlerin nüks etmeyip bazılarının ettiğini açıklayacak fizyopatolojik mekanizmayı izah eden veriler yetersiz kalmakta ve varsayımlara dayanmaktadır. Ancak yürüttüğümüz diğer bir çalışmada kist aspire edildikten sonra içerisine bırakılacak konsantre tetrasiklinin (gebelerde ampisillin) nüks oranları üzerine oluşturabileceği olumlu etkisi hipotezi bu mekanizmaları aydınlatmaya katkıda bulunabilecektir.

Sınırlı sayıda olgu içeren çalışmamızda ultrasonografi rehberliğinde yapılan perkutan adneksial kist aspirasyonunun seçilmiş vakalara uygulanabilecek, maliyeti düşük, çabuk ve daha non-invaziv bir yöntem olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Lauro C, Rotondi M, Ammaturo FP, Guerriero V, Rasile M, Panariello S. Role of echo-guided aspiration of ovarian cysts: Our experience *Minerva Ginecol* 2001;53(1 Suppl 1):55-8.
2. Caspi B, Ben-Arie A, Appelman Z, Or Y, Hagay Z. Aspiration of simple pelvic cysts during pregnancy *Gynecol Obstet Invest* 2000;49(2):102-5.
3. Garvey TS, Kazer RR, Milad MP. Severe pelvic adhesions following attempted ultrasound-guided drainage of bilateral ovarian endometriomas: case report. *Hum Reprod* 1999;14(11):2748-50.
4. Coccia ME, Becattini C, Bracco GL, Scarselli G. Acute abdomen following dermoid cyst rupture during transvaginal ultrasonographically guided retrieval of oocytes. *Hum Reprod* 1996;11(9):1897-9.
5. Pardo J, Kaplan B, Levavi H, Nitke S, Mashiach R, Neri A. Conservative management of postmenopausal pelvic echo-free findings--preliminary results. *Maturitas* 1996;23(3):279-83.
6. Zanetta G, Lissoni A, Dalla Valle C, Trio D, Pittelli M, Rangoni G. Ultrasound-guided aspiration of endometriomas: possible applications and limitations. *Fertil Steril* 1995;64(4):709-13.
7. Dordoni D, Zaglio S, Zucca S, Favalli G. The role of sonographically guided aspiration in the clinical management of ovarian cysts. *J Ultrasound Med* 1993;12(1):27-31
8. Bret PM, Guibaud L, Atri M, Gillett P, Seymour RJ, Senterman MK. Transvaginal US-guided aspiration of ovarian cysts and solid pelvic masses. *Radiology* 1992;185(2):377-80.
9. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, Sattar MA, Awad MM, Amin Y. Transvaginal ultrasonic needle guided aspiration of pelvic inflammatory cystic masses before ovulation induction for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1990 ;53(2):311-4.
10. Caspi B, Borenstein R, Zalel Y, Barash A, Katz Z, Lancet M. Ultrasonically-guided aspiration of clear pelvic cysts *Harefuah* 1990 15;118(2):108-11.
11. Hurwitz A, Yagel S, Zion I, Zakut D, Palti Z, Adoni A. The management of persistent clear pelvic cysts diagnosed by ultrasonography. *Obstet Gynecol* 1988;72(3 Pt 1):320-2.
12. Graham D, Sanders RC. Ultrasound-directed transvaginal aspiration biopsy of pelvic masses. *J Ultrasound Med* 1982;1(7):279-80.

EKTOPIK GEBELİĞİN AYIRICI TANISINDA KREATİNİN KİNAZ, LAKTAT DEHİDROGENAZ VE İZOENZİMLERİNİN ÖNEMİ

Serum creatinine kinase, lactate dehydrogenase levels and their isoenzymes in the differential diagnosis of ectopic pregnancy.

Dr.Ferit Saraçoğlu, Dr. İbrahim Uyar, Dr. İzzet Şahin, Dr. Cihan Öztöpe,

Dr. Bektaş Türkkani, Dr.Ali Güçtekin

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

ÖZET

Amaç: Ektopik gebeliğin ayırıcı tanısında kreatinin kinaz değerleri ile laktat dehidrogenaz (LDH) izoenzim düzeylerinin karşılaştırılması.

Materyal ve Metod: Çalışmaya katılan toplam 100 hasta 5 gruba ayrılmıştır. Grup 1; intrauterin gebeliği olanlar (n=20), Grup 2; tubal gebeliği olanlar (n=20), Grup 3; PID'li hastalar, Grup 4; komplike over kisti olan hastalar (n=20) ve Grup 5; abortus yapan hastalar (n=20). Bütün hastalardan 1., 2. ve 3. gün serum kreatinin kinaz ve laktat dehidrogenaz düzeyleri ölçülmüştür.

Bulgular: Tubal gebeliği olan hastaların bulunduğu Grup 2'de serum total kreatinin kinaz düzeylerinin diğer gruplardan istatistik olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır ancak izoenzimlerinde herhangi bir yükseklik saptanmamıştır. Total serum LDH ve izoenzimlerinin düzeyleri gruplar arasında istatistik olarak anlamlı bir fark göstermemiştir.

Sonuçlar: Çalışmamızın sonucunda serum kreatinin kinazın; β -hCG ve transvajinal USG eşliğinde bir marker olarak tubal gebeliklerde kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler:ektopik gebelik, kreatinine kinaz (CK), laktat dehidrogenaz (LDH)

ABSTRACT

Objective: To compare the predictive value of serum creatinine kinase and lactate dehydrogenase levels and their isoenzymes in the differential diagnosis of ectopic pregnancy.

Materials and Methods: In 5 group of patients, Group I: intrauterine pregnancy (n=20), Group 2: tubal pregnancy (n=20), Group 3: Patients with PID (n=20), Group 4: Patients with a complicated ovarian cyst (n=20) and Group 5: Patients with complete, incomplete or missed abortion (n=20) serum total creatinine kinase and isoenzymes, total LDH and isoenzymes were measured in day 1, 2, and 3 to compare the difference between the groups.

Results: The total creatinine kinase levels but not the isoenzymes was found to be increased significantly in patients with tubal pregnancy that of the other groups. Total LDH and the isoenzymes were not significantly different in the groups and the days.

Conclusions: Serum total creatinine kinase measurements can be used as a diagnostic marker in patients with tubal pregnancy. Especially during the 20 day window period together with the β -HCG levels and transvaginal ultrasonography.

Key Words:ectopic pregnancy, creatinine kinase (CK), lactate dehydrogenase (LDH)

GİRİŞ

Ektopik gebeliğin insidansında son 20 yılda belirgin bir artış olmuştur. Bu artış erken teşhisteki diagnostik testlerdeki kullanımındaki artışa da bağlıdır (1-3). Erken teşhis mortalite ve morbiditede azalma, tedavinin kolaylığı ve sonraki üreme dönemi için çok önemlidir. Erken tanıdaki ilerlemeler mortaliteyi önemli ölçüde azaltmış, medikal tedavi ve fertilitenin korunması için konservatif tedavi imkanları sağlamıştır. Sensitif ve spesifik olarak β -hCG'nin ölçülebilmesi ve transvajinal ultrasonografinin kullanıma girmesiyle teşhiste büyük faydalar sağlanmıştır (3). Yine de β -hCG'nin düşük olduğu dönemde transvajinal ultrasonografiyle ektopik gebeliğin spontan abortus ve normal erken intrauterin gebelikten ayrımı kesin olarak yapılamamaktadır.

Tubal gebelik zigotun tubal epitele penetre olması ve tubanın submukozal tabakası olmadığından dolayı trofoblastların muskuler tabakaya invazyonuyla sonuçlanır. Bu invazyon sonucunda muskuler tabakanın destrüksiyonu nedeniyle maternal dolaşıma muskuler hücre hasarını gösteren

kreatin kinaz (CK) salınmaktadır (4). Yapılan sınırlı sayıda çalışmada ektopik gebelikte CK seviyelerinde belirgin bir artış olduğu tespit edilmiştir (4-6, 8,9). Yine laktik dehidrogenaz (LDH) enzimi de doku hasarında ortaya çıkan indikatör bir enzimdir (10). Sunulan çalışmada ektopik gebelik ve ayırıcı tanısında CK ve LDH'nin kullanılmasının katkısı araştırılmaktadır.

MATERYAL ve METOD

Sunulan çalışma 1998-2000 yılları arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği ve Biyokimya laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya her biri 20 hasta içeren 5 grupta toplam 100 hasta dahil edilmiştir. Bu gruplar ; Grup 1: Normal intrauterin gebelik (kontrol grubu olup 6-11 haftalık normal intrauterin gebelikler kullanılmıştır), Grup 2: Ektopik gebelik, Grup 3: Pelvik inflamatuvar hastalık, Grup 4: Komplike over kisti ve Grup 5: Abortuslar (bu gruba abortus incompletus, kompletus ve missed abortuslar dahil edilmiştir).

Çalışmaya alınan tüm hastalar önceden hazırlanmış hasta değerlendirme formlarıyla takip edilmiştir. Tanı konulmuş kardiyak hastalığı, tiroid sorunu, santral sinir sistemi hastalığı, kas iskelet sistemi hastalığı olanlar, son 6 hafta içerisinde travma veya invaziv işlem geçirmiş hastalar çalışma dışında tutulmuştur. Bütün hastalar ilk görüldüğünde genel fizik muayene, pelvik muayene, rutin laboratuvar testleri, transabdominal ve transvajinal ultrasonografileri yapıldı.

1.gün : Total CK ve izoenzimleri, total LDH ve izoenzimleri, SGOT, SGPT, hemogram, abortus, ektopik gebelik ve normal intrauterin gebeliklerde β -hCG, estradiol ve progesteron, 2.gün: Total CK, total LDH, hemogram, SGOT, SGPT, estradiol, progesteron ve β -hCG, 3.gün: Total CK, total LDH, hemogram, SGOT, SGPT, estradiol, progesteron ve β -hCG bakıldı.

Hastalardan alınan kanlar serumları ayrıldıktan sonra LDH izoenzimleri için Sebia Hydragel Iso-LDh Agarosgel ile, CK izoenzimleri içinse Sebia Hydragel Iso-CK Agarosgel ile elektroferetik olarak bakıldı. Biyokimyasal çalışmalar için SGOT ve SGPT İFCC metoduyla, LDH Lactate Dehydrogenase EC 1.1.1.27, CK Creatine Kinase EC 2.7.3.2 metoduyla Randox kitiyle Olympus AU 800 otoanalizörde bakıldı. β -hCG Elecsys HCG immunoassay kitiyle Elecsys Sistemasi 1010/2010 ile bakıldı. Sonuçlar değerlendirilirken gruplar ve günler arasındaki farkı değerlendirmek için varyans analizi, fark oluşturan günler ve gruplar Duncan testi ile belirlendi.

BULGULAR

Gruplara ait ortalama LDH değerleri Tablo 1 de görülmektedir. 1., 2. ve 3. günlere ait ortalama+standart sapma değerleri sırasıyla 218.93 ± 7.35 , 214.19 ± 7.57 ve 224.33 ± 9.56 olarak bulunmuştur. Total LDH açısından hem gruplar arasında hemde günler arasında istatistiksel olarak bir fark saptanamamıştır ($p > 0.05$).

Tablo 1- Gruplarda saptanan LDH seviyesi ortalamaları

Grup	Hasta sayısı (n)	Ortalama + Standart Sapma
Kontrol grubu	20	240.65 ± 9.51
Ektopik gebelik	20	233.87 ± 11.54
PID	20	206.87 ± 10.04
Komplike over kisti	20	188.00 ± 7.71
Abortuslar	20	226.37 ± 12.36

Gruplara ve günlere ait ortalama CK değerleri Tablo 2 ve 3 de görülmektedir. 1., 2. ve 3.günlere ait ortalama+standart sapma değerleri sırasıyla 101.90 ± 11.78 , 145.90 ± 14.47 ve 216.68 ± 38.37 olarak bulunmuştur. Total CK açısından kontrol

grubu ile sadece ektopik gebelik arasında istatistiksel olarak önemli bir fark tespit edildi ($p < 0.05$). CK izoenzimleri açısından

Kontrol grubu ile diğer gruplar arasında fark tespit edilemedi. Ektopik gebelik tanısı için CK a ait bir eşik (cut off) değeri saptayabilmek için receiver operating characteristic (ROC) eğrisi çizildiğinde eşik değeri 65 olarak bulunmuştur (Tablo 4). Eşik değeri 65 olarak alındığında testin ektopik gebelik olgularını saptamadaki hassasiyeti % 80 , yanlış negatiflik oranı ise % 25 olmaktadır.

LDH izoenzimleri açısından kontrol grubu ile diğer gruplar arasında istatistiksel açıdan önemli bir fark saptanamadı ($p > 0.05$). Tüm gruplarda elde edilen ortalama değerler izoenzimler için önceden saptanmış normal sınırlar içerisinde bulundu.

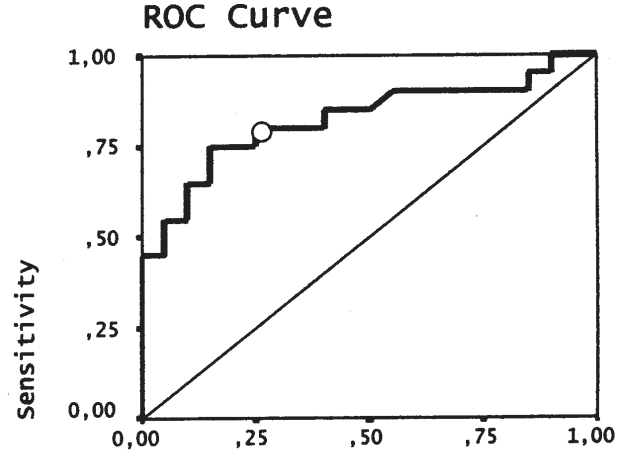
Tablo 2- Gruplarda saptanan CK seviyesi ortalamaları

Grup	Hasta sayısı (n)	Ortalama + Standart Sapma
Kontrol grubu	20	68.37 ± 6.51
Ektopik gebelik	20	421.70 ± 56.37
PID	20	134.24 ± 31.35
Komplike over kisti	20	72.08 ± 7.73
Abortuslar	20	181.81 ± 31.14

Tablo 3- Total CK nın günlere ve gruplara göre ortalamaları

Grup	Gün	Ortalama+Standart Sapma
Kontrol	1	58.38 ± 7.87
	2	70.45 ± 13.71
	3	76.30 ± 13.53
Dış gebelik	1	289.35 ± 79.72
	2	479.40 ± 96.60
	3	496.35 ± 91.62
PID	1	96.50 ± 23.58
	2	135.70 ± 61.89
	3	170.54 ± 74.57
Komplike over kisti	1	83.70 ± 18.54
	2	62.75 ± 8.51
	3	69.80 ± 11.34
Abortuslar	1	165.43 ± 62.24
	2	184.37 ± 67.13
	3	195.64 ± 71.04

Tablo 4- Total CK düzeyinin ektopik gebelikleri saptadığı cut-off noktası değerinin belirlenmesi amacıyla oluşturulan ROC eğrisi.



Tablo 5 Gruplara ait LDH izoenzimlerinin ortalamaları

G	n	LDH ₁ X+SX	LDH ₂ X+SX	LDH ₃ X+SX	LDH ₄ X+SX	LDH ₅ X+SX
1	20	23.67 ±1.20	43.18±0.85	22.76±0.93	5.28±0.38	5.09± 0.30
2	20	29.57 ±3.83	38.14±2.08	19.47± 1.48	5.23± 0.78	8.17±2.10
3	20	29.92 ±4.90	34.12± 1.92	20.47± 2.12	7.18± 0.9	8.32±1.46
4	20	25.99±2.82	40.61± 1.36	20.13± 1.77	6.40±1.06	7.06± 0.89
5	20	33.14±2.83	39.79±1.80	18.44± 1.14	4.23±0.44	4.38± 0.52

TARTIŞMA

Ektopik gebelik erken tanı konulup tedavi edilmediği takdirde mortalite ve morbiditesi yüksektir. Tüm gebeliklerin % 2-3 ü ektopik gebelik, gebeliğe bağlı ölümlerinse yaklaşık % 10 u ektopik gebeliğe bağlıdır (2). Son 30 yılda ektopik gebeliklerin oranı yaklaşık 4 misli artmıştır. Ancak teşhis ve tedavideki gelişmelere bağlı olarak maternal mortalite % 13 ten % 9 a düşmüştür (2). Tanıda yaygın olarak kullanılan β -hCG ve vajinal ultrasonografi de erken dönemde ektopik gebeliği intrauterin gebelik ve komplikasyonlarından ayırmada yetersizdir (3).

Sunulan çalışmada ektopik gebeliği diğer jinekolojik ve obstetrik acil patolojilerden ayıracak ve erken dönemde tanıya yardımcı olabilecek CK ve LDH izoenzimlerinin tanıya olan katkıları incelenmiştir. Sonuçlar değerlendirildiğinde CK'nın izo-enzimlerinde bütün gruplarda fark gözlenmezken, total CK değerleri ektopik gebelik grubunda diğer gruplardan istatistiksel olarak belirgin şekilde farklı bulunmuştur. Bu fark operasyondan önceki değerle operasyondan sonraki 2. ve 3. günlerdeki değerler arasında da belirgindi. Total CK değerlerinin ilk güne oranla daha yüksek olması operasyonda dokuların ve kasların diseksiyonu ile oluşan hücre hasarından

kaynaklanmaktadır.

Bilinmeyen nedenlerle gebeliğin 8-20. haftalarında CK düzeylerinde gebe olmayanlara göre hafif bir düşme olmaktadır . Fakat CK seviyeleriyle gebelik haftası arasında belirgin bir korelasyon bulunmamaktadır (7).

Lavie ve arkadaşları dış gebeliklerle normal intrauterin gebelikleri karşılaştırmış CK'nın yükseldiğini göstermiş ve bunun tanıda bir belirteç olarak kullanılabileceğini yayınlamışlardır (4,5). Yine benzer bir sonuç Saha ve arkadaşlarının da bulunmuştur (6). Chandra ve arkadaşlarının sunulan çalışmaya benzer olarak yapılmış olan çalışmada da CK seviyesi ektopik gebelik grubunda PID, akut apandisit, normal gebelik ve missed abortus vakalarından anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (8).

Duncan ve arkadaşlarının retrospektif çalışmasında normal, ektopik gebelikler komplet ve inkomplet abortuslar karşılaştırıldığında CK seviyelerinin eşik değeri 45 IU/L olarak alındığında dört grupta da benzer olduğu, sensitivitenin %57, spesifitenin %67 olduğu tespit edilmiştir (9). Sunulan çalışmada total CK'nın eşik değeri 65 IU/L olarak alındığında sensitivitesi % 80, yanlış negatiflik oranı ise %25 çıkmıştır.

Lavie ve arkadaşları CK seviyesiyle β hCG ve progesteron arasında bir korelasyon bulamamıştır. Ancak teorik olarak hücre hasarı arttıkça CK seviyelerinde de artma beklenmektedir (4).

Korhonen ve arkadaşları yaptıkları retrospektif vaka kontrollü çalışmalarında ektopik gebelik, spontan abortus ve normal intrauterin gebeliklerde CK ve β hCG değerlerini karşılaştırmıştır. CK ve β -hCG arasında bir korelasyon olmadığını bu nedenle ektopik gebeliğin teşhisinde CK'nın faydalı bir belirteç olmadığı sonucuna varmışlardır (7). Ancak sunulan çalışmada total CK dan farklı olarak CK izoenzimleri tüm gruplarda benzer çıkmıştır. Bu sonuca göre izoenzimler ektopik gebeliğin teşhisinde yararlı bir test olarak görülmemiştir. Sunulan çalışma literatürde CK izoenzimleriyle yapılan ilk çalışmadır. Ancak CK izoenzimlerinin tanıda katkısının olmadığını söyleyebilmek için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Grunberg ve arkadaşları ektopik gebeliklerde normal gebelik, enfeksiyon ve abortuslara oranla LDH değerlerinde anlamlı bir artış saptamıştır (10). Bu sonuca göre LDH'nin erken

dönemde ektopik gebelik tanısına yardımcı olabilecek noninvaziv, basit ve ucuz bir test olabileceğini düşünmüşlerdir. Sunulan çalışmada hem LDH hem de izoenzimlerinin bütün gruplarda ve günlerde istatistiksel olarak farklı olmadığı saptanmıştır.

Sonuç olarak ektopik gebeliğin erken tanısında seri transvajinal ultrasonografi ve serum β -hCG ve progesteron ölçümlerinin yanında total CK da bakılmasının yararlı olacağını düşünmekteyiz. Özellikle transvajinal ultrasonografi ve β -hCG ile kesin tanı konulamayan 20 günlük pencere dönemindeki hastalarda faydalı olabilecektir (11). CK'nın kolay bakılabilmesi, ucuz ve noninvaziv bir test olması, bütün acil kliniklerde bakılabilmesi ve çabuk sonuç vermesi nedeniyle önemlidir. Ektopik gebelik olan tubanın korunabilmesi olasılığı hangi safhada yakalandığı ile yakından ilgilidir. En önemlisi de belki bu hastaların laparotomi ya da laparoskopi gibi invaziv girişimlere gerek kalmadan metotreksat verilerek, medikal tedavi edilebilme şanslarının da olmasıdır (12). Böylece üreme yetenekleri de korunmuş olacaktır.

KAYNAKLAR

- 1-Brenner PF, Ray S, Mishell DR. Ectopic pregnancy: a study of 300 consecutive surgically treated cases. JAMA 1980; 243: 673-6
- 2- Berg CJ, Atrash HK, Koonin LM, Tucker M. Pregnancy related mortality in the United States, 1987-1990. Obstet Gynecol 1996; 88:161-7
- 3-Stoval TG, Ling FW, Carson SA, Buster JE. Nonsurgical diagnosis and treatment of tubal pregnancy. Fertil Steril 1990; 54: 537-48.
- 4- Lavie O, Beller U, Neuman M, Ben-Chetrit A, Gottschalk-Sabag S, Diamant Y. Maternal serum creatine kinase : A possible predictor of tubal pregnancy .Am J Obstet Gynecol 1993;169: 1149-50.
- 5- Seppala M, Purhonen M. The use of HCG and other pregnancy proteins in the diagnosis of ectopic pregnancy. Clin Obstet Gynecol 1987; 30:148-154.
- 6- Saha PK, Gupta I. Evaluation of serum creatinine kinase as a diagnostic marker for tubal pregnancy. Aust NZ Obstet Gynaecol 1999; 39-3: 366-367.
- 7- Korhonen J, Alfthan H, Stenman UH, Ylöstalo P. Failure of creatinine kinase to predict ectopic pregnancy . Fertil Steril 1996; 65: 922-4.
- 8- Chandra L, Jain A. Maternal serum kreatinine kinase as a biochemical marker of tubal pregnancy. Int J Gynaecol Obstet 1995; 49: 21-23.
- 9- Duncan WC, Sweeting VM, Cawood P, Illingworth RJ. Measurement of creatine kinase activity and diagnosis of ectopic pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1995; 102: 233-237.
- 10- Grunberger W. Tubal pregnancy: Lactate dehydrogenase as a differential diagnostic parameter. Zentralbl Gynakol 1987; 109: 358-63.
- 11-Daus K, Mundy D, Graves W, Slade BA. Ectopic pregnancy . What to do during the 20 day window. J Reprod Med 1989; 34:162-6
- 12-Stoval TG, Ling FW, Carson SA, Buster JE. Methotrexate treatment of unruptured ectopic pregnancy. A report of 100 cases .Obstet Gynecol 1991; 77: 749-753.

HİPERİNSULİNEMİK VE HİRSUTİK POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA METFORMİN TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ

The Efficacy of Metformin Therapy on Hyperinsulinemia and Hirsutismus in Women with Polycystic Ovary Syndrome

Dr.M. Metin ALTAY, Dr. R. Sinan KARADENİZ, Dr.Mehmet GÖKÇÜ, Dr.Mesut KAYMAN,
Dr. İsmail DÖLEN, Dr. Ali HABERAL

S.S.K. Ankara Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi, Etlik - ANKARA

ÖZET:

Amaç: On iki haftalık metformin tedavisinin polikistik over sendromlu hiperinsulinemik ve hirsutik hastalarda hormonal ve klinik parametreler üzerindeki etkisini değerlendirmek.

Materyal ve Metod: Polikistik over sendromlu, hirsutik ve açlık hiperinsulinemisi bulunan 16 hastaya günde iki kez 850 mg oral metformin tedavisi 12 hafta süreyle uygulandı. İnsulin, seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG), testosteron (T), dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S), gonadotropinler (FSH, LH), estradiol (E₂), prolaktin (PRL), 17-hidroksiprogesteron (17-OHP), kortizol düzeyleri; hirsutizm ve menstrüel siklus uzunluğu dahil klinik semptomlar tedavi öncesi ve sonrasında karşılaştırılarak değerlendirildi.

Bulgular: Tedavi sonrası açlık insülin, 17-OHP ve hirsutismus skorlarında ve menstrüel siklus süresinde anlamlı azalma, SHBG düzeyinde anlamlı artış saptandı (p<0.05, Wilcoxon signed rank test). Tedavi sonrasında FSH, LH, E₂, PRL, DHEA-S, T, kortizol ve açlık glukoz düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmadı.

Sonuçlar: Metformin tedavisi hiperinsulinizmi azaltıp, SHBG düzeyini artırarak polikistik over sendromundaki hiperandrojenik klinik bulguları düzeltmektedir.

Anahtar Kelimeler: polikistik over sendromu, metformin, hiperinsulinemi, hirsutismus, hiperandrojenizm.

ABSTRACT:

Objective: To evaluate the effects of 12 weeks of metformin therapy on hormonal and clinical indices in polycystic ovary syndrome with hyperinsulinemia and hirsutismus.

Materials and Methods : Sixteen polycystic ovary syndrome patients with fasting hyperinsulinemia and hirsutismus were treated with 850 mg metformin bid, for 12 weeks. Fasting insulin, sex hormone binding globuline (SHBG), testosterone (T), dehydroepiandrosterone sulphate (DHEA-S), gonadotropins (FSH,LH), estradiol (E₂), prolactin (PRL), 17-hydroxyprogesterone (17-OHP), cortisol levels, and clinical findings including hirsutismus and length of menstrual cycle were compared before and after the treatment.

Results: We have detected significant decreases in fasting insulin, 17-OHP levels and hirsutismus scores and significant elevation in SHBG levels after the treatment (p<0.05, Wilcoxon signed rank test). There were no significant change in FSH, LH, E₂, PRL, DHEA-S, T, cortisol, and fasting glucose levels after the treatment.

Conclusions: Metformin therapy improves clinical manifestations of hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome by decreasing insulin levels and increasing SHBG levels.

Key words: polycystic ovary syndrome, metformin, hyperinsulinemia, hirsutismus, hyperandrogenism.

GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PKOS), hiperandrojenizm ve kronik anovulasyon ile karakterize, sık görülen bir üreme endokrinolojisi bozukluğudur ve premenopozal dönemdeki kadınların %5'ini etkilemektedir (1). Hirsutizm, PKOS'lu kadınlarda sık karşılaşılan bir problemdir ve ciddi psikososyal sonuçlara neden olabilir. PKOS'lu adolesanlarda hirsutizmin yaşam kalitesini olumsuz etkilediği bildirilmiştir (2).

PKOS ile insülin direnci ve sekonder hiperinsulineminin birlikteliği uzun zamandır bilinmektedir. İnsülin hem hipofizden LH salınması, hem de LH'nın teka-stromal hücrelerdeki androjen sentezi üzerine etkilerini arttırmada rol oynamaktadır (3). Bu nedenle PKOS'un tedavisinde insülin duyarlaştırıcı ajanların, özellikle metforminin, kullanımı üzerine çok sayıda çalışma yayınlanmıştır (4). Çalışmaların çoğunda biyokimyasal ve reproduktif parametrelerdeki iyileşmeler bildirilmiştir. İnsülin duyarlaştırıcı ajanların hirsutismus üzerine etkilerini bildiren az sayıda çalışma vardır (1,5,6). Biz bu çalışmamızda, metforminin PKOS'lu

hastalardaki biyokimyasal, endokrin parametreler yanında hirsutismus ve menstrüel siklus uzunluğu gibi klinik parametreler üzerine olan etkilerini inceledik.

MATERYAL ve METOD

Hasta Seçimi: Asıl yakınması hirsutismus ve oligomenore-amenore olan PKOS'lu 40 hastada açlık insülin düzeylerine bakıldı. Açlık insülin düzeyi 10 IU/ml olan 22 hasta çalışma kapsamına alındı. Hastalara uygulanacak tedavi hakkında bilgi verilerek rızaları alındı. Hastaların yaşları, medeni hali, hirsutismus süresi, daha önce hirsutismus tedavisi görüp görmedikleri, sistemik hastalıkları ve sürekli kullandıkları bir ilaç olup olmadığı, operasyon geçirip geçirmediği, diğer aile bireylerinde hirsutismus olup olmadığı, sigara ve alkol kullanıp kullanmadıkları, menstrüel düzenleri sorularak kaydedildi. Daha önce hirsutismus nedeniyle hormonal preparatlar kullanan hastaların hiçbiri son 3 ay içinde bu ilaçları kullanmıyordu.

Hastaların boy ve vücut ağırlıkları ölçülerek vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. Hirsutismus değerlendirmesi modifiye Ferriman-Galloway skorlamasına göre yapılarak 8'in üzerindeki skorlar hirsutismus olarak değerlendirildi. Akne 5 derece üzerinden değerlendirildi (0= Akne yok, 1= sadece yüzde birkaç akne, 2= sadece yüzde orta derecede akne, 3= sadece yüzde şiddetli akne, 4= yüzde ve sırtta yaygın akne).

Hastalardan siklusun folliküler fazında kan örneği alınarak tiroid fonksiyon testleri, insulin, SHBG, FSH, LH, E₂, PRL, DHEA-S, total T, 17-OHP düzeyleri, açlık glukoz düzeyi ile karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri bakıldı. Hastaların pelvik ultrasonografileri (USG) yanında üst batın USG'leri de yapılarak surrenal glandları da değerlendirildi.

Geç başlayan adrenal hiperplazi tanısı, hastalarda serum 17-OHP düzeylerinin normal olması ile ekarte edildi (7). Bu değerlendirmelerden sonra çalışmaya katılmayı kabul eden 16 hastaya metformin (Glukofen retard, 850 mg, Biokem İlaç Sanayi, İstanbul-Türkiye) tedavisi başlandı. Metformin ilk iki hafta, ilaç firmasının önerilerine uygun olarak, günde 1 kez 850 mg oral başlandıktan sonra günde 2 kez 850 mg'a çıkılarak 12 hafta süreyle oral olarak uygulandı. Bu süre sonunda 16 hastanın klinik ve laboratuvar bulguları, tedavi öncesi bulgularla karşılaştırıldı.

Tetkikler: FSH, LH, SHBG ve 17-OHP radioimmunoassay (RIA) kit, total T, DHEA-S, E₂, PRL, TSH ve Insulin immunoradiometric assay (IRMA) kitleri kullanılarak ölçüldü. Uygulanan testlerin intraassay ve interassay varyasyon katsayıları %10 idi.

İstatistik Analiz: Sonuçlar ortalama standart deviyasyon olarak belirtildi. İstatistik analiz SPSS 10.0 for Windows paket programı kullanılarak, Wilcoxon signed rank test ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık p<0.05 olarak kabul edildi.

BULGULAR

Tedaviyi tamamlayan 16 hastadan sadece birinde hafif gastrointestinal yakınmalar görüldü (bulantı ve hafif diare) ancak tedaviyi bıraktıracak ölçüde değildi. Hastaların yaş ortalaması 22,56±5,68 (16-38 yaş) idi. Hastaların hirsutismus süreleri 1 ila 10 yıl arasında değişmekte olup ortalama 3,68±2,67 yıldır. Sadece bir hastada (%6,3) sistemik hastalık (hipertansiyon) mevcuttu. Hastaların 8'i (%50) daha önce hirsutismus tedavisi görmüştü, ancak çalışma kapsamına alınan bu hastalar, çalışma başlangıcından 3 ay öncesinde bu tedavileri kesmişlerdi. Yedi hastanın (%43,8) ailesinde hirsutismus öyküsü mevcuttu. Üç hasta daha önce operasyon geçirmişti (İkisi sezaryen seksiyö, biri dermoid kist tanısıyla over kist eksizyonu operasyonları). Hastaların hiçbiri alkol kullanmıyordu, 4'ü sigara kullanıyordu. VKİ ortalaması 25,99±5,81 kg/m² (19,40 - 41,00) idi. Hastaların onunda (%62,5) BMI 25 kg/m², beşinde (%31,2) 25 - 35 kg/m² arası ve birinde (%6,3) 35 kg/m² idi. Hastaların 11'inde (%68,8) akne mevcuttu. Ferriman Galloway skoru ortalama 23,00±7,31 (12 - 39) idi.

Metforminin endokrin ve klinik parametreler üzerine etkileri Tablo 1 de gösterilmiştir.

Metformin tedavisi açlık insulin düzeylerini anlamlı şekilde düşürdü (p=0,008). Total testosteron düzeyinde farklılık saptanmadı, ancak SHBG düzeyinde anlamlı artış (p=0,03) gözlemlendi. 17 OHP düzeyinde anlamlı azalma (p=0,004) kaydedildi. Hirsutismus skorlarında da anlamlı düşme (p=0,003) gözlemlendi. Tedavi sonrası menstrüel siklus süresinde anlamlı kısalma (p=0,017) meydana geldi.

Tablo 1. Metformin tedavisinin endokrin ve klinik parametreler üzerine etkileri.

DEĞİŞKEN	TEDAVİ ÖNCESİ	TEDAVİ SONRASI	P
FSH düzeyi (IU/L)	5,84 ±2,95	6,26 ±1,75	0,79 (NS)
LH düzeyi (IU/L)	12,26 ±9,28	15,23 ±7,21	0,18 (NS)
E ₂ düzeyi (pg/mL)	97,42 ±60,37	99,63 ±57,45	0,27 (NS)
PRL düzeyi (ng/mL)	10,31 ±5,20	10,54 ±5,19	0,25 (NS)
DHEA-S düzeyi (ng/dL)	285,35 ±113,03	296,94 ±104,48	0,91 (NS)
Total testosteron düzeyi (ng/mL)	0,61 ±0,27	0,71 ±0,36	0,51 (NS)
17OHP düzeyi (ng/mL)	4,09 ±3,64	2,34 ±1,34	0,004 (*)
Kortizol düzeyi (nI)	547,19 ±276,94	540,31 ±270,68	0,87 (NS)
SHBG düzeyi (mg/dL)	3,07 ±1,13	3,45 ±1,26	0,03 (*)
Insulin düzeyi (nIU/mL)	14,10 ±6,95	10,46 ±4,32	0,008 (*)
Açlık glukoz düzeyi (mg/dL)	91,81 ±19,09	88,93 ±11,07	0,19 (NS)
LH/FSH oranı	2,54 ±2,35	2,50 ±1,19	0,69 (NS)
Menstrüel siklus uzunluğu (gün)	55,25 ±34,70	47,87 ±24,48	0,017 (*)
Hirsutismus skoru	23,00 ±7,31	19,43 ±6,23	0,003 (*)

NOT: Değerler ortalama standart sapma şeklinde verilmiştir.

(NS) İstatistiksel olarak anlamlı değil

(*) İstatistiksel olarak anlamlı (p<0.05, Wilcoxon Signed Rank Test).

TARTIŞMA

Çalışmamızda metformin tedavisi açlık insülin düzeyinde azalmaya, SHBG düzeyinde artışa, menstrüel siklus uzunluğunda, hirsutismus skorunda ve serum 17OHP düzeyinde anlamlı azalmaya yol açtı. Bu sonuçlar birçok çalışmayla uyumludur (8-11). Açlık insülin düzeyinde azalma ovarian steroidogenezi etkileyerek hiperandrojenizmi düzeltmektedir (7). Açlık insülin düzeyinde azalma ve SHBG düzeyinde artış, hem androjen üretiminde azalmaya hem de serbest testosteron düzeyindeki azalmaya bağlı olarak hiperandrojenemiyi düzeltmektedir. Her ne kadar, çalışmamızda DHEA-S ve total testosteron düzeylerinde anlamlı fark görülmemiş olsa da; androjen sentezinde ara basamak olan 17OHP düzeyindeki anlamlı azalma ve SHBG düzeyindeki anlamlı artışın hiperandrojenemiyi düzelttiğini düşünüyoruz. Hiperinsulinizm ve hiperandrojeneminin düzelmesi hem menstrüel siklusun kısalmasına hem de hirsutismus skorunda iyileşmeye yol açtı.

Menstrüel siklusun kısalması, literatür bilgileri ışığında değerlendirildiğinde, ovülatuar siklusların geri dönmesine bağlıdır (12-14).

Hirsutismus skorundaki iyileşmeden az sayıda çalışmada bahsedilmektedir (1,5,6) Muhtemelen bunun nedeni çoğu çalışmanın kısa süreli yapılmış olmasıdır.

PKOS'un çeşitli klinik görünümünün tedavisi semptomatiktir. Hiperinsulineminin bu semptomların altında yatan nedeni olduğunun veya semptomları arttırdığının anlaşılması ile durum değişti. PKOS'taki hiperinsulinizm sadece hiperandrojenizme bağlı hirsutismus ve akne gibi, anovulasyon ve infertilite gibi kısa dönemdeki sorunlara değil; aynı zamanda uzun dönemde kardiyovasküler sağlık ve tip 2 diabetes prevalansı üzerine etkilere de yol açmaktadır (15,16). PKOS'ta hiperinsulineminin obeziteden bağımsız olarak kardiyovasküler riski arttırdığı bildirilmiştir (15). PKOS'un halihazırdaki standard tedavisi olan oral

kontraseptifler, hiperandrojenemiyi düzeltmesine rağmen, aslında insüline duyarlılığı azaltmakta ve PKOS'lu kadınlardaki glukoz toleransının bozulmasına yol açmaktadır. PKOS genel bir sağlık problemi olarak değerlendirilmeli ve metformin gibi insüline duyarlaştırıcı ajanlar tip 2 diabetesin önlenmesi için düşünülmelidir (17). İnsülin direnci diabetes için bilinen bir risk faktörüdür ve hastalığın patogenezinde erken dönemde ortaya çıkar. Son zamanlarda PKOS bir fertilitate veya bir kozmetik problem olmaktan çok merkezinde insülin direncinin yer aldığı sistemik bir hastalık olarak değerlendirilmektedir. Tedavisinde metformin gibi insülin duyarlaştırıcı ajanların kullanılmasının tip 2 diabetes riskini azaltacağı düşünülmektedir (17).

Oral antihiperlipidemik bir ilaç olan metformin, PKOS'ta üzerinde en çok çalışılan insülin düşürücü ajandır (18). Hepatik glikojenolizi artırarak hepatic glukoz salınımını azaltır ve daha az oranda da periferik glukoz kullanımını artırarak glikemik kontrolü sağlar. Sulfonilüreler veya insülinden farklı olarak, metformin kullanımı serum insülin düzeylerinde artışa yol açmaz. Metformin tedavisi, açlık plazma glukoz ve insülin konsantrasyonlarında azalma ile gösterildiği gibi, insülin duyarlılığını iyileştirir (16-18).

Hepatik veya renal bozukluğu olan, kalp veya solunum yetmezliği bulunan, ciddi infeksiyonu veya alkolizmi olanlarda laktik asidoz riski nedeniyle metformin kullanımı kontrendikedir.

Gastrointestinal yan etkileri diare, iştahsızlık, bulantı, abdominal rahatsızlık ve nadiren ağızda metalik tattır. Bu etkiler doza bağımlıdır ve zamanla tolerans gelişir. Gebelikte kategori B ilaçtır, teratojenik olduğu gösterilmemiştir.

Sonuç olarak metformin, PKOS'lu hastalarda altında yatan hiperinsulinizmi düzelterek hiperandrojenizmi ve bunun klinik sonuçlarını iyileştirmektedir. Tip 2 diabetes ve kardiyovasküler hastalıktan koruyucu etkilerinin değerlendirilebilmesi için uzun süreli randomize prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR:

1. Kelly CJG, Gordon D. The effect of metformin on hirsutism in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2002; 147(2): 217-21.
2. Trent ME, Rich M, Austin SB, Gordon CM. Quality of life in adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156(6): 556-60.
3. Yen SSC. Female testes (sclerocystic ovary). Adashi EY, Rock JA, Rosenwaks Z (Ed), *Reproductive Endocrinology, Surgery, And Technology*, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia-New York 1996, 1117-26.
4. De Sloover Koch Y, Ernst ME. Use of metformin in polycystic ovary syndrome. *Ann Pharmacother* 2001; 35(12): 1644-7.
5. Moghetti P, Castello R, Negri C, Tosi F, Perrone F, Caputo M, Zanolin E, Muggeo M. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(1): 139-46.
6. Pasquali R, Gambineri A, Biscotti D, Vicennati V, Gagliardi L, Colitta D, Fiorini S, Cognigni GE, Filicori M, Morselli-Labate AM. Effect of long-term treatment with metformin added to hypocaloric diet on body composition, fat distribution, and androgen and insulin levels in abdominally obese women with and without the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(8): 2767-74.
7. Koivunen RM, Morin Papunen LC, Ruokonen A, Tapanainen JS, Martikainen HK. Ovarian steroidogenic response to human chorionic gonadotropin in obese women with polycystic ovary syndrome: effect of metformin. *Human Reprod* 2001; 16(12): 2546-51.
8. Kolodziejczyk B, Duleba AJ, Spaczynski R, Pawelczyk L. Metformin therapy decreases hyperandrogenism and hyperinsulinemia in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2000; 73(6): 1149-54.
9. Velasquez EM, Mendoza S, Hamer T, Sosa F, Glueck CJ. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism* 1994; 43: 647-54.
10. Velasquez E, Acosta A, Mendoza SG. Menstrual cyclicality after metformin therapy in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 392-5.
11. Diamanti Kandarakis E, Kouli C, Tsianeteli T, Bergiele A. Therapeutic effects of metformin on insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 269-74.
12. Morin Papunen LC, Koivunen RM, Ruokonen A, Martikainen HK. Metformin therapy improves the menstrual pattern with minimal endocrine and metabolic effects in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1998; 69: 691-6.
13. Kocak M, Caliskan E, Simsir C, Haberal A. Metformin therapy improves ovulatory rates, cervical scores, and pregnancy rates in clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002; 72(1): 101-6.
14. Barbieri RL. Induction of ovulation in infertile women with hyperandrogenism and insulin resistance. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 1412-1418.
15. Mather KJ, Kwan F, Corenblum B. Hyperinsulinemia in polycystic ovary syndrome correlates with increased cardiovascular risk independent of obesity. *Fertil Steril* 2000; 73(1): 150-6.
16. Homburg R. Should patients with polycystic ovarian syndrome be treated with metformin? A note of cautious optimism. *Human Reprod* 2002; 17(4): 853-6.
17. Nestler JE. Should patients with polycystic ovarian syndrome be treated with metformin? An enthusiastic endorsement. *Human Reprod* 2002; 17(8): 1950-3.
18. Seli E, Duleba AJ. Should patients with polycystic ovarian syndrome be treated with metformin? *Human Reprod* 2002; 17(9): 2230-6.

FARKLI HORMON REPLASMAN TEDAVİLERİNİN FSH, LH, ESTRADİOL ve PROLAKTİN SEVİYELERİ ÜZERİNE ETKİLERİ

The effects of various hormone replacement treatments on serum FSH, LH, Estradiol and Prolactine levels

Dr.Cihan Öztöpcü, Dr. Dilek Şimşek, Dr. Fırat Bulut, Dr. Bektaş Türkkani, Dr. Ferit Saraçoğlu
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı menapoz döneminde kullanılan değişik hormon preparatlarının bir yıllık takip sonrasında FSH, LH, E2 ve prolaktin seviyeleri üzerine etkilerini değerlendirmektir.

Materyal ve Metod: Ocak 2000 ve Aralık 2000 tarihleri arasında Ankara Numune Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran toplam 803 hasta çalışmaya dahil edildi. I. grupta yeralan hastalara siklik olarak 28 gün 0,625mg CEE+14 gün MPA verildi. II. grupta yeralan hastalara 28 gün sürekli 0,625mg CEE+2.5mg MPA verildi. III. grupta yeralan hastalara yalnız 0,625mg CEE verildi. IV. grupta yeralan hastalara haftada bir transdermal olarak 3,9mg E2 uygulandı ve V. grupta yeralan hastalara ise 2,5mg Tibolon verildi. Tüm hastalarda HRT'ye başlanılmadan önce bazal FSH, LH, estradiol ve prolaktin düzeyleri ölçüldü. Aynı tetkikler tüm hastalarda tedavinin 1. yılı sonunda tekrar edildi.

Bulgular: Grup I'deki FSH düzeyi, Grup III ve IV'den anlamlı seviyede düşük olduğunu; Grup I'deki prolaktin düzeyinin Grup III, IV ve V'den anlamlı düzeyde yüksek bulunduğunu saptadık. LH seviyesine bakıldığında en büyük azalmayı grup I'de saptamışken grup IV ve V'de de bir artış tespit edilmiştir. Çalışma sonucunda prolaktin seviyesi arasındaki farklılığın FSH ve LH seviyeleri arasındaki farklılıkla doğrusal, lineer korelasyon gösterdiği belirlenmiştir.

Sonuçlar: Yaptığımız bu çalışma sonrasında siklik veya sürekli CEE+MPA kullanımının LH düzeyini belirgin bir biçimde düşürdüğü sonucuna varılmışken transdermal E2 ve Tibolon kullanımının LH düzeyini belirgin olarak arttırdığı gözlenmiştir. Yine prolaktin düzeyi de CEE+MPA kullanımı ile belirgin bir yükselme göstermişken oral ya da transdermal yolla saf E2 veya Tibolon kullanımının prolaktin düzeyini düşürdüğü belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Postmenapoz, HRT, FSH, LH, Estradiol, Prolaktin

ABSTRACT

Objective : The aim of the study is to evaluate the effects of various agents used in menopause, on FSH, LH, estradiol and prolactin levels after one year of follow up.

Materials and Methods : A total of 803 women who were admitted to the Obstetrics and Gynecology Department of Ankara Numune Hospital between January 2000 and December 2000 were enrolled in the study. Group I received 0,625 mg CEE+10 mg MPA for 14 days; group II received 0,625 mg CEE+2,5 mg MPA continuously; group III received only 0,625 mg CEE; group IV received 3,9 mg E2 transdermally and group V received tibolone. The baseline levels of FSH, LH, E2 and prolactin were calculated before HRT and repeated after 1 year of treatment.

Results : We found a difference at FSH levels between group III and IV when we compare it with group I. The prolactin levels of group I were higher than group III, IV and V. We found the highest decrease at LH difference in group I while in group IV and V we found a significant increase. We also found a linear correlation between the difference of prolactin levels with the differences of FSH and LH levels.

Conclusions: From these results we conclude that while the LH levels decreases with cyclic or continuous CEE+MPA; it increases with transdermal E2 and tibolone. We also conclude that the prolactin levels increases with cyclic CEE whereas it decreases with oral or transdermal pure E2 and tibolone.

Key Words : Postmenopause, HRT, FSH, LH, Estradiol, Prolactin

GİRİŞ

Menapozal dönemde bulunan kadınlarda kullanılan hormon preparatlarının gonadotropinler ve östradiol üzerine olan etkilerine ait çalışmalar uzun yıllardır birçok dergide yayınlanmıştır. Ancak HRT'nin postmenapozal dönemde bulunan kadınlarda prolaktin düzeyi üzerine olan etkileri konusunda fazla bir çalışma yapılmamış, yapılanlarda ise farklı sonuçlar elde edilmiştir (1). Prolaktin düzeyi yüksek olan kadınlarda ise menapoz döneminin başlaması ile birlikte prolaktin seviyesi genellikle bir düşüş göstermektedir. Ancak hormon replasman tedavisinin (HRT) post-menapozal dönemdeki kadınlarda prolaktin seviyesi üzerine olan etkileri halen bilinmemektedir ve bu konuda literatürde de büyük bir

boşluk bulunmaktadır (2). Bizim de bu çalışmada amacımız menapoz döneminde kullanılan değişik hormon preparatlarının özellikle prolaktin beraberinde FSH, LH ve östradiol üzerine olan etkilerini araştırmaktır.

MATERYAL VE METOD

Çalışmamıza Ocak 2000 ile Aralık 2000 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinin Menapoz polikliniğine başvuran 803 hasta dahil edilmiştir. Hasta seçiminde; hastaların en az bir yıldır menstruasyon görmemeleri, daha önceden herhangi bir nedenle hormon preparatı almamış olmaları ve hiç bir kronik hastalıklarının bulunmaması dikkate alındı.

Aşırı sigara veya alkol alışkanlığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmediler. Çalışmaya dahil edilen hastalar kullanacakları HRT'ye göre sınıflandırıldılar.

Grup I, siklik olarak 28 gün 0,625 mg konjuge östrojen (CEE) + 14 gün 10 mg medroksiprogesteron asetat (MPA) kullanan toplam 221 hastadan oluşturuldu; Grup II, sürekli olarak 28 gün 0,625 mg CEE + 2.5 mg MPA kullanan toplam 159 hastadan oluşturuldu; Grup III, cerrahi menapozda olan ve sadece 0,625 mg CEE kullanan toplam 295 hastadan oluşturuldu; Grup IV, transdermal olarak haftada bir kez 3,9 mg E2 kullanan toplam 43 hastadan oluşturuldu; Grup V, sürekli 2,5 mg/gün Tibolon kullanan toplam 85 hastadan oluşturuldu.

Bu şekilde gruplandırılan hastalarda tedavilerine başlanılmadan önce serum FSH, LH, prolaktin ve E2 düzeyleri ölçüldü ve birinci yılın sonundaki kontrollerinde aynı tetkikler tekrar edildi. Tetkikler her hastada sabah saat 8:30'da aç karnına yapıldı. Prolaktin için kadınlarda normal serum düzeyi laboratuvarımızda 3,90 29,50 mg/mL olarak belirlendi.

Çalışmamızın sonucunda elde edilen veriler arasındaki farklılıkların istatistiki değerlendirimi SPSS yazılımı kullanılarak "ANOVA" testi kullanılarak yapılmıştır. Gruplar arasındaki anlamlılığın tesbitinde ise "Tukey HSD" testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Tablo 1'de de görüldüğü üzere çalışmamıza dahil edilen hastalarda yaş ve vücut kitle indeksi açısından gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktaydı.

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri

Özellik	Ort.	SD	Min	Max	Anlamlılık
Yaş					p>0,1
Grup I	51,80	6,41	32	64	
Grup II	53,91	5,09	42	65	
Grup III	54,27	6,84	40	72	
Grup IV	52,22	4,71	48	62	
Grup V	55,41	6,57	43	66	
VKİ					p>0,5
Grup I	28,84	3,77	20	39	
Grup II	28,03	3,88	20	35	
Grup III	28,15	4,01	20	38	
Grup IV	27,44	3,47	22	32	
Grup V	28,41	4,68	20	36	

Tablo 2'de ise hastaların bazal FSH, LH, E2 ve prolaktin seviyeleri verilmiştir. Çalışmamızın birinci yılının sonunda tüm hastaların kontrolleri yapılmıştır ve buna ait veriler de Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 2'de verilen çalışmamıza ait verilerin başlangıç değerleri de çalışma grupları arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark göstermemiştir.

Birinci yılın sonunda elde ettiğimiz kontrol verilerine bakıldığında, FSH ve prolaktin düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık bulunmuşken; E2 düzeyi yönünden bir fark bulunmamıştır. Farklı bulunan grupların ayırımı için Tukey HSD testi uygulandığında, serum FSH düzeyi için I. gruptaki değerlerin III. ve IV. gruptaki değerlerden anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır. Benzer bir farklılık prolaktin düzeyinde de saptanmıştır, I. gruptaki değerler III. ve V. gruptaki değerlerden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Gruplar arasında kontrol değerleri açısından serum E2 ve LH değerleri istatistiki olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir.

Tablo 2: Serum FSH, LH, Östradiol ve Prolaktin seviyeleri (başlangıç değerleri)

	Ort.	SD	Min	Max	Anlamlılık
FSH (IU/L)					p>0,5
Grup I	63,82	23,27	34,20	129,70	
Grup II	70,85	30,88	24,00	132,40	
Grup III	69,98	24,96	28,70	137,70	
Grup IV	72,03	35,25	24,30	129,00	
Grup V	60,74	23,53	30,70	110,90	
LH (IU/L)					p>0,1
Grup I	30,68	12,95	11,50	61,20	
Grup II	29,52	12,31	11,60	62,60	
Grup III	28,99	11,68	11,50	72,20	
Grup IV	28,21	10,07	9,80	38,50	
Grup V	22,61	9,44	11,50	40,30	
E2 (pg/mL)					p>0,1
Grup I	18,91	8,94	3,20	34,90	
Grup II	16,22	9,09	3,00	34,50	
Grup III	21,29	11,36	2,30	53,50	
Grup IV	18,00	12,03	3,30	34,20	
Grup V	18,21	9,54	8,00	34,30	
Prolaktin (ng/mL)					p>0,5
Grup I	11,98	8,02	3,80	36,90	
Grup II	12,02	6,48	4,60	37,00	
Grup III	12,09	8,11	2,60	41,00	
Grup IV	10,30	3,72	5,20	16,20	
Grup V	11,22	7,21	2,70	32,00	

Çalışma verilerimizin birinci yıl sonunda elde edilen değerleri ile başlangıç değerleri arasındaki farka bakıldığında FSH ve E2 seviyesinin farkları açısından gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Buna karşılık LH seviyesinde I. grupta elde edilen farklar ile IV. ve V. gruplarda elde edilen farklar arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Benzer şekilde prolaktin seviyesinde de I. grup verileri III.,IV. ve V. grup verilerinden istatistiki olarak anlamlı düzeyde farklılık göstermiştir.

Tablo 3: Serum FSH, LH, Östradiol ve Prolaktin seviyeleri (kontrol değerleri)

	Ort.	SD	Min	Max	Anlamlılık
FSH (IU/L)					p <0,01*
Grup I	36,13	24,07	3,70	105,10	
Grup II	44,52	26,37	3,20	100,00	
Grup III	53,26	34,43	4,30	162,30	
Grup IV	69,79	37,74	31,00	150,40	
Grup V	46,72	25,14	16,10	97,40	
LH (IU/L)					p>0,05
Grup I	20,90	10,68	9,40	46,90	
Grup II	23,07	10,83	10,20	48,20	
Grup III	26,19	11,43	8,60	55,60	
Grup IV	32,06	16,47	16,00	69,40	
Grup V	23,70	10,85	8,20	52,80	
E2 (pg/mL)					p>0,1
Grup I	38,84	28,96	2,26	95,60	
Grup II	29,11	20,31	2,00	87,90	
Grup III	38,64	29,08	4,00	98,90	
Grup IV	24,99	22,90	2,00	78,50	
Grup V	36,34	24,02	10,00	84,50	
Prolaktin (ng/mL)					p<0,001*
Grup I	14,29	7,69	5,10	40,80	
Grup II	12,63	7,57	3,20	30,90	
Grup III	9,82	4,57	2,90	26,80	
Grup IV	7,79	2,63	3,00	11,20	
Grup V	7,98	3,35	2,12	14,50	

Tablo 4: Bazal değerler ile kontrol değerleri arasındaki farklar

	Ort.	SD	Min	Max	Anlamlılık
FSH farkı (IU/L)					p>0,05
Grup I	-27,70	30,34	-98,10	26,10	
Grup II	-26,33	27,72	-91,60	46,99	
Grup III	-16,72	32,18	-94,90	126,80	
Grup IV	-2,24	26,78	-48,40	36,60	
Grup V	-14,02	18,72	-41,40	22,50	
LH (IU/L)					p<0,05*
Grup I	-10,38	13,66	-31,30	15,30	
Grup II	-6,45	12,06	-33,30	13,80	
Grup III	-2,80	12,83	-41,70	20,50	
Grup IV	3,84	16,39	-21,30	33,60	
Grup V	1,09	10,49	-22,20	15,60	
E2 (pg/mL)					p>0,1
Grup I	19,93	29,86	-20,50	84,50	
Grup II	12,89	18,18	-23,60	53,40	
Grup III	17,35	30,94	-24,20	92,00	
Grup IV	6,99	28,32	-21,50	62,00	
Grup V	18,13	23,89	-19,10	74,50	
Prolaktin (ng/mL)					p<0,01*
Grup I	2,31	6,22	-10,90	22,80	
Grup II	0,62	7,37	-20,80	21,60	
Grup III	-2,27	7,70	-31,80	10,30	
Grup IV	-2,51	3,15	-8,60	1,10	
Grup V	-3,24	7,71	-25,00	5,00	

TARTIŞMA

Postmenapozal dönemde bulunan kadınlarda değişik HRT'nin gonadotropinler, E2 ve prolaktin seviyesi üzerindeki etkilerini araştıran buna benzer bir çalışma daha önce literatürde yer almamıştır. Çalışmamız bu yönde yapılan ilk çalışma niteliğini taşımaktadır. Bu nedenle sonuçlarımız karşılaştırılabileceğimiz bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak Touarine ve ark.ları (2) yaptıkları bir çalışmada HRT'nin serum prolaktin düzeyine bir etkisinin olmadığını saptamışlar ve yine Fonseca ve ark.ları (1) da HRT'nin serum prolaktin düzeyi üzerine stimüle edici bir etkisinin bulunduğunu ancak bunun istatistiki olarak anlamlı olmadığını saptamışlardır.

Biz çalışmamız sonucunda, serum FSH düzeyi ele alındığında, tüm HRT alan gruplarda birinci yılın sonunda belirgin bir azalma olduğunu saptadık ve bu azalma miktarı gruplar arasında bir farklılık göstermedi.

Serum LH düzeyinde, siklik ve devamlı olarak CEE +MPA kullanan hastalarda ve sadece CEE kullanan hastalarda birinci yılın sonunda bir azalma saptadık ve bu azalma miktarı siklik CEE + MPA kullanan hastalarda istatistiki olarak anlamlı bulundu (p<0,05). Buna karşılık transdermal E₂ ve tibolon kullanan hastalarda ise serum LH düzeyinde birinci yılın sonunda tam ters etki olarak bir artış saptadık ve bu artış

istatistiki olarak anlamlı bulundu (p<0,05). Bu veriler sonucunda LH düzeyinin baskılanmasında CEE'in E₂ ve tibolondan daha etkin olduğu belirtilebilir.

Serum E₂ değerleri açısından ele alındığında, tüm HRT kullanan hastalarda birinci yılın sonunda artma olduğunu tesbit ettik. Bu artış miktarı transdermal E₂ kullanan hastalarda biraz daha az olmuş gibi görünse de istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktur.

Çalışmamızın asıl hedefi olan HRT'nin prolaktin düzeyi üzerine olan etkisinin sonucunda ise; siklik ve devamlı olarak CEE + MPA kullanan hastalarda bir artış tesbit edilmiştir. Prolaktin seviyesindeki bu artış miktarı iki grup için istatistiki olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Buna karşılık sadece CEE kullanan, transdermal olarak E₂ kullanan ve tibolon kullanan hastalarda ise birinci yılın sonunda prolaktin seviyelerinde belirgin bir azalma elde edilmiştir. Azalan gruplar arasında da istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak tüm 5 grup ele alındığında özellikle siklik CEE + MPA kullanan hastalardaki artış ile sadece CEE kullanan hastalar ile tibolon kullanan hastalardaki azalma arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p<0,01). Bu veriler sonucunda tedavideki progesteron ajanının prolaktin düzeyi üzerine istatistiki olarak anlamlı bir artış etkisi yaptığını söylenebilir.

KAYNAKLAR

1. Fonseca MA., Cruz ML, Loustaunau E, Ochoa R, Hernandez M, Zarate A. Estrogen replacement therapy increases prolactin levels in postmenopausal women. J of N Am Men Soc 1997; 4: 201-5.
2. Touraine P, Deneux C, Bureau PG, Jarvis MP, Kuttenn F. Hormonal replacement therapy in menopausal women with a history of hyperprolactinemia. J Endocrinol Invest 1998; 21: 11, 732-6

İDRAR N-TELOPEPTİD (NTx) DÜZEYİNİN KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞUNU GÖSTERMEDEKİ DEĞERİ

The predictive value of urinary N-Telopeptides (NTx) on bone mineral density

Dr.Cihan Öztopçu, Dr. İbrahim Uyar, Dr. Fırat Bulut, Dr. Bektaş Türkkani, Dr. Ferit Saraçoğlu

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

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı üreme çağında ve postmenapozal dönemde bulunan kadınlarda kemik mineral yoğunluğunun ölçülmesinde idrar N-Telopeptid (NTx) düzeyinin KMD'ye oranla sensitivite ve spesifitesinin belirlenmesidir.

Materyal ve Metod: Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinin Menapoz bölümüne Mayıs 2000 ile Aralık 2000 tarihleri arasında başvuran 351 hasta çalışmaya alındı. Menapoz girmemiş olan hastalar kontrol grubu olarak I. grubu oluşturmuşlardır (n=165). Postmenapozal hastalar ise grup II'ye alınmışlardır (n=186). Hastaların başlangıçta yaş, VKI, FSH, LH ve estradiol düzeylerine bakılmıştır. Hastaların tümünde lumbal ve kalça bölgesinde KMD değerleri ölçülmüş ve idrar NTx düzeyine bakılmıştır. Tüm bu parametreler 1. yılın sonunda tekrar edilmiştir. Grup II'de yer alan postmenapozal hastalara ilk vizitten sonra HRT ve kalsiyum (1000 mg/gün) başlanmıştır.

Bulgular: Çalışmamızın sonucunda postmenapozal dönemdeki hastalarda KMD değerlerinin tamamı belirgin olarak düşük bulunmuş ve bu değerler idrar NTx düzeyi ile belirgin olarak korelasyon göstermiştir. Buna ek olarak HRT ve kalsiyum ile bir yıllık tedaviyi takiben yapılan KMD ölçümleri kemik mineral yoğunluğunun belirgin olarak arttığını ve idrar NTx düzeyinin de belirgin olarak azaldığını ortaya koymuştur (p<0,001).

Sonuçlar: Bir kemik yıkım markeri olan idrar NTx düzeyinin tespiti kemik mineral yoğunluğunun belirlenmesi ve takibinde oldukça ucuz ve kolay bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır

Anahtar Kelimeler : Postmenapoz, Kemik Mineral Yoğunluğu, İdrar N-telopeptidleri, Kemik erime markerleri

ABSTRACT

Objective : To assess the sensitivity and specificity of NTx on bone mineral density by comparing with BMD in reproductive age and in postmenopausal period.

Materials and Methods : A total of 351 women who were admitted to the outpatient clinic of Obstetrics and Gynecology Department of Ankara Numune Education and Research Hospital between May 2000 and December 2000 were enrolled in the study. The patients were grouped as follows; Group I (control group) consists of the patients who were not in menopause (n=165) and Group II consists of postmenopausal patients (n=186). Baseline characteristics including age, BMI, FSH levels, LH levels and estradiol levels were recorded for each subject. Then we measured lumbar spine and femoral neck bone mineral density (BMD) with urinary N-telopeptide excretion at the first visit and at the second visit which was 1 year later. All postmenopausal patients started to use hormone replacement therapy and calcium supplementation (1,000 mg/day) after the first visit.

Results : We found that all values of BMD were significantly lower in postmenopausal group and this finding was significantly correlated with urinary NTx levels. We also found that following 1 year treatment with HRT and calcium supplementation, the BMD values were significantly increased (p<0,001) and urinary NTx levels were significantly decreased (p<0,001).

Conclusions : We conclude that urinary NTx which is a marker of bone resorption can be used easily in clinics to predict future BMD in the diagnosis and follow up of postmenopausal patients.

Key Words : Postmenopause, bone mineral density, urinary N-telopeptides, bone resorption markers

GİRİŞ

Kemik dokusunun organik matriksinin yaklaşık %90'ı tip I kollajenden oluşur. Tip I kollajen ise amino ve karboksil terminallerinden çapraz bağlı olan helikal yapıda bir proteindir ve kemik dokusunun temel yapısı ile sağlamlığını sağlamaktadır (1,2). Telopeptidler, özellikle Tip I kollajenin yapısındaki amino ve karboksil grubu taşıyan uçlarda yer alan, 15-25 aminoasit içeren küçük peptid parçalarıdır (3). Amino uçlarına bağlı olan telopeptidler (N-Telopeptidler NTx), kollajen metabolizması sonucu idrarla atılırlar. NTx kemik dokusu için spesifiktir ve tek tip aminoasit dizilimine sahiptir. NTx osteoklastlardan köken alır ve tip I kollajenin dayanıklı bir yıkım ürünü olarak idrarda bulunur (4-7).

Günümüzde ELISA yöntemiyle üriner NTx düzeyleri duyarlı, özgül ve güvenilir olarak ölçülebilmektedir(6-8). Yüksek üriner NTx düzeyleri artmış kemik yıkımını

gösterir(3,4,5,9). Yöntemin klinikteki bir diğer avantajı da kemik metabolizmasının takibinde kullanılan konvansiyonel yöntemlere göre ucuz, kolay uygulanır ve non-invaziv olmasıdır (8).

Osteoporoz, kemik yıkım-yapım dengesindeki bozulmaya bağlı olarak ortaya çıkan bir klinik tablodur. Yaşlılarda önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Kadınlarda da özellikle menapozun erken dönemlerinde osteoporoz sıklıkla görülür. Postmenapozal osteoporozun patofizyolojisinde kemik yapım eksikliğinden çok yıkım artışına bağlı olarak denge bozulmaktadır (10,11). Osteoporozun tanısında referans yöntem olan kemik mineral dansitometresi (KMD) yanında birçok biyokimyasal belirleyicilerden de yararlanılmaktadır (12). Yeni bir biyokimyasal parametre olarak üriner NTx ölçümünün, osteoporozun tanı ve takibinde önemli klinik yararlar sağlayacağı öngörülebilir (6-8).

Bu çalışmanın da amacı, kemik mineral yoğunluğunun belirlenmesinde, kemik metabolizmasının biyokimyasal bir belirleyicisi olan üriner NTx'in; klasik yöntem olan KMD ile karşılaştırılmasıdır.

MATERYAL ve METOD

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinin Menapoz bölümüne Mayıs 2000 ile Aralık 2000 tarihleri arasında başvuran 351 hasta çalışmaya alındı. Henüz menapoza girmemiş olan hastalar (klinik ve laboratuvar olarak) kontrol grubu olarak I. Grubu oluşturmuşlardır (n=165). Postmenapozal dönemde bulunan hastalar ise çalışma grubu olan II. Grubu oluşturmuşlardır (n=186). Hastaların tamamının öyküleri alınıp, klinik muayeneleri yapıldıktan sonra menapozla ilgili rutin tetkikleri çalışılmıştır. Menapoz grubunda yer alan hastaların tamamı 8 ila 12 ay menstruasyondan kesilmiş ve serum FSH değeri > 20 mIU/ml üzerinde, serum estradiol değeri ise 35 pg/ml altında olacak şekilde seçilmişlerdir. Yine hastaların hiçbirinin kronik bir hastalığı bulunmamakta idi ve daha önceden hormon kullanmamışlardı.

Her iki grupta yer alan hastaların başlangıçta yaş, vücut kütle indexi (VKİ), FSH, LH ve östradiol düzeyleri ölçülmüş; lomber ve kalça bölgelerinin KMD değerleri ile üriner NTx düzeyleri ölçülmüştür. Tüm bu parametreler 1. yılın sonunda tekrar edilmiştir. Grup II'de yer alan hastalara uygun görülen hormon replasman tedavisi ile kalsiyum (1,000 mg/gün) başlanmıştır.

Üriner NTx ölçümü için hastaların tamamından 12 saatlik açlığı takiben sabah ikinci idrar örnekleri alındı ve hemen -20C'de saklandı. Örneklerin hiçbirinde kan kontaminasyonu ve hemoliz yoktu ayrıca örnekler koruyucu da eklenmedi. NTx ölçümleri bir kompetitif inhibisyon yöntemi olan ELISA ile günler arası değişkenliği önlemek için aynı günde bir seferde yapıldı (başlangıç ve kontroller ayrı olmak üzere) (Osteomark - Ostex International, Inc.).

İdrar NTx değerleri bilinen standartlardan oluşturulan bir eğri üzerinden hesaplanır ve kemik kollajen eşdeğerleri (BCE) olarak belirtilir. BCE düzeyleri kemik kollajeninden bakteriyal kollajenaz sindiriminden sonra serbestleşen immünolojik olarak aktif NTx miktarına işaret eder. Ölçüm değerleri, idrar kreatinin analiziyle dilüsyon için düzeltilir ve "nmol/L BCE / mmol/L kreatinin" olarak belirtilir. Ölçümün duyarlılığı 20 nmol/L BCE'dir. Üriner NTx için normal değer aralığı kadınlar için 565 nmol/L BCE/nmol/ kreatinin dir^(6,8).

Hastaların kemik dansitometri ölçümleri ise "Hologic QDR-2000 Supine Lateral X-Ray Bone Dansitometer" kullanılarak DEXA yöntemiyle yapıldı. Ölçüm sonucunda L₁-L₄ vertebralardan ve kalça eklemi bölgesinden elde edilen total dansite değerleri (g/cm²) kullanıldı.

Çalışma sonuçları istatistiksel olarak SPSS yazılımı ile değerlendirildi. İki grup arasındaki verilerin farklarının anlamlılığı karşılaştırılırken "bağımsız gruplar t-test" i kullanıldı. Her iki grupta yer alan hastaların KMD değerleri ile idrar NTx değerleri arasındaki ilişki ise "pearson momentler korelasyon testi" ile değerlendirildi.

BULGULAR

İki grup arasındaki verilerin farklılıkları Tablo 1'de gösterilmiştir. Tablo 2'de her iki grupta yer alan hastaların 1. yıl sonunda elde edilen verileri gösterilmiştir. Tablo 3'de ise iki grupta yer alan hastaların 1. ve 2. verileri arasındaki farklar gösterilmiştir.

Tablo 1'de de görüldüğü üzere I. grupta yer alan hastaların ortalama KMD değerleri ve NTx değerleri II. grupta yer alan hastaların KMD değerlerinden ve NTx değerlerinden belirgin olarak düşüktür (p<0,001). Çalışmamızın asıl amacı olan NTx düzeyinin KMD ile ne oranda korelasyon gösterdiği ise Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Başlangıç verileri

	Grup I (n=165)	Grup II (n=186)	Anlamlılık (2 yönlü)
Yaş	25,22 ± 3,83	50,71 ± 5,57	p < 0,001
VKİ	20,61 ± 2,17	28,86 ± 5,39	p < 0,001
FSH düzeyi	5,46 ± 2,72	69,17 ± 25,92	p < 0,001
LH düzeyi	6,40 ± 3,59	31,25 ± 8,80	p < 0,001
Estradiol düzeyi	116,45 ± 49,01	15,79 ± 7,49	p < 0,001
Total lomber g / cm ²	0,977 ± 0,112	0,767 ± 0,071	p < 0,001
Total lomber T skoru	-0,67 ± 0,97	-1,93 ± 0,84	p < 0,001
Total kalça g / cm ²	0,838 ± 0,053	0,717 ± 0,063	p < 0,001
Total kalça T skoru	-1,12 ± 0,51	-2,16 ± 0,56	p < 0,001
NTx düzeyi	21,70 ± 10,87	53,18 ± 13,35	p < 0,001

Tablo 2'de de görüldüğü gibi birinci yılın sonunda yapılan kontrol testlerinden elde edilen verilerde kalça bölgesine ait KMD değerleri ve T skoru menapoza girmeyen ve menapozda bulunan hastalar arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Buna karşılık lomber bölgeye ait KMD değeri, T skoru ve NTx değerleri arasındaki fark azalmakla birlikte anlamlı olarak devam etmiştir.

Tablo 2: Birinci yıl sonundaki kontrol verileri

	Grup I (n=165)	Grup II (n=186)	Anlamlılık (2 yönlü)
Total lomber g / cm ²	0,979 ± 0,104	0,854 ± 0,110	P < 0,005
Total lomber T skoru	-0,60 ± 0,96	-1,37 ± 0,90	P < 0,05
Total kalça g / cm ²	0,816 ± 0,061	0,767 ± 0,075	P > 0,05
Total kalça T skoru	-1,25 ± 0,60	-1,70 ± 0,69	P > 0,05
NTx düzeyi	22,20 ± 12,52	35,18 ± 5,64	P < 0,001

Tablo 3'de ise ikinci grupta yer alan menapozal hastalara ait KMD verilerinin birinci grupta yer alan kontrol hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artış gösterdiği görülmektedir. Buna karşılık NTx değeri ise yine anlamlı şekilde birinci gruba göre azalma göstermiştir.

Tablo 4'de de görüldüğü üzere her iki grupta da başlangıç KMD değerleri ile NTx düzeyleri arasında ve birinci yılın sonunda elde edilen KMD farkları ile NTx farkları arasında anlamlı düzeyde ilişki mevcuttur.

Tablo 3: Başlangıç ve kontrol verileri arasındaki farklar

	Grup I (n=165)	Grup II (n=186)	Anlamlılık (2 yönlü)
Total lomber g / cm ² farkı	0,027 ± 0,03	0,087 ± 0,061	p < 0,001
Total lomber T skoru farkı	0,07 ± 0,25	0,56 ± 0,32	p < 0,001
Total kalça g / cm ² farkı	0,022 ± 0,033	0,049 ± 0,041	p < 0,001
Total kalça T skoru farkı	-0,13 ± 0,25	0,46 ± 0,34	p < 0,001
NTx düzeyi farkı	0,50 ± 5,76	-18,01 ± 12,54	p < 0,001

Tablo 4: Ntx değerlerinin KMD değerleri ile korelasyonu

Veriler (2 grup ortalaması)	1. NTx Düzeyi	Veriler (2 grup ortalaması)	NTx Farkı
1. Total lomber g/cm ²	-0,763**	Total lomber g / cm ² farkı	-0,616**
1. Total lomber T skoru	-0,680**	Total lomber T skoru farkı	-0,555**
1. Total kalça g/cm ²	-0,849**	Total kalça g / cm ² farkı	-0,722**
1. Total kalça T skoru	-0,834**	Total kalça T skoru farkı	-0,640**

** pearson momentler korelasyonu 0,01 düzeyinde anlamlı (iki yönlü)

TARTIŞMA

Osteoporoz, kemik kütlesindeki azalma, iskelet yapısındaki bozulma ve kırıklara eğilimin artmasıyla karakterize, yaygın bir kemik hastalığıdır. Trabeküler kemik yapısının hakim olduğu bölgelerde, özellikle de torakal ve lomber vertebralarda, kalça ve el bileğinde kırıklarla neden olur. Yaşın artmasıyla ve menapoza girmekle kırık insidansında hızlı bir artış görülür. Bu nedenle osteoporoz yaşlılardaki morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerindedir. Osteoporozun ve yol açtığı komplikasyonların tedavisinin pahalılığı düşünülürse, osteoporozun önlenmesi ve erken tanısı öncelikli amaç olmalıdır(10,12).

Osteoporozun tanısında son 10-15 yılda DEXA yöntemiyle özellikle kalça ve lomber vertebraların kemik kütlesinin ölçümü, kısa ölçüm zamanı, düşük radyasyon dozu ve

yüksek doğruluğuyla yaygın olarak yapılmaktadır(10,12).

Son yıllarda kemik metabolizmasının biyokimyasal belirleyicileri ilgi odağı olmuş ve bu konuda yapılan çalışmalarla da bir çok gelişmeler sağlanmıştır. Özellikle tip I kollajenin metabolizması sonucu idrarla atılan N-telopeptidler ELISA yöntemiyle duyarlı ve özgül olarak ölçülebilmektedir (3,4,5,9).

Schneider ve ark. (1997) osteoporoz tanısında üriner NTx düzeyleriyle KMD değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptamışlardır (5). Rosen ve ark. (1997) ile Chesnut ve ark. (1997) da NTx'in osteoporoz tedavi takibinde kullanılabilirliğini ve KMD ile anlamlı korelasyon gösterdiğini rapor etmişlerdir (6,7). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde üriner NTx/Kre değerleri, KMD değerleriyle karşılaştırıldığında başlangıç lomber KMD değeri ile 0,76 ve kalça KMD değeri ise 0,85 seviyesinde kuvvetli bir korelasyon göstermiştir (p<0,01). Bu veriler sonucunda NTx/Kre oranının kemik rezorpsiyonunun bir göstergesi olarak güvenle kullanılabilirliği görülmektedir. Daha da öteye, KMD ile gösterdiği korelasyon NTx/Kre oranının osteoporozun tanısında da güvenle kullanılabilirliği umudunu vermektedir.

Birçok çalışmada NTx'in osteoporoz tedavisinin etkinliğini göstermede ve hastanın tedaviye yanıtının önceden tahmin edilmesine başarıyla kullanılabilirliği rapor edilmiştir (6-8). Özellikle Chesnut ve ark. (1997), Garnero ve ark. (1994) ile Rosen ve ark. (1997) yayınladıkları çalışmalarda NTx ölçüm değerlerinin tedaviyle KMD değerlerinden çok daha erken dönemde değiştiğini rapor etmişlerdir(6-8). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde 1 yıllık tedavi sonrasında II. grupta yer alan menapozal hastaların KMD değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir artış gösterirken bu artışın idrar NTx düzeylerindeki azalma ile de korele olduğu (lomber bölgede 0,62, kalçada 0,72) saptanmıştır (p<0,01).

Sonuç olarak, üriner NTx atılımının ölçümü kemik metabolizmasının bir yıkım belirleyicisi olarak kullanılabilircek yeni bir biyokimyasal parametredir. Özellikle postmenapozal osteoporoz tedavisinin etkinliğini izlemek açısından KMD ölçümüne göre daha avantajlı olabileceği umudunu vermektedir. Ancak bu kullanıma uygunluğunun çok merkezli ve daha geniş çalışmalarla da desteklenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Kaplan LA, Pesce AJ. Clinical Chemistry: Theory, Analysis and Correlation. Kaplan LA, Pesce AJ (Ed). USA, Mosby-Year Book Inc., üçüncü baskı, 1996.
2. Lehninger AL. Biochemistry: The Molecular Basis of Cell Structure and Function. Lehninger AL (Ed), ikinci baskı, New York, Worth Publishers Inc, 1981.
3. Gertz BJ, Shao P, Hanson DA, Quan H, Harris ST, Genant HK, Chesnut CH. Monitoring bone resorption in early postmenopausal women by an immunoassay for cross-linked collagen peptides in urine. J Bone Min Res 1994; 9(2): 135-41.
4. Hanson DA, Weis MA, Bollen AM, Maslan SL, Singer FR, Eyre DR. A specific immunoassay for monitoring human bone resorption: quantitation of type I collagen cross-linked N-telopeptides in urine. J Bone Min Res 1992; 7(11): 1251-8.
5. Schneider DL, Barrett-Connor EL. Urinary N-Telopeptide levels discriminate normal, osteopenic and osteoporotic bone mineral density. Arch Intern Med 1997; 157: 1241-5.
6. Chesnut CH 3rd, Bell NH, Clark GS, Drinkwater BL, English SC, Johnston CC, ve ark. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: urinary N-Telopeptide of type I collagen monitors therapeutic effect and predicts response of bone mineral density. Am J Med, 1997; 102: 29-37.
7. Rosen CJ, Chesnut CH, Mallinak NJS. The predictive value of biochemical markers of bone turnover for bone mineral density in early postmenopausal women treated with hormone replacement or calcium supplementation. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 1904-10.
8. Garnero P, Shih WJ, Gineyts E, Karpf DB, Delmas PD. Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to Alendronate treatment. J Clin Endocrinol Metab 1994; 79: 1693-1700.
9. Rosen CJ, Pollak RD, Moses AC, Rosenblatt M, Zeind AJ, Clemens JD, Greenspan SL. Specificity of urinary excretion of cross linked N-Telopeptides of type I collagen as a marker of bone turnover. Calcif Tissue Int, 1994; 1: 26-9.
10. Notelovitz M. Osteoporosis: Screening, prevention and management. Fertil and Steril 1993; 59: 707-23.
11. Brenner PF. The menopausal syndrome. Obstet Gynecol 1988; 72(5): S6-S11.
12. Geusens P. Osteoporosis in clinical practice: a practical guide for diagnosis and treatment, birinci baskı, Glasgow, Springer, 1998.

ASEMPTOMATİK POSTMENAPOZAL KADINLARDA ENDOMETRİYAL KALINLIK ve BUNU ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Endometrial thickness and correlated factors in asymptomatic postmenopausal women

Dr. Ferit Saraçoğlu, Dr. Erdoğın Öz, Dr. Cihan Öztöpu, Dr. Bektaş Türkkani

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

ÖZET

Amaç: Yaş, vücut kütle indeksi (VKİ) ve menapozda geçen sürenin endometrial kalınlık üzerine etkisinin araştırılması ve endometrial kalınlık ile endometrial histopatoloji sonuçlarının karşılaştırılması.

Materyal ve Metod : Asemptomatik, postmenapozal 314 kadın çalışmaya dahil edildi. Temel veriler olan yaş, VKİ ve menapozda geçen süreler ilk vizitte kayıt edildi. Bu veriler ile endometrial kalınlık arasındaki korelasyon araştırıldıktan sonra, her hastaya endometrial örneklemeye uygulandı. Histopatolojik sonuçlar 5 gruba ayrıldılar; 0=atrofik endometrium, 1=normal endometrium, 2=basit hiperplazi, 3=endometrial polip, 4=atipik hiperplazi, 5= endometrial adenokarsinoma.

Bulgular: Çalışmamızın sonucunda yaş ($p<0,05$) ve menapozda geçen sürenin ($p<0,01$) istatistiki olarak anlamlı düzeyde endometrial kalınlık ile korele olduğunu tesbit ettik. Bunun yanında VKİ'nin korele olmadığını tesbit ettik. Yine histopatolojik sonuçların da endometrial kalınlık ile istatistiki olarak anlamlı düzeyde korele olduğunu saptadık ($p<0,01$).

Yorum: Sonuç olarak yaş ve menapozda geçen sürenin endometrial kalınlık ile ters yönde korele olduğunu saptadık. Ancak VKİ ile endometrial kalınlık arasında herhangi bir korelasyona rastlamadık. Yine hastalarda herhangi bir semptom olmasa da, endometrial örneklemelerin sonucunda hiperplazi ve hatta endometrial karsinomunun görülebileceğini saptadık. Bunun yanısıra 5mm endometrial kalınlığı eşik değeri olarak ele alındığında polip, hiperplazi ve karsinoma görülme insidansı oldukça azalmaktadır.

Anahtar Kelimeler : Postmenapoz, vücut kütle indeksi, endometrial kalınlık, transvajinal ultrasonografi, endometrial histoloji.

ABSTRACT

Objective : To assess the effects of age, body mass index (BMI), and years since menopause on endometrial thickness. We also investigate the correlation between endometrial thickness and endometrial histopathological findings.

Materials and Methods : A total of 314 asymptomatic postmenopausal women were studied. The baseline characteristics including age, years since menopause and BMI were recorded. The correlation between endometrial thickness and the baseline characteristics were studied. Following this, endometrial sampling was performed. The histopathological results were classified as follows 0=atrophic endometrium; 1=normal endometrium; 2=simple hyperplasia; 3=endometrial polyp; 4=atypical hyperplasia; 5=endometrial adenocarcinoma.

Results : We found that age ($p<0,05$) and years since menopause ($p<0,01$) were significantly correlated with endometrial thickness. Whereas BMI was not correlated. We also found that histopathological results of endometrial samplings were significantly correlated with endometrial thickness ($p<0,01$).

Conclusions : We conclude that age and years since menopause were negatively correlated with endometrial thickness. Whereas we couldn't find any correlation between BMI and endometrial thickness. We also conclude that without any symptoms the endometrial sampling may represent hyperplasias and even endometrial carcinoma but endometrial hyperplasia, polyp and carcinoma are very rare under the endometrial thickness of 5 mm.

Key Words : Postmenopause, body mass index, endometrial thickness, transvaginal ultrasonography, endometrial histology.

GİRİŞ

Postmenapozal kadınlarda endometriuma ait patolojilerin saptanmasında transvajinal ultrasonografinin değeri kanıtlanmıştır (1,2). Uyarılan sikluslarda (3) olduğu kadar uyarılmayan sikluslarda (4) ve amenoreik hastalarda (5) endometrium kalınlığının serum östradiol (E_2) seviyesi ile uyumlu sonuçlar verdiğini ortaya koyan bir çok çalışma mevcuttur. Postmenapozal dönemdeki kadınların dolaşımında bulunan E_2 , adipoz dokuda östronon (E_1) aromatisasyonu sonucunda oluşmaktadır (6). Bu nedenle obezite hali, dolaşımda fazla miktarda E_2 oluşumuna sebebiyet verir ve bu da endometrium kalınlığının artmasına yol açar (7). Ancak literatürde obezitenin derecesi ile endometrial kalınlık arasındaki ilişkiyi gösteren çok az sayıda yayın mevcuttur. Bunun yanısıra halen endometrium kalınlığı 5 mm ve üzerinde olan asemptomatik postmenapozal kadınlarda diagnostik küretajın gerekli olup olmadığı da tartışılmaktadır (8).

Bu çalışmanın amacı; postmenapozal dönemde bulunan

kadınlarda endometrium kalınlığının, yaş, vücut kütle indeksi (VKİ) ve menapozda geçen süre ile ilişkisinin araştırılması ve endometrial örneklerden elde edilen histopatolojik sonuçların endometrial kalınlık ile bir korelasyon gösterip göstermediğinin saptanmasıdır.

MATERYAL ve METOD

Çalışma Ocak 2001 Haziran 2001 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran 314 asemptomatik postmenapozal kadın arasında yapıldı.

Çalışmaya alınma kriterleri; en az 12 aydır adet görmeme, serum FSH düzeyinin 20 IU/L ve üzerinde olması, serum E_2 düzeyinin 30 IU/L ve altında olması; çalışmaya alınmama kriterleri ise; akut veya kronik bir hastalığın mevcudiyeti, over tümörü, postmenapozal hormon replasman tedavisi, alkol ve sigara kullanımı olarak belirlenmiştir.

İlk vizitte tüm kadınların pelvik muayeneleri yapıldı. Temel parametreler olarak yaş, menapozda geçen süre ve vücut kütle indeksi (VKİ) kaydedildi. Bütün hastalarda serum FSH, LH ve E₂ seviyelerine bakıldı. Çalışmaya kriterlere uygun olarak dahil edilen tüm hastalara tarafsız bir radyolog tarafından 5 mHz vajinal prob kullanılarak Sono Ace 4800 HD ultrasonografi cihazı ile vajinal ultrasonografi yapıldı. Endometrial kalınlık; Fleischer ve ark. tarafından tanımlandığı şekilde (4) her iki tabakayı da içerecek şekilde uterusun longitudinal planında en kalın yerinden ölçüldü.

Çalışma Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak, sözlü ve yazılı izin sonrası, tüm kadınlardan endometrial biyopsi alınarak histopatolojik inceleme için patoloji laboratuvarına gönderildi. Biyopsilerin hepsi tarafsız bir patolog tarafından değerlendirildi. Endometrial örneklemeler histopatolojik olarak 6 alt gruba ayrıldı;
0= atrofik endometrium
1= normal endometrium (proliferatif endometrium, östrojen etkisinde endometrium)
2= basit hiperplazi
3= endometrial polip
4= atipik hiperplazi
5= endometrial adenokarsinoma

Endometrial kalınlık ile temel parametreler arasındaki ilişki Spearman rho korelasyon katsayısı ile değerlendirildi. Korelasyon analizi, değişkenler arasındaki ilişkiyi incelemek için kullanıldı.

BULGULAR

Hastaların temel karakteristik özellikleri Tablo 1'de; bu özellikler ile endometrial kalınlık arasındaki korelasyon ise Tablo II'de gösterilmiştir. Menapozda geçen süreye göre endometrial kalınlıktaki değişiklikler Tablo III'de; endometrial kalınlığın eşik değerine (5 mm) göre elde edilen patolojik veriler de Tablo IV'de gösterilmiştir.

Tablo I: Temel Özellikler

Özellikler	Ortalama + S.D	Min. -Maks.
Yaş (yıl)	51,50 ± 5,58	36 – 73
Menapozda geçen süre (yıl)	5,37 ± 5,04	1 – 30
VKİ(kg/m ²)	28,92 ± 4,59	18 – 44
Serum FSH düzeyi (IU/L)	59,22 ± 24,31	21 – 168
Serum E ₂ düzeyi (IU/L)	10,43 ± 5,28	2 – 28
Endometrial kalınlık (mm)	4,07 ± 2,88	1 - 19

n= 314

Çalışmaya dahil edilen 314 hastanın elde edilen endometrium kalınlıklarının dağılımı Şekil I'de verilmiştir.

Endometrium kalınlığı için 5 mm eşik değeri olarak alındığında hastaların 225'i (%71,7) eşik değerinin altında; 89'u (%28,3) ise bu değer üzerinde endometrium kalınlığına sahiptiler. Alınan örneklerden elde edilen histopatolojik sonuçlar ise şu şekilde bulunmuştur; 166 hastada atrofik endometrium (%52,9), 127 hastada normal endometrium (%40,4), 13 hastada basit hiperplazi (%4,1), 6 hastada endometrial polip (%1,9) ve 2 hastada endometrial adenokarsinom(%0,7).

Tablo II: Endometrial kalınlık ve etkileyen faktörler arasındaki korelasyon

Faktörler	Korelasyon katsayısı (r)*	Önem (2-yönlü)
Yaş	-0,125	<i>p</i> < 0,05
Menapozda geçen süre	-0,379	<i>p</i> < 0,01
Vücut Kütle İndeksi	-0,23	<i>p</i> > 0,05
Histopatolojik sonuçlar	0,615	<i>p</i> < 0,01

* Spearman rho korelasyon testi

Her ne kadar Tablo II'de de görüldüğü gibi endometriyal kalınlık histopatolojik sonuçlar ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gösterse de; endometriyal kalınlığın eşik değeri altında olan 1 hastada adenokarsinom, 3 hastada endometrial polip ve 4 hastada da basit hiperplazi saptadık.

Bu hastalardan 277 nolu hasta 60 yaşında ve 13 yıldır menapozda idi. Yapılan TVUSG'de endometriyal kalınlık 1 mm olarak ölçüldü. Alınan örnekte patolojik sonuç atipik hiperplazi olartak saptandı. Bunun üzerine yapılan transabdominal histerektomi sonucu patoloji sonucu Evre 1 endometrial adenokarsinom olarak rapor edildi.

Yine 58 nolu hasta 49 yaşında ve 10 yıldır menapozda idi. TVUSG'de endometrial kalınlığı 19 mm olarak ölçüldü ve yapılan örnekleme sonucunda patoloji sonucu endometriyal adenokarsinom olarak rapor edildi.

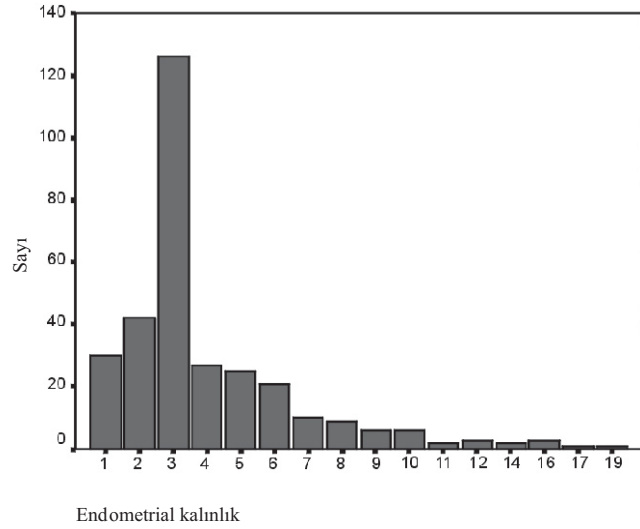
Tablo III: Menapozda geçen süreye göre endometrial kalınlık

Menapozda geçen süre (yıl)	Hasta sayısı (n)	Endometrial kalınlık (mm)	Min.-Maks (mm)
< 5 yıl	188	4,60 ± 2,88	1 - 17
5 – 9 yıl	74	3,31 ± 2,10	1 – 14
10 – 14 yıl	26	3,46 ± 4,38	1 – 19
15 – 19 yıl	19	3,05 ± 1,87	1 – 10
> 20 yıl	7	2,71 ± 2,50	1 – 8

Tablo IV:Eşik değerde histopatolojik sonuçların dağılımı

Histopatolojik sonuçlar	Hasta sayısı (End. kalınlık < 5 mm)	Hasta sayısı (End. kalınlık ≥ 5 mm)
Atrofik endometrium	163 (98,2 %)	3 (1,8 %)
Normal endometrium	54 (42,5 %)	73 (57,5 %)
Basit hiperplazi	4 (30,8 %)	9 (69,2 %)
Endometrial poli p	3 (50 %)	3 (50 %)
Atipik hiperplazi	0 (100 %)	0 (0 %)
Adenokarsinom	1 (50 %)	1 (50 %)
TOPLAM	225 (71,7 %)	89 (28,3 %)

Şekil I: Endometrial kalınlığın dağılımı.



TARTIŞMA

Asemptomatik postmenapozal kadınlarda endometriyal kalınlık ile VKİ arasındaki ilişki açısından literatürde tam bir konsensus sağlanamamıştır (7-10). Biz yapmış olduğumuz çalışmada VKİ'nin endometrial kalınlık ile korelasyon göstermediğini saptadık.

Bu sonucumuz; T.Douchi ve ark. (7) ile Andolf ve ark.'nın (8) yayınladıkları endometriyal kalınlığın VKİ ile korelasyon gösterdiği yönündeki sonuçları ile uyuşmamaktadır. Buna karşılık; Tsuda ve ark. (9) ile Bosch ve ark.'nın (10) yayınladıkları endometrial kalınlık ile VKİ arasında korelasyon olmadığı yönündeki araştırmalar ile çalışmamız uyuşmaktadır. Bosch ve ark. çalışmalarında menapozda geçen süreyi, Tsuda ve ark.ları da yaşı bir değişken olarak çalışmalarında kullanmamışlarsa da biz her iki parametreyi de gerekli bularak çalışmamıza dahil ettik. Sonuçta, yaş ($r = -0,125$ $p < 0,05$) ve menapozda geçen sürenin ($r = -0,379$ $p < 0,05$) endometrial kalınlık ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon gösterdiğini saptadık.

Bu sonucumuz Tsuda ve ark.'larının yayınladıkları, menapozda geçen süre endometriyal kalınlığı etkileyen önemli bir faktördür sonucu ile uyum göstermektedir. Tsuda ve ark. 5 yıldan daha az menapozda buluna kadınlarda ortalama endometrial kalınlığın, 5 yıldan daha fazla olanlara göre belirgin oranda fazla olduğunu ortaya koymuşlardır. Tablo III'de görüldüğü gibi bizim hastalarımızda da menapozda geçen süre uzadıkça ortalama endometrial kalınlık da azalmaktadır. Bu bulgumuz T.Douchi ve ark.larının (7) sonuçları ile uyum göstermemektedir.

Yine çalışmamızın sonucunda, endometrial kalınlık ile histopatolojik sonuçlar arasında istatistiki olarak anlamlı pozitif korelasyon saptadık ($r = 0,615$ $p < 0,01$). Çalışmamızda yapmış olduğumuz histopatolojik sınıflama oldukça ayrıntılı olduğundan elde ettiğimiz verileri karşılaştırabilecek bir çalışmaya literatürde bulamadık. Tablo IV'de gösterildiği gibi, atrofik endometrium olgularının %98,2'si eşik değerinin altındaki endometrium kalınlıklarında elde edilmiş iken, normal

endometrium olgularının sadece %42,5'i eşik değerinin altında saptanmıştır.

Biz postmenapozal dönemde mevcut olan östrojenlerin asıl kaynağının yağ dokusundaki periferik aromatisasyon olduğunu bilmekteyiz. Endometriumun da östrojenin hedef dokusu olduğu düşünülürse, ölçülen endometrium kalınlığının serum E_2 düzeyini göstermesi gerektiği ortaya çıkar. Ancak Andolf ve ark. (8) normal ve artmış kalınlıkta endometrium dokusu bulunan kadınlarda serum E_2 düzeyinin çakıştığını ortaya koymuşlardır. Bu noktada E_2 'nin belirgin bir zamanda elde edilen tek bir değer olduğu düşünülürse; endometrial kalınlık ölçümünün hastadaki östrojenik aktiviteyi daha iyi ortaya koyduğu kabul edilebilir. Uzun süre sadece östrojen etkisinde kalan endometrium dokusunda kanser gelişme riskinin olduğu bilinmektedir (11,12). Bu nedenle VKİ'deki artışın da dolaşımdaki östrojeni artırarak endometriyum kanserine yol açtığını öngören çalışmalar mevcuttur (13,14). Ancak biz bu açıdan baktığımızda yapmış olduğumuz geniş hasta popülasyonlu çalışmamızda VKİ ile endometriyum kalınlığı açısından istatistiki olarak anlamlı bir sonuç saptamadık.

Çalışmamızın ortaya koyduğu bir diğer önemli nokta ise; 2 endometrium kanserli olgu, 6 endometrial polipli olgu ve 13 basit hiperplazili olgunun asemptomatik olması idi. Literatürde de endometrium kanseri olgularının %3,5'nun asemptomatik olabileceği gösterilmiştir (15). Bu nedenle asemptomatik postmenapozal kadınların takibinde TVUSG'nin önemi bir kez daha ortaya konmuştur.

Tüm bu sonuçların ışığı altında; endometrial kalınlığın postmenapozal dönemdeki kadınlarda VKİ ile istatistiki olarak anlamlı bir korelasyon göstermediği; her ne kadar eşik değeri altındaki kalınlıklarda endometrium kanseri olgusuna rastlanıldıysa da (314'de 1), olgunun çok nadir olması nedeniyle endometrium kalınlığı 5 mm'nin altında olan her asemptomatik postmenapozal kadınlarda endometrial örnekleme yapılmasının gerekli olmadığı sonucuna vardık.

KAYNAKLAR

1. Grandbers S, Wikland M, Karlsson B, Norstörn A, Fridberg LG. Endometrial thickness as measured by endovaginal ultrasonography for identifying endometrial abnormality. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 47-52.
2. Smith P, Bakos O, Heimer G, Ulsten U. Transvaginal ultrasound for identifying endometrial abnormality. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1991; 70: 591-4.
3. Fleicher AC, Pittaway DE, Beard LA, Thieme GA. Sonographic depiction of endometrial change occurring with ovulation induction. *J Ultrasound Med* 1984; 3: 341-6.
4. Fleicher AC, Kalemeris C, Entmann CC. Sonographic depiction of the endometrium during normal cycles. *Ultrasound Med Biol* 1986; 12: 271-7.
5. Nakamura S, Douchi T, Oki T, Ijuin H, Ymamoto S, Nagata Y. Relationship between sonographic endometrial thickness and progestin-induced withdrawal bleeding. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 722-5.
6. Judd HL, Shamonki IM, Frumar AM, Lagasse LD. Origin of serum estradiol in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1981; 59: 680-6.
7. Douchi T, Yoshinaga M, Katanozaka M, Mitani M, Nagata Y. Relationship between body mass index and transvaginal ultrasonographic endometrial thickness in postmenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77: 905-8.
8. Andolf E, Dahlander K, Aspenberg P. Ultrasonic thickness of the endometrium correlated to body weight in asymptomatic postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 936-40.
9. Tsuda H, Kawabata M, Kawabata K, Yamamoto K, Umesaki U. Improvement of diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound for identification of endometrial malignancies by using cutoff level of endometrial thickness based on length of time since menopause. *Gynecol Oncol* 1997; 64: 35-7.
10. Van den Bosch T, Vandendael A, Van Schoubroeck D, Lombard CJ, Wranz PA. Age, weight, body mass index and endometrial thickness in postmenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75: 181-2.
11. Armstrong BK. Cancer after hormone therapy. *Cancer Surv* 1982; 1: 625-52.
12. Davies JL, Rosenshein NB, Antunes CMF, Stolley PD. A review of the risk factor for endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol Surv* 1981; 36: 107-16.
13. Levi F, Vecchia CL, Negri E, Parazzini F, Franceschi S. Body mass index at different ages and subsequent endometrial cancer risk. *Int J Cancer* 1992; 50: 567-71.
14. Elliot EA, Matanoski GM, Rosenshein NB, Grumbine FC, Diamond LD. Body fat patterning in women with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1990; 39: 253-8.
15. Osmer R, Volksen M, Schauer A. Vaginosonography for early detection of endometrial carcinoma? *Lancet* 1990; 335: 1569-71.

HORMON REPLASMAN TEDAVİSİNİN SPONTAN VE CERRAHİ MENAPOZ OLGULARINDA KAN FİBRİNOJEN DÜZEYLERİNE ETKİSİ

Dr. A. Akın SİVASLIOĞLU, Dr. Serdar DİLBAZ, Dr. ERAY ÇALIŞKAN, Dr. BERNA DİLBAZ ,
Dr. İSMAİL DÖLEN , Dr. ALİ HABERAL

SSK Ankara Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi

ÖZET

Amaç: Spontan ve cerrahi menapoz olgularında hormon replasman tedavisinin kan fibrinojen düzeylerine etkisinin araştırılması

Materyal ve Metod: Çalışma spontan olarak menapoza girmiş 30 olgu (Grup I) ve cerrahi olarak menapoza girmiş 15 olgu (Grup 2) olmak üzere toplam 45 olguda gerçekleştirildi. Grup I olgulara altı ay boyunca siklusun 1-25. günlerinde oral 0.625 mg/gün konjuge östrojen ve siklusun 16-25. günlerinde oral 10 mg/gün medroksiprogesterone asetat verildi. Grup II olgulara ise her ayın 1-21. günleri arasında oral 0.625 mg/gün konjuge östrojen verildi. Her iki grubun tedavi öncesi ve tedavi sonrası fibrinojen düzeylerinin değişimi hem grup içinde hem de gruplar arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Grup I olguların ortalama yaşı 48 ± 1 ve ortalama vücut kütle endeksi $23.4 \pm 0.2 \text{ kg/m}^2$ grup II olguların ortalama yaşı 46 ± 1 ve vücut kütle endeksinden (VKE) 24.4 ± 0.5 istatistiksel olarak farksızdı (sırasıyla $p_y > 0.05$, $p_{vke} > 0.05$). Grup I olguların tedavi öncesi fibrinojen seviyesi $371 \pm 101 \text{ mg/dl}$ iken tedavi sonrası $294 \pm 75 \text{ mg/dl}$ olarak bulundu ($p < 0.05$). Grup II olguların tedavi öncesi fibrinojen seviyesi $356 \pm 124 \text{ mg/dl}$ iken tedavi sonrası $269 \pm 45 \text{ mg/dl}$ olarak bulundu ($p < 0.05$). Her iki grubun tedavi öncesi fibrinojen düzeyleri ($p > 0.05$) ve tedavi sonrası fibrinojen değerleri ($p > 0.05$) birbirinden farklı değildi.

Sonuçlar: Hem progesteron ile kombine edilmiş estrogen replasman tedavisi, hem de tek başına estrogen replasman tedavisi fibrinojen düzeylerinde düşme yaratarak hiperkoagülabileteyi önleyebilirler.

Anahtar Kelimeler: Menapoz, cerrahi, spontan, hormon replasman tedavisi, fibrinojen

ABSTRACT

Objective: To investigate the effect of hormone replacement treatment in spontaneous and surgical menopause to blood fibrinogen levels

Materials and Methods: A total of 45 cases were included in the study. Group I (spontaneous menopause) consisted of 30 patients, whereas Group II (surgical menopause) 15 patients. Group I was given 0.625 mg/d conjugated estrogen (1-25th days) and 10 mg/d of medroxyprogesterone acetate (16-25th days). Group II was given 0.625 mg/d of conjugated estrogens on days 1-21. Blood fibrinogen levels of both groups were compared before and after treatment.

Results: Mean age of Group I was 48 ± 1 , and body mass index was $23.4 \pm 0.2 \text{ kg/m}^2$, whereas mean age of Group II was 46 ± 1 and body mass index was 24.4 ± 0.5 and there wasn't any significant difference between groups. The mean fibrinogen levels in the Group I were $371 \pm 101 \text{ mg/dl}$ before treatment and $294 \pm 75 \text{ mg/dl}$ after treatment ($p < 0.05$). In the Group II fibrinogen levels were $356 \pm 124 \text{ mg/dl}$ and $269 \pm 45 \text{ mg/dl}$ before and after treatment respectively ($p < 0.05$). There wasn't any significant difference between groups for pre-treatment and post-treatment fibrinogen levels.

Conclusions: Estrogen replacement therapy and combined estrogen and progesterone replacement therapy could prevent hypercoagulability by lowering fibrinogen levels.

Keywords: menopause, surgical menopause, spontaneous menopause, hormone replacement therapy, fibrinogen

GİRİŞ

Oral kontraseptiflerin kadınların kullanımına sunulmasından sonra geçen zamanda hormonal tedavinin kadınların koagülasyon sistemi üzerine etkileri olduğu gözlenmiştir. Genç kadınlarda oral kontraseptif kullanımına başlandıktan sonraki bir yıl içinde artan tromboembolik olaylarda genetik yatkınlık ön plana çıkarken, menapoz sonrası dönemde geçen her yıl felç ve pulmoner tromboemboli riskini yaşa bağlı olarak artırmaktadır. Bu dönemde hormon replasman tedavisi (HRT) uygulanacak kadınlarda göz önünde bulundurulması gereken en önemli problem verilen tedavinin kardiovasküler sistem üzerine olabilecek etkilerinin değerlendirilmesidir.

Yapılan bazı çalışmalar estrogen ve medroksi progesteron asetatın kombine olarak verildiği postmenapozal

kadınlarda venöz tromboemboli riskinin arttığını (1), tanı konulmuş koroner arter hastalığı olan olgularda ise kalp krizi riskinin azalmadığını ortaya koymuştur (2). Son zamanlarda yapılan bir başka çalışmada da yine aynı estrogen ve medroksiprogesteron asetatın kombine kullanıldığı olgularda koroner arter hastalığı, felç ve venöz tromboembolik hadiselerin görülme sıklığında artış saptanmıştır (3). Ancak tüm bu olumsuz etkiler sadece estrogen verilen kadınlarda gözlenmemiştir (3-5).

Bu çalışmanın amacı spontan veya histerektomi ve bilateral salpingoofektomi sonrası menapoza girmiş olgularda medroksiprogesteron asetat ile kombine edilmiş estrogen tedavisinin fibrinojen düzeyine etkisini tek başına estrogen verilen olgularla karşılaştırmaktır.

MATERYAL VE METOD

SSK Ankara doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi Menapoz polikliniğine başvuran ve çalışma kriterlerine uygun spontan olarak menapoza girmiş 30 olgu grup I' i oluştururken, histerektomi ve bilateral salpingoofektomi sonrası menapoza girmiş ilk 15 olgu grup II' yi oluşturdu. Sigara kullanımı öyküsü olanlar, hipertansiyon ve/veya diabetes mellitusu olanlar, vücut kütle indeksi (VKİ)>30 olanlar, tromboemboli öyküsü olanlar, bilinen bir koagülasyon bozukluğu olanlar, bilinen bir kalp hastalığı olan, elektrokardiyografisinde iskemi bulguları olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Spontan olarak menapoza girdiği yüksek gonadotropin düzeyleri ile kanıtlanan ve perimenapozal dönemde oral kontraseptif tedavisi almamış olan, en fazla altı aydır amenoresi olan Grup I olgulara altı ay boyunca her ayın 1-25. günlerinde oral 0.625 mg/gün konjuge östrojen ve ayın 16-25. günlerinde oral 10 mg/gün medroksiprogesteron asetat verildi. Histerektomi ve bilateral salpingoofektomi yapılmış histerektomi materyallerinin patolojik tetkiklerinde benign hastalığı olduğu kanıtlanmış olan kadınlardan 15 olgu gruplar arası homojenliği sağlamak amacıyla spontan menopoz grubuna göre 2 yaş aralığında seçilerek grup II oluşturuldu. Grup II olgulara her ayın 1-21. günleri arasında oral 0.625 mg/gün konjuge östrojen verildi. Her iki grubun tedavi öncesi ve tedavi sonrası fibrinojen düzeylerinin değişimi hem grup içinde hem de gruplar arasında karşılaştırıldı.

Verilerin istatistiksel analizinde Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı. Olasılığın $p < 0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Grup I olguların ortalama yaşı $48 \pm$ ve ortalama vücut kütle indeksi $23.4 \pm 0.2 \text{ kg/m}^2$ grup II olguların ortalama yaşı 46 l ve vücut kütle indeksinden (VKE) 24.4 ± 0.5 istatistiksel olarak farksızdı (sırasıyla $p_1 > 0.05$, $p_{1,2} > 0.05$). Grup I olguların tedavi öncesi fibrinojen seviyesi $371 \pm 101 \text{ mg/dl}$ iken tedavi sonrası $294 \pm 75 \text{ mg/dl}$ olarak bulundu ($p < 0.05$). Grup II olguların tedavi öncesi fibrinojen seviyesi $356 \pm 124 \text{ mg/dl}$ iken tedavi sonrası $269 \pm 45 \text{ mg/dl}$ olarak bulundu ($p < 0.05$). Her iki grubun tedavi öncesi fibrinojen düzeyleri ($p > 0.05$) ve tedavi sonrası fibrinojen değerleri ($p > 0.05$) birbirinden farklı değildi (Tablo I).

Tablo I: Spontan ve cerrahi menapoz olgularında hormon replasman tedavisi öncesi ve sonrasında fibrinojen değerlerinin karşılaştırılması.

Fibrinojen Ölçümü	Grup I (n=30)	Grup II (n=15)	P
Tedavi öncesi (mg/dl)	371 ± 101	356 ± 124	0.6
Tedavi sonrası (mg/dl)	294 ± 75	269 ± 45	0.2
P	<0.001*	0.01*	

*İstatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$)

TARTIŞMA

Kanın pıhtılaşma sürecindeki en önemli reaksiyonlardan biri plazma proteini olan fibrinojenin trombin tarafından fibrin monomerine dönüştürülmesi ve monomerlerin birleşmesi ile oluşan fibrinin pıhtının oluşumundaki en önemli

basamak olmasıdır. Trombozun felç, miyokard enfarktüsü ve diğer akut tromboembolik olaylardaki rolü gözönüne alındığında verilecek hormon tedavisinin tromboz üzerine etkilerini incelemek önem kazanmıştır. Yapılan çalışmalar fiziksel aktivitesi az olan postmenapozal kadınlarda fibrinojen seviyesinin fiziksel aktivitesi fazla olanlardan daha yüksek düzeylerde olduğunu göstermiştir (6). Yüksek fibrinojen düzeyleri de yaş, tütün kullanımı, VKİ, tansiyon ve lipid seviyelerinin kontrol edildiği postmenapozal kadınlar üzerinde yapılan çalışmalarda artmış koroner kalp hastalığı riski ile ilişkili bulunmuştur (7).

Estrojenin koroner kalp hastalıklarına karşı bir koruma sağladığı öne sürülmekle birlikte bu etkinin mekanizması tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Dışarıdan verilen estrojenin lipid profili, karbonhidrat metabolizması ve vasküler reaktivite üzerindeki olumlu etkilerinin bir kısmının tedaviye eklenen progestinlerle etkisizleştirildiği açıktır (2,3). Estrojenin postmenapozal kadınlarda plazminojen aktivatör inhibitörü I seviyesini azaltarak fibrinolitik sistemi aktif hale getirdiği ve tromboza eğilimi azalttığı bilinmektedir (8). Çalışmamızda konjuge estrojen tedavisine 10 mg medroksiprogesteron asetat eklenmesinin fibrinojen seviyelerindeki düşüşü etkilemediği bulundu. Literatürde son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda estrojene 2.5 mg, 5 mg ve 10 mg medroksiprogesteron asetat eklenmesinin fibrinojen seviyesindeki düşüşü etkilemediği bulunmuştur (9-11).

Hormon replasman tedavisinde estrojen ile birlikte diğer progestin türevlerinin verilmesinin de fibrinojen düzeylerinde düşmeye yol açtığı veya değişiklik yapmadığı bulunmuştur. Bu progestinler arasından norethisteron (12) ve sipreteron asetat (13) fibrinojen düzeyinde düşmeye yol açarken, nomegestrol asetat bir değişikliğe yol açmamaktadır (14).

Literatürde tek başına estrojen replasman tedavisinin etkilerini değerlendiren çalışma sayısı azdır. Fibrinojen seviyesindeki düşüşün hem konjuge estrojenler (8-10) hem de estradiol tarafından sağlanabildiği (11-14), transdermal uygulamaların da (15,16) oral uygulamalar kadar (8-14) fibrinojen seviyesinde düşme yarattığı bulunmuştur. Son zamanlarda büyük yankı yapan ve estrojen ile kombine edilmiş progesteron tedavisinin kalp hastalarında miyokard enfarktüsüne karşı bir koruma sağlamadığını bulan (2) hatta sağlıklı postmenapozal kadınlarda miyokard enfarktüsü riskini arttırdığını bulan araştırmalarda (3) tek başına estrojen tedavisinin bu tür istenmeyen etkilere yol açmadığı bulunmuştur. Çalışmamızda tek başına estrojen replasman tedavisi alan cerrahi sonrası menapoza girmiş olgularda gözlenen fibrinojen seviyesindeki düşüş literatür ile uyumludur (8,17).

Sonuç olarak çalışmamızda tek başına veya progesteron ile kombine edilmiş estrojen replasman tedavisinin fibrinojen seviyesinde azalma oluşturduğu bulunmuştur. Son zamanlarda medroksiprogesteron asetatın hormon replasman tedavisine eklendiği postmenopozal kadınlarda artmış venöz tromboemboli, felç ve koroner arter hastalığına yol açması progesteronun tek başına verilen estrojenin olumlu etkilerini koagülasyon sistemi dışında bir yoldan nötralize ettiğini düşündürmekte ve bu konuda daha ileri araştırmaların yapılması gerekliliğini ortaya koymaktadır.

KAYNAKLAR

1. Hulley S, Furberg C, Barret-Connor E, Cauley J, Grady D, Haskell W et al. Non cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. *JAMA* 2002; 288(1): 58-66.
2. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. *JAMA* 2002; 288(1): 49-57.
3. Writing group for the Women's Health Initiative. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288(3): 321-33.
4. Rosenberg L, Palmer JR, Shapiro S. A case-control study of myocardial infarction in relation to use of estrogen supplements. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 54-63.
5. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Eng J Med* 1996; 335: 453-61.
6. Rankinen T, Rauramaa R, Vaisanen S, Penttila I, Saarikoski S, Tuomilehto J, Nissinen A. Inverse relationship between physical activity and plasma fibrinogen level in postmenopausal women. *Atherosclerosis* 1993; 102(2): 181-6.
7. Eriksson M, Egberg N, Wamala S, Orth-Gomer K, Mittleman MA, Schenk-Gustafsson K. Relationship between plasma fibrinogen and coronary heart disease in women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19(1): 67-72.
8. Gebara OC, Mittleman MA, Sutherland P, Lipinska I, Matheny T, Welty FK et al. Association between increased estrogen status and increased fibrinolytic potential in the Framingham offspring study. *Circulation* 1995; 91: 1952-8.
9. Koh KK, Ahn JY, Jin DK, Yoon BK, Kim HS, Kim DS et al. Effects of continuous combined hormone replacement therapy on inflammation in hypertensive and/or overweight postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22(9): 1459-64.
10. Demiroglu A, Baykal C, Kirazli S, Ayhan A. Effects of hormone replacement on hemostasis in spontaneous menopause. *Menopause* 2001; 8(2):135-40.
11. Gottsater A, Rendell M, Hulthen UL, Berntorp E, Mattiasson I. Hormone replacement therapy in healthy postmenopausal women: a randomized, placebo-controlled study of effects on coagulation and fibrinolytic factors. *J Intern Med* 2001; 249(3): 237-46.
12. Teede HJ, McGrath BP, Smolich JJ, Malan E, Kotsopoulos D, Liang YL, Peverill RE. Postmenopausal hormone replacement therapy increases coagulation activity and fibrinolysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(5): 1404-9.
13. Andersen LF, Gram J, Skouby SO, Jespersen J. Effects of hormone replacement therapy on hemostatic cardiovascular risk factors. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180(2pt1): 283-9.
14. Conard J, Basdevant A, Thomas JL, Ochsenbein E, Denis C, Guyene TT, Degrelle H. Cardiovascular risk factors and combined estrogen-progestin replacement therapy: a placebo-controlled study with norgestrel acetate and estradiol. *Fertil Steril* 1995; 64(5):957-62.
15. Bonduki CE, Lourenco DM, Baracat E, Haidar M, Noguti MA, da Motta EL et al. Effect of estrogen-progestin hormonal replacement therapy on plasma antithrombin III of postmenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77(3): 330-3.
16. Scarabin PY, Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Taisne P, Agher R, Aiach M. Effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on blood coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women. A randomized controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17(11): 3071-8.
17. Conard J, Gompel A, Pelissier C, Mirabel C, Basdevant A. Fibrinogen and plasminogen modifications during oral estradiol replacement therapy. *Fertil Steril* 1997; 68(3):449-53.

THINPREP PAP TESTİ VE KONVANSİYONEL SERVİKOVAJİNAL YAYMA YÖNTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

The Comparison Between ThinPrep Pap Test and Conventional Cervicovaginal Smear Methods

Dr. Sezer Kulaçoğlu, Dr. Gülüşan Ergül, Dr. Murat Kalemli, Dr. İrem Pakar, Dr. Bektaş Türkkanı,

Dr. Selda Seçkin, Dr. Ferit Saraçoğlu

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

ÖZET

Bu çalışmada ThinPrep (TP) ile CVS (Servikovajinal smear) lerin çeşitli sitolojik özellikler ve materyal yeterliliği açısından karşılaştırılması amaçlandı.

Kırkdokuz hastadan jinekolojik fırça ile elde edilen materyalden önce konvansiyonel yayma sonra TP preparatlar elde edildi (Split-sample yöntemi). CVS ve TP preparatlar materyal yeterliliği, hücresel özellikler, zemin özellikleri (kan, mukus, inflamatuvar hücreler, mikroorganizmalar) ve tanısal açıdan 3 gözlemci tarafından değerlendirildi.

CVS lerin tamamı yeterli, 1 tanesi yeterliliği sınırlı olarak değerlendirildi. TP preparatların 5 i yetersiz, 6 sı yeterliliği sınırlı olarak tespit edildi. Her iki yöntemle de 1 er olguda yüksek gradeli skuamöz intraepitelyal lezyon ve düşük gradeli skuamöz intraepitelyal lezyon, 3 olguda ASCUS saptandı.

Skuamöz intraepitelyal lezyonları saptamak açısından iki yöntem arasında fark gözlenmedi. Zemin özelliklerinden kan ve mukus yönünden TP yöntemi CVS den daha avantajlı bulunurken mikroorganizmalar açısından iki yöntem arasında belirgin fark saptanmadı. TP preparatlarda tarama alanının daha küçük ve temiz zeminli olmasının tarama süresini kısaltması nedeniyle patoloğlara pratik uygulamada avantaj sağladığı görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Servikal smear, ThinPrep.

ABSTRACT

The aim of this study was to compare ThinPrep (TP) and Conventional cervicovaginal smears (CVS) for various cytologic features and material adequacy.

In a split-sample study, CVS s were prepared from the material obtained from 49 patients using a cytobrush, and then TP slides were prepared from the remainder of the specimen. CVS and TP preparations were analysed for material adequacy, cytologic features, background features (blood, mucus, inflammatory cells, microorganisms) and diagnostic accuracy by 3 observers.

All of the CVS s were found satisfactory for evaluation, 1 of them was found "satisfactory but limited" for evaluation. Five of TP preparations were detected as unsatisfactory, 6 of them were "satisfactory but limited". One high grade squamous intraepithelial lesion, one low grade intraepithelial lesion, 3 ASCUS were identified by both methods.

There was no difference between two methods in detecting squamous intraepithelial lesions. TP method was superior to CVS with regard to background features such as blood, mucus but microorganism presence didn't differ between CVS and TP. We think that TP is more practical for pathologists because screening area is smaller and background is more clear than in CVS.

Key Words: Cervical smear, ThinPrep.

GİRİŞ

Thinprep Pap (TP) testi son yıllarda konvansiyonel servikovajinal yaymalara (CVS) alternatif olarak sunulan sıvı bazlı bir metoddur (1,2,3,4,5,6,7,8,9). Materyal yeterliliği ve servikal epitelyal anomalilerin saptanması açısından CVS e üstün olduğu ileri sürülen çalışmalar mevcuttur (1,2,3,4,5,6,7,10,11). Aksine epitelyal anomalileri saptama açısından CVS in daha etkin olduğunu belirten çalışmalar olduğu gibi her iki yöntemle de aynı sonuçların elde edildiği çalışmaların da bulunduğu belirtilmektedir (1).

TP nin kan ve inflamasyonun engelleyici etkilerini azaltıp servikal yayma kalitesini artırarak CVS e üstünlük sağladığı pek çok çalışmada ileri sürülmüştür (2,4,5,7,8,9). Bu çalışma materyal yeterliliği ve sitolojik özellikler açısından CVS ve TP yöntemlerini karşılaştırmak amacıyla planlandı.

MATERYAL VE METOD

Çalışmaya hastanemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde değerlendirilen 49 hasta alındı. Kırkdokuz hastadan

endoservikal fırça ile elde edilen materyalden önce CVS ler hazırlandı. Daha sonra fırça PreservCyt solüsyonuna batırılıp çalkalandı (Split-sample yöntemi). Thin Prep 2000 Processor cihazında (Cytoc Corp.) uygun programda ayırıştırma, filtrasyon ve homojenizasyon işlemlerinden geçirilerek ince tabaka sitolojik preparatlar hazırlandı. Hem TP preparatları hem CVS ler Papanicolaou boyası ile boyandı.

Konvansiyonel yöntemle hazırlanan CVS preparatları üç gözlemci tarafından aynı anda değerlendirilerek rapor edildi. Daha sonra bu olgulara ait TP preparatlar, mikroskopik inceleme sırasında hangi olguya ait olduğu bilinmeden incelendi ve değerlendirildi. Tüm preparatlar materyal yeterliliği, hücresel özellikler, zemin özellikleri (kan, mukus, inflamatuvar hücreler, mikroorganizmalar) ve tanısal açıdan Bethesda 2001 sistemine göre yorumlandı. Sonraki aşamada TP preparatlar ve CVS ler hangi olgulara ait olduğu bilinerek yukarıda sayılan özellikler açısından tekrar değerlendirilerek, uyumsuzlukların nereden kaynaklandığı tespit edilmeye çalışıldı.

BULGULAR

CVS lerin 1 tanesi yeterliliği sınırlı, geri kalan preparatların tamamı yeterli olarak değerlendirildi. TP preparatların 5 i yetersiz, 6 sı yeterliliği sınırlı olarak değerlendirildi (Tablo 1).

	Yeterli	Yeterliliği sınırlı	Yetersiz
TP	38	6	5
CVS	48	1	-

Tablo 1: TP ve CVS lerin materyal yeterliliği yönünden karşılaştırılması

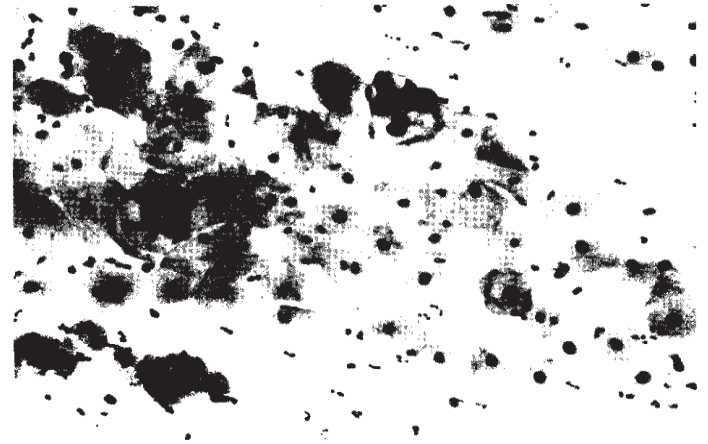
Hem TP hem CVS yöntemi ile 44 olgu intraepitelyal lezyon veya malignite yönünden negatif tanısı aldı. Her iki yöntemle de 1 er olguda yüksek gradeli skuamöz intraepitelyal lezyon (HSIL)(Resim 1,2) ve düşük gradeli skuamöz intraepitelyal lezyon (LSIL)(Resim3,4) saptandı. Daha sonra CVS lerin hangi TP preparata ait, TP lerin hangi CVS ye ait olduğu belirlendiğinde HSIL ve LSIL olarak değerlendirilen preparatların hangi olguya ait olduğu tespit edildi.



Resim 1: HSIL tanısı alan olguya ait CVS (HE, x200)

	TP	CVS
İntraepitelyal lezyon veya malignite yönünden negatif	44	44
HSIL	1	1
LSIL	1	1
ASC-US	3	3

Tablo 2: TP ve CVS lerin tanısal kategorilerinin karşılaştırılması



Resim 3: LSIL tanısı alan olguya ait CVS (HE, x100)



Resim 2: HSIL tanısı alan olguya ait TP preparat (HE, x200)



Resim 4: LSIL tanısı alan olguya ait TP preparat (HE, x100)

Skvamöz epitel hücrelerinde her iki preparatta da sitolojik farklılık gözlenmedi.

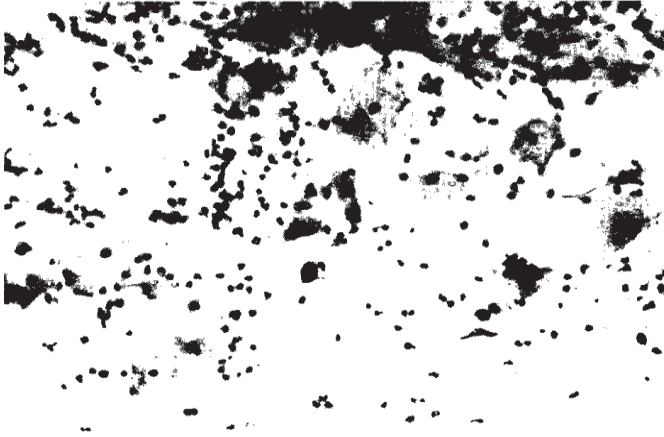
Reaktif hücresel değişiklikler CVS yöntemi ile 11 olguda, TP ile 9 olguda izlendi.

CVS lerde eritrosit ve inflamatuvar hücrelerin epitel hücrelerini örttüğü izlenmiş (Resim 7) olup bu özellik TP preparatlarda gözlenmedi (Resim 8). İnflamatuvar hücreler TP preparatlarda tamamen yok olmayıp CVS lerdeki yoğunlukları ile korele olarak artış göstermekteydi (Resim 9), ancak epitel hücrelerinin yüzeyini örterek dezavantaj oluşturmamaktaydı. Zemin özelliklerine bakıldığında CVS lerde mukus izlenen

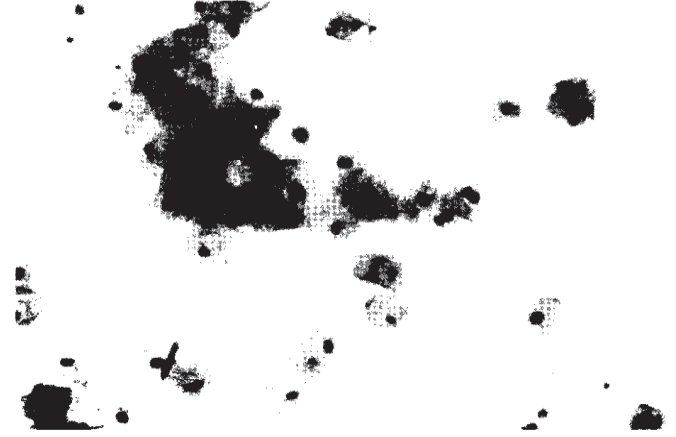
olgularda TP preparatlarda da zeminde mukus vardı ancak CVS lere göre belirgin olarak azaldığı gözlendi (Resim 10).

Her iki yöntemle de kokkobasil, Döderlein basili, leptotriks izlendi. Bir olguda TP preparatta kandida hifleri izlenirken, CVS lerin hiçbirinde izlenmedi. Olguya ait CVS ler tekrar incelendiğinde de bu mikroorganizmaya rastlanmadı.

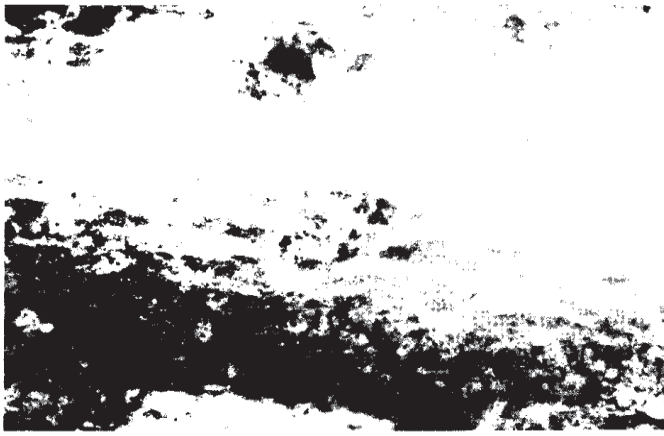
Bu çalışmada 2 TP preparatında endometrial olduğu düşünülen hücre grubu izlendi. TP preparatlarda endoservikal hücrelerin boyutça küçüldüğü ve sıkı gruplar oluşturduğu dikkat çekti. Bu sebeple endometrial hücreleri endoservikal hücrelerden ayırmakta bazı olgularda zorluk yaşandı.



Resim 5: ASC-US tanısı alan CVS (HE, x100)



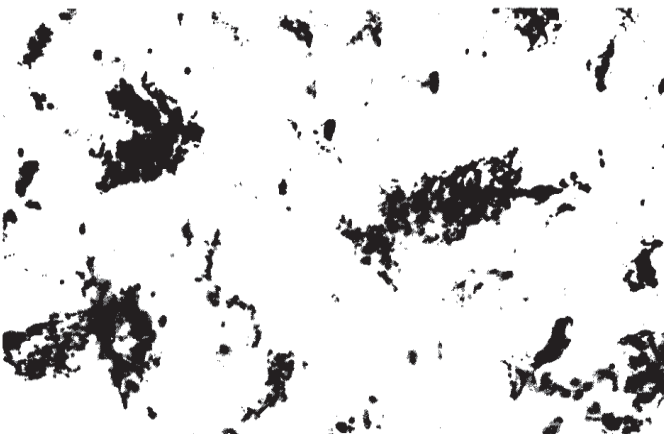
Resim 6: ASC-US tanısı alan TP (HE, x100)



Resim 7: Yaygın eritrosit ve inflamatuvar hücrelerin izlendiği CVS (HE, x40)



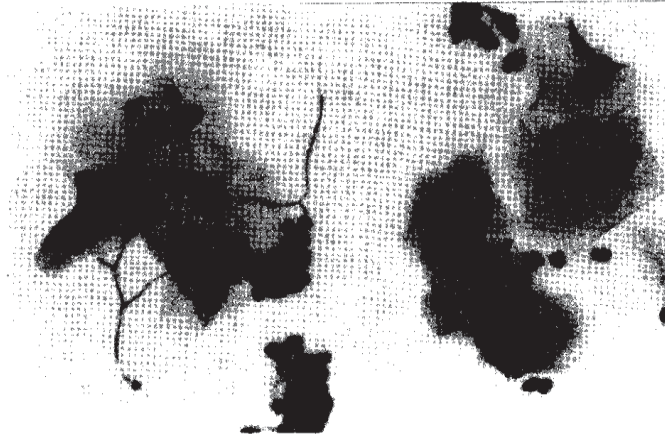
Resim 8: Aynı olguya ait temiz zeminli TP (HE, x40)



Resim 9: İnflamatuvar hücrelerin izlendiği TP (HE, x40)



Resim 10: Mukus izlenen TP (HE, x40)



Resim 11: Kandida hiflerinin izlendiği TP (HE, x200)



Resim 12: Endometrial hücrelerin izlendiği TP preparat (HE, x100)

TARTIŞMA

ThinPrep ile hazırlanan preparatlarda taranacak alanın daha sınırlı olması ve hücrelerin daha temiz zeminde izlenmesi tarama süresini kısaltmakta ve taramayı kolaylaştırmaktadır.

Materyal yeterliliği açısından karşılaştırıldığında bir çok çalışmada TP daha üstünken burada yeterlilik oranı TP preparat ile azalmıştır. Lee ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi TP preparatlarda yetersizlik oranının yüksek oluğunda endoservikal fırçadan öncelikle CVS preparatların hazırlanmasının ve tecrübesiz klinisyen faktörünün etkin olduğu düşünülmektedir (5).

Bernstein ve arkadaşları 1991-1999 yılları arasında, HSIL ve LSIL saptanmasında TP ve CVS yöntemlerini karşılaştıran 17 makale incelemiştir (1). "Split-sample" yöntemi ile yapılan çalışmaların bir kısmında TP yönteminin daha üstün olduğu, bir kısmında da CVS yönteminin daha üstün olduğunu gözlemlemişlerdir (1). Park ve arkadaşları da "split-sample" yöntemi ile çalışmışlar ve servikal epitelyal anomalileri saptamak açısından TP yönteminin daha üstün olduğunu belirtmişlerdir (3). Her iki yöntemle tanısıl açıdan fark gözlenmeyen çalışmaların da bulunduğu belirtilmektedir (1). Bu çalışmada skuamöz intraepitelyal lezyonları saptamak açısından TP preparat ile CVS arasında fark izlenmedi.

Literatürde ASC-US tanısı alan olguların TP preparatlarda CVS lere göre sayıca daha fazla olduğunu ileri süren çalışmalar olduğu gibi, daha az saptandığını ileri süren

çalışmalar da yer almaktadır (1,8,9,11). Bu çalışmada hem TP hem CVS de 3 er ASC-US olgusu izlendi. Bu olgular tekrar gözden geçirildiğinde ASC-US tanısının 1 olguda ortak olduğu belirlendi, diğer 2 ASC-US olgularının her iki preparatta birbirlerinin karşılığı olmadığı gözlemlendi. CVS de ASC-US tanısı alan 2 olgunun TP preparatlarında ASC-US kriterlerine sahip hücre izlenmedi. CVS de ASC-US olarak değerlendirilen hücrelerin daha sonraki incelemede öncelikle inflamasyona sekonder reaktif hücreler olabileceği düşünüldü. TP preparatta ASC-US olarak değerlendirilen 2 olgunun CVS lerinde bu özellikte hücreler gözlenmedi.

Literatürdeki bir çok çalışmada saptandığı gibi kan, mukus, inflamatuvar hücrelerin yol açtığı engelleyici zemin özellikleri açısından TP yöntemi CVS den daha üstün bulundu (2,4,5,7,8). TP lerde inflamatuvar hücreler epitelyal hücreleri CVS lerdeki kadar örterek dezavantaj oluşturmamaktaydı. CVS lerde izlenen eritrositler TP preparatlarda saptanmadı. Zemin temizliği nedeniyle ThinPrep preparatlarının değerlendirilmesi daha kolaydı. Ayrıca mikroorganizmaların TP preparatlarda kaybolmadığı dikkati çekti.

Bur ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre endoservikal ve endometrial hücrelere TP preparatlarda CVS lere göre daha az rastlanmaktadır (12). Bu çalışmada endoservikal hücrelerin boyutlarının küçüldüğü ve daha sıkı gruplar oluşturduğu için endometrial hücrelerden ayırma zaman zaman zorluk yaşandı. Bu sebeple TP nin sitolojik özellikler bakımından özel bir deneyim gerektirdiği düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Bernstein SJ, Sanchez-Ramos L, Ndubisi B. Liquid-Based cervical cytologic smear study and conventional Papanicolaou smears: A metaanalysis of prospective studies comparing cytologic diagnosis and sample adequacy. Am J Obstet Gynecol 2001;185(2):308-317.
2. Roberts JM, Gurley AM, Thurloe JK, Bodwitch R, Laverty CRA. Evaluation of the ThinPrep Pap test as an adjunct to the Conventional Pap smear. MJA 1997;167:466-469.
3. Park IAE, Lee SN, Chae SW, Park KH, Kim JW, Lee HP. Comparing the accuracy of ThinPrep Pap tests and Conventional Papanicolaou smears on the basis of the histological diagnosis. Acta Cytol 2001;45:525-531.
4. Corkill Mary, Knapp D, Hutchinson ML. Improved accuracy for cervical cytology with the ThinPrep method and the endocervical brush-spatula collection procedure. J Low Gen Tract Dis 1998;2(1):12-16.
5. Lee KR, Ashfaq R, Birdsong GG, Corkill ME, McIntosh KM, Inhorn SL. Comparison of Conventional Papanicolaou smears and fluid-based, Thin-Layer system for cervical cancer screening. Obstet Gynecol 1997;90(2):278-84.
6. Yeoh GPS, Chan KW, Lauder I, Lam MB. Evaluation of the ThinPrep Papanicolaou test in clinical practice. 6-Month study of 16541 cases with histological correlation in 220 cases. HKJM 1999;5:233-239.
7. Guidos BJ, Selvaggi SM. Use of the ThinPrep Pap test in clinical practice. Diagn Cytopathol 1999;20:70-73.
8. Weintraub J, Morabia A. Efficacy of a liquid-based Thin-Layer method for cervical cancer screening in a population with a low Incidence of cervical cancer. Diagn Cytopathol 2000;22:52-59.
9. Diaz-Rosario LA, Kabawat SE. Performance of a fluid-based, Thin-Layer Papanicolaou smear method in the clinical setting of an independent laboratory and an outpatient screening population in New England. Arch Pathol Lab Med 1999;123:817-821.
10. Hutchinson ML et al. Homogenous sampling accounts for the increased diagnostic accuracy using the ThinPrep Processor. Am J Clin Pathol 1994;101:215-219.
11. Papillo JL, Zarka MA, Jon TLS. Evaluation of the ThinPrep Pap test in clinical practice. Acta Cytol 1998;42:203-208.
12. Bur M, Knowles K, Pekow P, Corral O, Donovan J. Comparison of ThinPrep preparations with Conventional cervicovaginal smears-Practical considerations. Acta Cytol 1995;39:631-42.

ANAHTAR TESLİMİ İVf MERKEZLERİ KURULUR

<p>Auto Immunoassay Sistemleri Kateterler Embriyo Transfer Kateterleri IUI Kateterler H/S Kateterler Diagnostik Test Kitleri Ovulasyon (LH) Test Kitleri Bio Screen TEST Kitleri Gebelik Test Kitleri(Hcg) Fecal Occult Kan Testi Kitleri Yumurta Toplama İğnesi İğne ve Tubing Setleri Yumurta Toplama Pompası</p>	<p>Vasat ve Kimyasallar Vasatlar Vasat Katkıları IVF Medyası Yıkama Vasatı Dondurma ve Çözme Vasatları Sperm Yıkama ve IUI Medyası Laboratuar Sarf Malzemeleri(Semen Analizi) Sperm Sayımı ve Semen Analizi Ürünleri Semen Toplama Ürünleri Boyalar</p>
<p>Laboratuar Cihazları Mikroskoplar Tabla Isıtıcıları ve Slideler Hava Temizleme ve Filtrasyon Sistemleri Santrifüjler Laboratuar Sarf Malzemeleri(Plastik malzemeler ,eldivenler vb.) Santrifüj Tüpleri Disposable pipet ve pipet uçları Örnekleme Kapları Hücre Kültür Kapları Eldivenler Şırıngalar Kryogenic Sarf Malzemeleri Hız Kontrollü Dondurma Sistemleri Dewars ve Shippers Kryo Kapları Stravs(IMV) Diğer sarflar</p>	<p>ICSI Ürünleri Mikropipetler Denuding Pipetler ICSI Reagent ve Yağları Leep Cerrahi Setleri Smear fırçaları Ultrasound Sarf Malzemeleri Amniosentez İğneleri IVF Kitleri Needleguidelar Kılıflar(Sterile veya Non Sterile) Antiallerjik Jeller (Sterile veya Non Sterile) Jel Isıtıcılar Prob Yıkama ve Dezenfeksiyon Sistemleri Ultrasoundları Temizlemeye Yönelik Problemlerini Bozmayan Özel Dezenfektan Spreyler</p>

TERMINAL
MEDİKAL SİSTEMLER
SANAYİ VE TİC. A. Ş.

Mithatpaşa Caddesi No:49/10 Yenisehir 06420 ANKARA
Tel: +90 (312) 435 90 37 - 38 Faks: +90 (312) 435 90 39
e-mail: terminalmedical@superonline.com

OVERİN ANNÜLER TÜBÜLLÜ SEKS-KORD TÜMÖRÜ BİR OLGU SUNUMU

Sex Cord Tumor with Annular Tubules, Case Report

Dr.Gözde Kır, Dr. Özay Oral, Dr.Handan Çetiner, Dr. Ateş Karateke

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ÖZET

Annüler tübüllü seks-kord tümör nadir görülen bir over tümörüdür. Peutz-Jegher Sendromu ile birlikte ve izole olarak izlenmektedir. Peutz-Jegher Sendromu olmayan kadın hastada, overyan annüler seks-kord tumor saptanmış olup, olgu literatür bulguları eşliğinde tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler : Over, Annüler tübüllü seks- kord tümör

ABSTRACT

Sex-cord tumor with annular tubules is seen very rarely among ovarian tumors. It may be seen with or without Peutz-Jegher Syndrome. In the ovary of 43 years old woman without Peutz-Jegher Syndrome, Sex-cord tumor with annular tubules was found and this case has been discussed along with literature findings.

Key Words : Ovary, Sex-cord tumor with annular tubules

GİRİŞ

Annüler tübüllü seks-kord tumor (ATSKT) ilk defa 1970 yılında Scully tarafından tanımlanmış olan, nadir bir over tümörüdür. (1) Peutz-Jegher Sendromlu (PJS) hastalarda ve izole olarak izlenebilmektedir. PJS li hastalarda genellikle bilateral, multiple küçük nodüller halinde ve benign olarak görülmektedir. Bu grup hastalarda serviksin "Adenoma Malignum" u ile birlikteliğinden bahsedilmektedir. (2,3,4) PJS u olmayan hastalarda ise daha çok tek taraflı, daha büyük (ortalama 10 cm çapında) ve tek nodül halindedir. Bu grup hastaların yaklaşık % 10 oranında malign seyrettikleri bildirilmektedir. (4,5,6)

ATSKT genellikle Sertoli hücreli tümör ve/veya Granüloza hücreli tümör ile birlikte bulunan hyalin membran içeren kompleks tübüller haline izlenmektedir. (7) Bazı hastalarda ATSKT a bağlı menstrual düzensizlik, postmenopozal kanama ve puberte prekoks gibi hiperöstrojenizm semptomları bildirilmektedir. (8,9)

OLGU

43 yaşında G5, P4, Y4, D&C 1 olan kadın hasta düzensiz vaginal kanama nedeniyle hastanemize başvurmuştur. Yapılan fizik muayenesi, kan ve biokimya değerleri normal sınırlar içerisindeydi.

Pelvik USG de sol overde içerisinde solid ve kistik komponentlerin izlendiği 89x82x65 mm boyutlarında kitlesel lezyon bildirildi. Sol over orijinli (malign?) neoplastik süreç ile uyumlu düşünüldü; eksizyon önerildi. CA 125 normalin üst sınırında idi. Olguya frozen eşliğinde TAH+BSO planlandı.

Kitlenin makroskopik incelenmesinde, 12 cm çapında dış yüzeyi düzenli, kirli beyaz renkte yuvarlak doku parçası,

kesitinde multiloküle kistik alanlar içermekteydi. Daha yaygın olarak solid sarı renkli görünümdeydi.

"Düşük malignite potansiyeli taşıyabilecek, seks-kord stromal tümör" şeklinde frozen yanıtı verildi. TAH+BSO, sağ ,sol eksternal iliak lenf nodu örneklenmesi ve parsiyel omentum rezeksiyonu, appendektomi yapıldı.

Mikroskopide, yaygın olarak, fibröz stroma içerisinde sırt sırta vermiş, solid veya lümeni bulunan uzun tübüller izlendi. Tübüller iyi diferansiye kolumnar epitel hücreleri ile döşeliydi. Nükleer atipi, mitotik aktivite izlenmedi. Bu kısımlar Sertoli Hücreli Tümör yönünde diferansiyasyon olarak değerlendirildi. (Resim 1) Bazı alanlarda ise basit ve kompleks annüler tübüller görüldü. Tübüller halka şeklinde olup, merkezde bazal membran benzeri materyal, arada anükleer stoplazmik zon ve periferde yerleşimli nükleuslar mevcuttu. Fokal alanlarda tübüllerin kalsifikasyonu dikkat çekmekteydi. (Resim 2) İmmünohistokimyasal incelemede EMA (-), vimentin (+) ve inhibin (+) olarak saptandı. Böylece, ayırıcı tanıda bulunan iyi diferansiye endometrioid karsinom ekarte edildi.

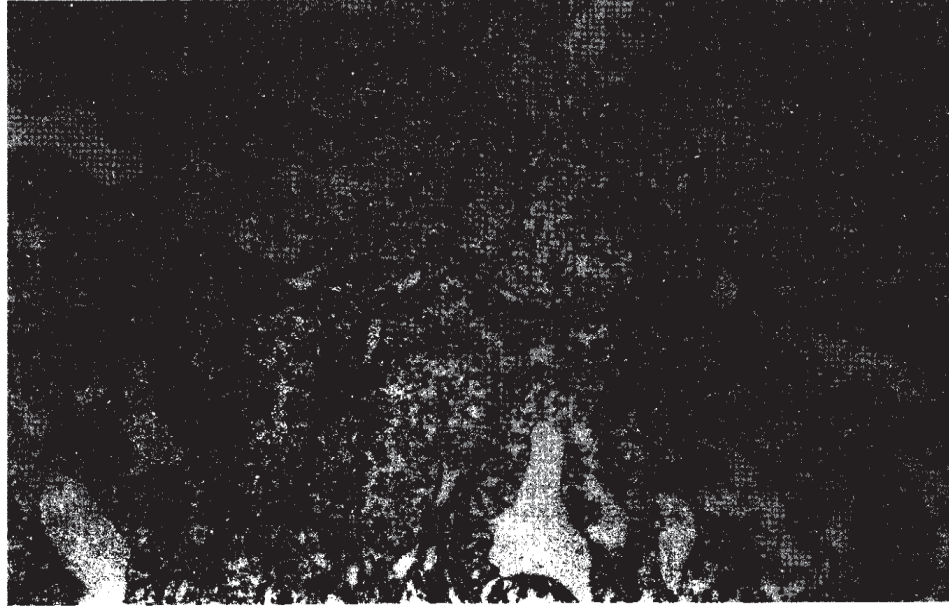
Histerektomi materyalinde kronik servisit, regeneratif endometrium ve adenomyozis odakları görüldü. Sağ over ve tubada özellik yoktu. Sağ eksternal iliak 'a ait bir, sol eksternal iliak'a ait dört adet lenf düğümünde reaktif hiperplazi, batın yıkama sıvısında seyrek lenfosit ve mezotel hücreleri, omentum ve appendiksde taze kanama izlendi.

TARTIŞMA

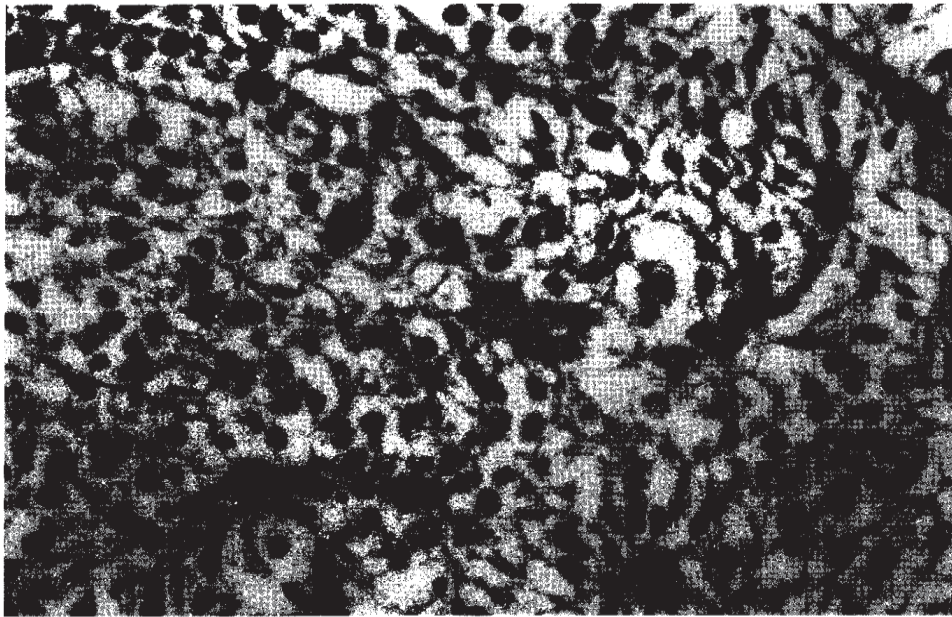
ATSKT overin nadir görülen bir tümörüdür. PJS u ile birlikte olup, olmamasına göre klinik prezentasyonu değişmektedir.PJS lu hastaların üçte birinde operasyon sırasında veya otopsilerde saptanan insidental lezyonlar şeklindedir. PJS ile birlikte olmayan olgularda ise hemen her zaman palpabl kitle oluştururlar. Sendromlu hastaların % 40 ında ,sendromsuz olgularda ise nadiren hiperöstrojenizm bulguları izlenir. PJS lu hastalarda tümörün izlendiği ortalama yaş 27 iken, sendrom yokluğunda 34 dür.Bizim olgumuzda da görüldüğü gibi,

ATSKT larda vimentin (+), EMA(-) olarak bildirilmektedir. (10)

PJS nun izlenmediği olguların en azından beşte birinin malign olduğu, lenfatikler yoluyla yayıldığı bildirilmektedir. Rekürrenslere genellikle geçtir. Mediasten ve servikal lenf düğümlerinde multiple rekürrenslere ortaya çıkabilmektedir.(2) PJS ile birlikte izlenen tümörlerin genellikle benign oldukları kabul edilmekle birlikte ,PJS lu 47 yaşında bir kadında bilateral malign ATSKT olgusu bildirilmektedir. Bu olguda salpingial lenfovasküler alanlarda tümör embolilerinin ve sağ, sol pelvik lenf düğümlerinde metastazların saptandığı belirtilmektedir.(11)



Resim 1 : Sertoli Hücreli Tümör yönünde diferansiasyon alanları (HE x 100)



Resim 2 : Merkezde bazal membran benzeri materyal, arada anükleer stoplazmik zon ve periferde yerleşimli nükleuslardan oluşan annüler tübül yapısı (HE x 400)

KAYNAKLAR

- 1- Scully RE: Sex cord tumor with annular tubules,a distinctive ovarian tumor of the Peutz Jegher Syndrome.Cancer 1970;25: 1107- 1121.
- 2- Scully RE, Young RH,Clement PB: tumors of the Ovary,Maldeveloped Gonads,Fallopian Tube and Broad Ligament Washington D.C. Armed Forces Institute of Pathology, 1998; 219-223.
- 3- Griffith LM.,Carangiu ML : Sex Cord tumor with Annular Tubules Associated with Endometriosis of the Fallopian Tube. Am J Clin Pathol 1991; 96: 259-262.
- 4- Rung A, Shoham Z, Open M, Altmen Y, Dgani R,Zadik Z: Sertoli Cell Tumor Causing Precocious Puberte in a Girl with Peutz-Jegher Syndrome, Gynecologic Oncology 1998; 70,421-424.
- 5- Fox H, Wells M. Obstetrical and Gynaecological Pathology New York ; Churchill Livingstone, 1995 ; 835-836.
- 6- Shen k, Wu PC,lang JH, Huang RL,Tang MT,Lian LJ: Ovarian sex cord tumor with annular tubules: a report of six cases. Gynecologic Oncology 1993 : Feb: 48 (2) : 180-184.
- 7- Astengo OC : Ovarian sex-cord tumor with annular tubules,Case report with ultrastructural findings.Cancer 1984 Sep 15 ; 54(6) : 1070-1075.
- 8- Young RH,Welch WR,Dickersin GR,Scully RE:Ovarian sex cord tumor with annular tubules: review of 74 cases including 27 with Peutz Jegher syndrome and four with adenoma malignum of the cerviks. Cancer 1982 oct 1; 50(7): 1384-1402.
- 9- Ahn GH, Chi JG, Lee SK : Ovarian sex cord tumor with annular tubules. Cancer 1986 Mar 1: 57 (5) : 1066-1073.
- 10- Guerrieri C ,Franlund B,Malmstrom H, Boeryd B:Ovarian endometrioid carcinomas simulating sex cord-stromal tumors: a study using inhibin and cytokeratin 7. Int J Gynecol Pathol 1998 Jul: 17 839: 266-271.
- 11- Lele SM,Sawh RN,Zaharopoulos P. ve ark : malignant ovarian sex cord tumor with annular tubules in a patient with Peutz-Jegher Syndrome: a case report. Mod Pathol 2000 Apr; 13(4):466-470.

İNFERTİLİTE CERRAHİSİNDE BİR ADEZYON BARIYERİ OLAN INTERCEED (TC7) KULLANIMININ ETKİNLİĞİ : Bir tavşan modellemesi.

The efficacy of interceed (TC7) for prevention of adhesions following surgeries of infertility.

Dr.Cihan Öztopçu, Dr.Cemal Atalay, Dr. Ferit Saraçoğlu

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

ÖZET

Amaç: İnfertilite cerrahisinde bir adezyon bariyeri olarak kullanılan Interceed (TC7) nin etkinliğinin gösterilmesi.

Materyal ve Metod: Çalışmamız; Nisan 1999 - Haziran 1999 tarihleri arasında 30 adet Yeni Zelanda tavşanı üzerinde gerçekleştirilmiştir. Interceed grubundaki 15 tavşanda her iki over dikkatlice tutularak yüzeylerine koterizasyon uygulandı ve Interceed tabakaları overlerin yüzeyini kaplayacak şekilde yerleştirildi. Kontrol grubundaki diğer 15 tavşanda ise koterize edilen overlerin üzerine Interceed konulmadı. Dört hafta sonra kontrol laparatomilerinde adezyonlar değerlendirildi.

Bulgular: Kontrol laparatomilerinde, karın içersinde ve overlerin yüzeylerinde herhangi bir Interceed kalıntısına rastlanılmadı. Sonuçta elde edilen veriler dikkate alındığında her iki grupta adezyon oluşumu açısından farklılık saptanmamıştır (p=0,578).

Sonuçlar : Her ne kadar Interceed'in hem hayvan hem de insan çalışmalarında pelvik adezyonları azalttığı ortaya konmuşsa da; bizim çalışmamızda, Interceed'in, adezyon oluşumunu azaltıcı bir etkinliği ortaya çıkarılmamıştır. Bunun bir nedeni olarak over dokusunun iyileşmesinin, peritondan farklı bir intrinsek mekanizma ile olduğu düşünülebilir. Diğer bir etken de her ne kadar tavşan modellemesi, reproduktif cerrahi konusunda standart bir model olarak kabul edilse de; her zaman insan üzerindeki klinik tabloyu ve cerrahi hasarı göstermekte ideal seçim olmayabilir. Bu düşüncelerin ışığı altında, Interceed gibi diğer bariyer görevi gören postoperatif adezyon oluşumunu engellemesi düşünülen maddelerin etkinliğinin ortaya konulabilmesi için daha çok ve içerikli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler : Postoperatif adezyon, infertilite, oksidize selüloz

ABSTRACT

Objective: To show the efficacy of interceed (TC7) as an adhesion barrier after infertility surgeries.

Method: A total of 30 New Zealand rabbits included into the study. All rabbits were divided into 2 groups; The Interceed group (n=15) and the control group (n=15). After following the cauterization of the two ovary; interceed sheets were covered on the cauterized areas in interceed groups while the cauterized ovaries left opened in the control group. Four weeks after the operations control laparotomies were done to evaluate the adhesions in both groups.

Results: In control laparotomies no residual interceed sheets were found. As a result we did not find any statistically significant difference in adhesion formation between the two groups (p=0,578).

Conclusions : Although some reports have showed that interceed was an effective barrier for prevention of adhesion formation after infertility surgeries; we could not find such an effect in our study. According to us one of the possible reason might be the difference of healing process between ovarian tissue and peritoneum. And another possible reason for our study is we used a rabbit model instead of a human model. Because of these factors, in order to show the effectiveness of barrier methods for preventing adhesion formation after the infertility surgeries, more studies are needed.

Key Words : Postoperative adhesion, infertility, oxidized cellulose

GİRİŞ

İnfertilitenin cerrahi olarak düzeltilebilen nedenleri arasında; tuboperitoneal hastalıklar ve uterus kavitesinin anormallikleri gelir. Bu iki faktör infertil çiftlerin yaklaşık olarak %40'nı oluşturmaktadırlar (1). Bu geniş kategori içersine; adezyonlar, endometriozis implantları ve kısmi-total tubal obstrüksiyonlar da girmektedir. Bu sayılan faktörlerin oluşmasında etken olan nedenler ise; önceden geçirilmiş bir operasyon, endometriozis ve pelvik enfeksiyonlardır.

İnfertilite cerrahisinde önemli olmakla birlikte, çoğunlukla unutulmuş bir konu, adezyonların oluşmasının engellenmesidir. Adezyonlar cerrahiden sonra 3 saat gibi kısa bir sürede oluşabilmektedirler (2).

Mikrocerrahi tekniklerinin kurallarına uygun olarak uygulanması ile postoperatif adezyon oluşumu bir miktar azaltılmış ve postoperatif fertilité oranlarında da bir miktar artış sağlanmıştır (3). Ancak yapılan birçok çalışma göstermiştir ki;

bu mikrocerrahi kurallarına uyulsa da hastaların %56 ile %100'ünde postoperatif adezyonlar oluşmaktadır (4). Bu nedenle adezyon oluşumunu önlemede etkili olabilecek bazı ajanların kullanımına gerek duyulmuştur. Bu ajanların adezyon oluşumunu azaltma mekanizmaları; başlangıçta oluşan enflamatuar cevabı ve bunu takiben salınan eksudayı azaltmak (kortikosteroid v.b.); koagülasyonu inhibe etmek (heparin v.b.); fibrinolizisi aktive etmek (streptokinaz v.b.); fibrin ile örtülü yüzeylerin mekanik olarak birbirlerinden uzaklaşmasını sağlamak (kristalloid solüsyonlar, oksidize sellüloz v.b.) ve fibroblastik proliferasyonu önlemektir (5).

Adezyon oluşumunun önlenmesinde kullanılan mekanik bariyerler hem endojen dokudan hem de ekzojen materyallerden oluşabilmektedir. Surgicel, gelfoam ve gelfilm birer ekzojen maddelerdir ve her ne kadar primer görevleri hemostaz sağlamak ise de adezyonları önlemede bariyer olarak da kullanılmaktadırlar.

Emilebilen bir bariyer olan Interceed (TC-7) ise Surgicel'in yeni bir şeklidir. Interceed bir oksidize rejenera sellülozdur ve primer olarak adezyonları önlemek için geliştirilmiştir. Periton yüzeyine uygulandıktan sonra Interceed, 8 saat içinde düzgün yüzey oluşturan bir jel haline gelir. Bu şekilde karşılıklı iki yüzey arasında fiziki bir bariyer görevi görerek, fibrin bantlarının oluşumunu engeller. Materyal 3-4 gün içinde vücuttan tamamen emilir ve herhangi bir allerjik reaksiyona sebebiyet vermez (4). Interceed'in uygulanması sırasında serbest kanın mevcudiyeti etkinliğini oldukça azaltır.

Bu nedenle Interceed konmadan önce hemostazın tam olarak sağlanması ve serbest kanın ortamdaki temizlenmesi gerekmektedir. Hayvan modelleri ile yapılan çalışmalarda over korteksindeki insizyon hattının mikrocerrahi yöntemlerle kapatılmasının; lazer ve bipolar elektrokoter kullanılarak hemostaz sağlanmasını takiben bu insizyon hattının açık bırakılmasına göre daha adezyojenik olduğu gösterilmiştir (5,6). Bu bulguların sebebinin ise; muhtemel bir doku iskemisi ve mikrocerrahiye ait doku travması ile aynı zamanda sütür materyalinin adezyojenik özelliğinden kaynaklandığı düşünülmüştür. Bununla birlikte insizyon hattı açık bırakılan over yüzeyi de düzensiz bir yüzey oluşturacağından, adezyona sebebiyet vereceği bilinmektedir.

Biz de bu çalışmamızda over korteksinde oluşturulan bipolar koter yaralarını Interceed tabakaları ile kapatarak, bunun postoperatif adezyon formasyonunu ne oranda etkilediğini araştırdık.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışma; Nisan 1999 - Haziran 1999 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Veterinerlik Fakültesinden alınan 30 adet sağlıklı, üreme çağına olan (4 aylık), doğum yapmamış beyaz Yeni Zellanda tavşanları üzerinde gerçekleştirilmiştir. Tavşanların ortalama ağırlıkları 2500 - 3500 gram arasındaydı.

Hayvanların bakımı ve diyetleri ile diğer yaşam koşulları Avrupa Veterinerler Komitesi'nin kuralları gereğince sağlanmıştır (7). Her bir tavşan kendilerine ait ayrı bir kafeste operasyon öncesinde 1 hafta süre ile dinlendirilmiştir. Yine operasyondan önce tavşanların tümü bir veteriner tarafından genel sağlık kontrolünden geçirilmiştir.

Operasyon gününden 1 gün önce tüm tavşanlara profilaktik olarak Ceftriaxon 200 mg. yapıldı. Tavşanlar operasyondan 12 saat önce aç bırakıldılar. Operasyona Xylazine Hydrochloride 10 mg/kg i.m. premedikasyonu ile başlandı ve anestezinin devamı Ketamine Hydrochloride 10 - 44 mg/kg i.m. dozu ile sağlandı.

Tavşanların fossa paralumbalis bölgeleri traşlandıktan sonra, Povidone-iodine solüsyonu ile temizlendi ve steril örtülerle ameliyat sahası örtüldü. Operatörlerin eldivenleri talk pudrasından arındırıldıktan sonra, spina iliacaanın 1 cm. dışından geçen axiller hat hizasında 2-3 cm. uzunluğunda kesi ile laparotomiye geçildi. Interceed grubunu oluşturan 15 tavşanda her iki over dikkatlice tutularak hilum seviyesinde yüzeylerine üç ayrı noktaya bipolar elektrokoter ile koterizasyon uygulandı. Steril Interceed tabakalarından metzenbaum makasla overlerin yüzeyini kaplayacak miktarda kesilerek yerleştirildi ve overlerin yüzeyine yapışmasını sağlamak üzere steril izotonik ile ıslatıldı.

Kontrol grubunu oluşturan diğer 15 tavşanda ise koterize edilen overlerin üzerine Interceed konulmadı. Tüm tavşanlarda batın katları 3-0 Vicryl ile; cilt ise stapler ile kapatıldı. Operasyonlar sırasında mikrocerrahi tekniğe büyük özen gösterildi, dokulardaki hemostaz tam anlamıyla sağlandı ve dokular steril izotonik ile irrije edilerek kurumaları önledi.

Tüm tavşanlar postoperatif dönemde kendi kafeslerinde iyileşme sürecine bırakıldılar. Dört hafta sonra tavşanların hepsine yüksek doz succinyl bis-cholin chloride verilerek ötanazi uygulandı.

Kontrol laparatomileri tarafsız bir operatör tarafından uygulandı ve oluşmuş pelvik adezyonlar Satish K. Nair'in yayınladığı şekilde evrelendirildi. Buna göre; Evre 0, hiç adezyonun bulunmaması; Evre I, karın organları arasında veya bir organdan karın ön duvarına doğru uzanan tek bir bant şeklinde adezyonun bulunması; Evre II, karın organları arasında veya bir organdan karın ön duvarına doğru uzanan iki adet bant şeklinde adezyonun bulunması; Evre III, karın organları arasında veya bir organdan karın ön duvarına doğru uzanan ikiden fazla bant şeklinde adezyonların bulunması ya da barsakların karın ön duvarına yapışmadan bir kitle oluşturmaları; Evre IV, adezyon bantlarının sayı ve şekillerine bakılmaksızın organların karın ön duvarına direk olarak yapışmasıdır.

Adezyonların elde edilen skorları SPSS 10.0 programı kullanılarak Ki-Kare testi ile karşılaştırıldı.

BULGULAR

Otuz adet beyaz Yeni Zellanda tavşanından 26 tanesi çalışmayı tamamlayabildi. Interceed grubunda yer alan bir tavşan postoperatif 1. günde ölürlen; kontrol grubunda yer alan bir tavşan ise postoperatif 3. günde öldü. Yine kontrol grubunda yer alan iki tavşan yara yeri komplikasyonları nedeni ile çalışmadan çıkarıldı.

Kontrol laparatomilerinde, karın içersinde ve overlerin yüzeylerinde herhangi bir Interceed kalıntısına rastlanılmadı.

Interceed ve kontrol gruplarına ait adezyon skorları Tablo 1'de gösterilirken; interceed ve kontrol gruplarının istatistiksel verileri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Sonuçta elde edilen veriler Ki-Kare testi ile değerlendirildiğinde, Ki-Kare katsayısı 14,276 olarak saptanmış olup, bu değer istatistiki olarak anlam taşımamaktadır ($p=0,578$). Her iki grupta adezyon oluşumu açısından farklılık saptanmamıştır.

TARTIŞMA

Yara iyileşmeleri ve adezyon oluşumu üzerine yapılan çalışmaların çoğu travmatik periton defektleri üzerinde yoğunlaşmıştır. Periton iyileşmesinin ilk 48 saatinde fagositik hücre infiltrasyonu sonucunda travma sonucu oluşan artıklar ortamdaki temizlenir. Yetmişikinci saat sonunda, yaranın etrafı aktif mezotel hücreleri ve fibroblastlar ile çevrilerek defektin tabandan ve yanlardan kapanması süreci başlar. Yedi ile onuncu günler arasında ise, dokudaki damarlanma daha da azalır, fibrin çözülür ve bir kollajen tabakası meydana gelir (8).

Tablo 1 : Adezyon Skorları

No.	İnterceed Grubu		Kontrol Grubu	
	Sol	Sağ	Sol	Sağ
1	1	2	0	1
2	4	1	1	4
3	2	2	0	0
4	2	1	EX	
5	0	0	2	0
6	0	0	0	0
7	0	0	3	0
8	4	3	1	2
9	0	3	0	1
10	1	1	0	0
11	3	4	4	2
12	0	0	2	0
13	0	0	3	1
14	1	4	Yara yeri komplikasyonu	
15	EX		Yara yeri komplikasyonu	

Tablo 2 : Interceed ve Kontrol grubunun sonuçları .

Evre	Interceed Grubu n (%)	Kontrol Grubu n (%)
0	11 (%39,3)	11 (%45,8)
1	6 (%21,4)	5 (%20,8)
2	4 (%14,3)	4 (%16,8)
3	3 (%10,7)	2 (%8,3)
4	4 (%14,3)	2 (%8,3)
TOPLAM	28 (%100)	24 (%100)

Ki-Kare= 14,276 (p=0,578)

Daha önceleri yapılan çalışmalarda; periton hasarının, kan damarlarının geçirgenliğini arttırdığı, bunun sonucu olarak da protein yapısında seroanginöz bir sıvının ortama çıktığı ve bunun da fibrinöz bir materyale dönerek komşu intraperitoneal yapıları birbirlerine yapıştırdığı gösterilmiştir (4). Bu nedenlerle bizim de çalışmamızda adezyon oluşumunu önlemek amacıyla kullandığımız ekzojen bariyerin asıl görevi, iyileşme sürecine

giren dokular arasındaki yüzeyleri birbirlerinden fiziki olarak uzak tutmaktır.

Hidrasyon maruz kaldığında Interceed 8 saat içerisinde şişer ve jelatinöz bir yapı meydana getirir. Bunun sonucunda düzensiz haldeki periton yüzeylerinin üzerini örter ve fibrin bantları ile muhtemel fibroblast invazyonunu engelleyerek adezyon oluşumunu önler (4,9). Interceed karın boşluğunda kaldığı 2 hafta içinde tam olarak emilir ve ortadan kalkar (10,11).

Interceed'in (TC-7) ilk geliştirildiği dönemlerde yapılan bazı hayvan çalışmalarında postoperatif adezyon skorlarında azalmalar saptanmıştır (11,12). Buna karşılık diğer bazı hayvan çalışmalarında ise, kontrol grupları ile karşılaştırıldığında (13) veya %32 dextran 70 kullanımı ile karşılaştırıldığında (14) ya da ringer laktat kullanımı ile karşılaştırıldığında (15); adezyon oluşumunu önlemede önemli bir farklılık gösterilememiştir. Diğer bir çalışmada ise, tavşanlarda, Interceed ile birlikte 1000 Ü/ml miktarında intraabdominal heparin de kullanılmıştır (16). Interceedin tek başına kullanıldığı çalışmalar ile karşılaştırıldığında, bu çalışmada adezyon oluşumunun belirgin oranda azaldığı görülmüştür.

Bu çalışmaların bir kısmında yapılan mikroskopik incelemelerde; Interceedin varlığında immün cevapta bir artışın olmadığı; sellülozun makrofajlar tarafından ortamdan kaldırıldığının gösterilmesi ile ortaya konmuştur (16).

Haney ve Doty (1992) ise Interceedin etkilerini fareler üzerinde denemişlerdir (17). Çalışmalarının sonucunda; Interceed ile temasa geçen periton yüzeyindeki normal mezotelin de geniş olarak ortadan kalktığını göstermişlerdir. Bunun da; sonradan her ne kadar normal iyileşme süreci başlasa da, bazı de novo adezyonlara yol açtığını belirtmişlerdir.

İlk zamanlarda yapılan hayvan çalışmalarını takiben daha sonra insanlar üzerinde, çoklu merkezler halinde gerçekleştirilen randomize progresif çalışmalar da yapılmıştır (10). Adezyolizis endikasyonu ile laparotomiye alınan 74 hastanın randomize olarak pelvis duvarlarından birine Interceed yerleştirilirken, diğer duvar kontrol olarak belirlenmiştir. Daha sonra laparotomi ile kontrolleri yapılan hastalarda; Interceed konulan duvarda adezyon oluşumu %46 olarak tesbit edilirken, kontrol olarak belirlenen duvarlarda adezyon oluşumu %72 olarak belirtilmiştir.

Diğer bir klinik çalışma da Japonya'da yapılmış ve laparotomi geçiren 63 hastada Interceedin adezyon oluşumunu önlemedeki etkinliği araştırılmıştır (18). Bu çalışmanın sonucunda da Interceed postoperatif adezyonların oluşumunu önlemede etkili olarak bulunmuştur.

Her ne kadar Interceed'in hem hayvan hem de insan çalışmalarında pelvik adezyonları azalttığı ortaya konmuşsa da (10-12); bizim çalıştığımız tavşan modellemesinde, Interceed'in, oluşturulan over yüzeyi koterizasyonlarının üzerlerini örtmesini takiben adezyon oluşumunu azaltıcı bir etkinliğinin varlığı ortaya çıkarılamamış ve kontrol grubu ile adezyon skorlanması arasında anlamlı bir fark tesbit edilememiştir.

Bu durumun over dokusunun iyileşmesinin, peritondan farklı bir intrinsek mekanizma ile olduğu düşünülebilir. Ancak; over yüzeyinin mezotel dokusu, müller sistemi ve de periton epiteli ile aynı mezodermal taslağı paylaştığından, iyileşme mekanizmalarının da aynı olması beklenir.

Bir diğer husus da her ne kadar tavşan modellemesi, reproduktif cerrahi konusunda standart bir model olarak kabul

edilse de; her zaman insan üzerindeki klinik tabloyu ve cerrahi hasarı göstermekte ideal seçim olmayabilir.

Bu düşüncelerin ışığı altında, Interceed gibi diğer bariyer görevi görerek postoperatif adezyon oluşumunu engellemesi düşünülen maddelerin etkinliğinin ortaya konulabilmesi için daha çok ve içerikli çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Wilson EA. The infertile couple: Interview and physical examination. Givens JR (ed): The infertile female, Chap.2. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1979.
2. Wiskind AK, Rice VM, Dudley AG. Evaluation of adhesion formation using Interceed (TC-7) absorbable adhesion barrier on ovarian surgical wounds in the rabbit model. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 1025-8.
3. Diamond MP. Lysis of postoperative pelvic adhesions in infertility. *Fertil Steril* 1979; 31: 287-95.
4. Schwartz LB, Diamond MP. Formation, reduction and treatment of adhesive disease. *Semin Reprod Endocrinol* 1991; 9: 89-99.
5. Brumsted JR, Deaton J, Lavigne E, Riddick DH. Postoperative adhesion formation after ovarian wedge resection with and without ovarian reconstruction in the rabbit. *Fertil Steril* 1990; 53: 723-6.
6. Meyer WR, Grainger DA, DeCherney AH, Lachs MS, Diamond MP. Ovarian surgery on the rabbit: Effect of cortex closure on adhesion formation and ovarian function. *J Reprod Med* 1991; 36: 639-43.
7. Moreno JO, Gomez JMC. Postoperative adhesion after uterine horn surgery in the rat, with the use of TC-7. *Eur J Obstet Gynecol Rep Biol* 1993; 48: 51-9.
8. Ellis H, Harrison W, Hugh TB. The healing of peritoneum under normal and pathological conditions. *Br J Surg* 1965; 52: 471-6.
9. Dimitrijevič SD, Tatarko M, Gracy RW. Biodegradation of oxidized regenerated cellulose. *Carbohydr Res* 1990; 195: 247-56.
10. Interceed (TC-7) Adhesion Barrier Study Group. Prevention of postsurgical adhesions by Interceed, an absorbable adhesion barrier. A prospective, randomized multicenter clinical study. *Fertil Steril* 1989; 51: 933-8.
11. Linsky CB, Diamond MP, Cunningham T, Constantine B, DeCherney AH, diZerega GS. Adhesion reduction in the rabbit uterine horn model using an absorbable barrier, TC-7. *J Reprod Med* 1987; 32: 17-20.
12. Diamond MP, Linsky CB, Cunningham T, Constantine B, diZerega GS, DeCherney AH. A model for sidewall adhesions in the rabbit: Reduction by an absorbable barrier. *Microsurgery* 1987; 8: 197-200.
13. Maxson WS, Herbert CM, Oldfield EL, Hill GA. Efficacy of a modified oxidised cellulose fabric in the prevention of adhesion formation. *Gynecol Obstet Invest* 1988; 26: 160-5.
14. Best C, Rittenhosue D, Sueldo CE. A comparison of TC7 and %32 dextran 70 for prevention of postoperative adhesions in hamsters. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 858-60.
15. Pagidas K, Tulandi T. Effects of Ringer's lactate, Interceed and Gore-Tex surgical membrane on postsurgical adhesion formation. *Fertil Steril* 1992; 57: 199-201.
16. Diamond MP, Linsky CB, Cunningham T, DeCherney AH. Synergistic effects of Interceed and heparin in reducing adhesion formation in the rabbit uterine horn model. *Fertil Steril* 1991; 55: 389-94.
17. Haney AF, Elissa D. Murine peritoneal injury and de novo adhesion formation caused by oxidized regenerated cellulose (Interceed) but not expanded polytetrafluoroethylene (Gore-Tex). *Fertil Steril* 1992; 57: 202-8.
18. Sekiba K. Use of Interceed absorbable adhesion barrier to reduce postoperative adhesion reformation in infertility and endometriosis surgery. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 518-22.

REKTOVAJİNAL SEPTUMDAKİ DERİN ENDOMETRİOZİS LEZYONLARININ ÇIKARILMASINDA BEŞ AŞAMALI GÜVENLİ CERRAHİ YÖNTEM: OLGU SUNUMU

Five Staged, Safe Surgical Modality in Removal of Deep Endometriosis Lesions Located on Rectovaginal Septum: A Case Report

Dr. Ayşe GÜRBÜZ, Dr. Ateş KARATEKE, Dr. Canan KABACA, Dr. Nur DOKUZEYLÜL

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul

ÖZET

Derin endometriozis retroperitoneal boşluğu 5 mm veya daha fazla derinlikte penetre eden lezyon olarak tanımlanır ve tedavisinde güçlükler bulunur. Biz de 31 yaşında rektovajinal septumda derin endometriozis odağı bulunan hastanın beş aşamalı güvenli cerrahi yöntemle tedavisini sunduk. Cerrahi yaklaşımda üreter ve rektuma ait komplikasyonları engellemek ve güvenli operasyon yapmak amacıyla yapılması gerekenleri olgu sunumu bazında hatırlatmayı amaçladık.

Anahtar kelimeler: Derin endometriozis, rektovajinal endometriozis.

ABSTRACT

Deep endometriosis is defined as a lesion which penetrates retroperitoneal space with a depth of 5 mm or more and there are difficulties in its treatment. We presented the five staged operative modality in a 31 year-old female patient with deep endometriosis foci on her rectovaginal septum. We aimed to remind the requisites to do a safe laparotomy and to prevent any complication concerning ureters and rectum on basis of this case report.

Key words: Deep endometriosis, rectovaginal endometriosis.

GİRİŞ

Derin endometriozis, retroperitoneal boşluğu 5 mm veya daha fazla derinlikte penetre eden endometriozis lezyonu olarak tanımlanır. Derin endometriozis lezyonları oldukça aktif olup, yaşla birlikte progresif olarak ilerler. Bu lezyonlar, Douglas, rektovajinal septum, uterosakral ligaman ve bazen uterovezikal bileşke gibi farklı anatomik lokalizasyonlarda yer alırlar. Bu nedenle tedavi şekli endometriozis odağının bulunduğu yere göre değişir (1).

Tedavide laparoskopi, laparotomi gibi cerrahi yaklaşımların yeri olduğu gibi farklı medikal tedavi seçenekleri de önerilmiştir (2-5). Rektovajinal septumu tutan endometrioziste başlıca semptomlar ağır dismenore, dispareni ve kronik pelvik ağrıdır. Rektovajinal septumu tutan endometriozise cerrahi yaklaşım sırasında, rektumun açılması, üreterlerin bağlanması veya kesilmesi gibi komplikasyonlar sıkça görülür. Biz de kronik pelvik ağrı sebebiyle yaşam kalitesi olumsuz yönde etkilenmiş bir rektovajinal septum endometriozis olgusuna uyguladığımız güvenli cerrahi yaklaşımı sunduk.

OLGU

31 yaşında, evli, ev hanımı, Gravida 2, Parite 1, Abortus 1 olan, 4 yıldan beri dispareni ve giderek artan kronik pelvik ağrı şikayetleri mevcut olan hastanın 3 yıl önce yapılan sezaryen operasyonu esnasında sol overden kaynaklanan 3x4 cm'lik endometrioma ekstirpe edilme öyküsü mevcut idi. Hastanın yapılan vajinal muayenesinde uterus; normal cesamette, antevort, antefleks, mobil bulundu. Sol over palpabl ve sağ adneks serbest idi. Vajen arka duvarda solda vajen üst 1/3

ile alt 2/3'lük kısmın birleştiği alanda 2x3cm'lik muayene ile hassas kitle palpe edilmekte idi. İncelemede vajen duvarı intakt görünümde idi. Transvajinal ultrasonografide uterus 80x45x34 mm, sağ over 34x22 mm boyutlarında olup, sol overde 34x33 mm'lik endometriomayı düşündüren imaj mevcut idi. Bu bulgularla rektovajinal septumu tutan endometriozis ve ovaryen endometrioma ön tanısı konan hastaya rektum invazyonu olup, olmadığını belirlemek için rektoskopi uygulandı. Rektoskopide rektal mukoza intakt olarak izlendi. Hastaya transabdominal yoldan cerrahi girişim planlandı. Preoperatif bağırsak temizliği ve antitrombotik profilaksi yapıldı. Batına, yeterli çalışma alanı sağlamak için Maylard insizyonla girildi. Her iki pararektal alana periton açılarak ulaşıldı. Lezyonla aynı tarafta bulunan sol üreter Web kanalına dek diseke edilerek penroz drenle askıya alındı.

Douglas boşluğunda serviks arka duvarı ile rektum arasındaki periton açılarak lezyonun sağ tarafından ve altından rektovajinal septum avasküler alanına girildi. Lezyonun bulunduğu 4x4 cm'lik bölgede rektum ön duvarı ile vajen arka duvarı arasında yoğun yapışıklıklar mevcuttu. Endometriotik kitle rektum muskularis tabakasını infiltre ettiği için rektumun muskularis tabakası lezyon üzerinde kalacak şekilde, mukoza açılmadan rektum ön duvarına keskin diseksiyon yapıldı. Böylece rektum lezyondan tamamen ayrılmış oldu. Sol sakrouterin ligamanın infiltre bölümü sakruma yakın kesildi ve lezyon üzerinde bırakıldı. Bu girişimler sonucunda vajen arka duvarına yapışık olarak kalan lezyon, Babcockklemple tutularak vajen arka duvarından koterle ayrıldı. Vajene girildiğinde lezyonun vajen arka duvarını tamamen infiltre ettiği gözlemlendi. 2x2cm'lik vajen duvarı lezyonla beraber çıkarıldı.

Çıkarılan parçanın frozen incelenmesinde sonuç endometriozis olarak geldi. Vajendeki defekt No:0 vicryl ile sütüre edilerek onarıldı. Rektovajinal boşluğa konan hemovak dren ekstraparitoneal olarak insizyon hattının 2 cm altından çıkartıldı. Rektovajinal boşluk peritonize edilerek kapatıldı. Batın insizyonu usulüne uygun olarak kapatıldı. Postoperatif dönemde 1.gün drenen 50cc drenaj oldu. İkinci gün drenaj olmaması üzerine dren çekildi. Hasta postoperatif 4.gün şifa ile taburcu edildi. Hastanın ameliyat sonrası 3.aydaki kontrolünde ağrı şikayeti yoktu.

TARTIŞMA

Cerrahi yaklaşım uygulanan rektovajinal septumdaki endometriozis olgularında rektum ve üretere ait komplikasyonlara sıkça rastlanmaktadır. Bu alana ulaşmanın cerrahi zorlukları nedeni ile semptomların giderilmesi için progestin içeren rahim içi araçlar (6), GnRH analogları ile altı ay süreli medikal tedavi yöntemleri denenmiştir. Ancak sonuçlar yüz güldürücü olmamıştır. Cerrahi olarak laparoskopi veya laparotomi yaklaşımları denenebilir (7-9). Laparoskopik yaklaşım özel cerrahi beceri gerektirir. Buna ilaveten ülkemiz için maliyeti yüksek bir girişimdir.

Nezhat ve ark. yaptığı, laparoskopik yaklaşımın uygulandığı 175 olguluk bir çalışmada hastaların 9'unda barsak perforasyonu gelişmiş, 1 hastaya parsiyel barsak rezeksiyonu uygulanmıştır (10).

Koninckx'in endoskopik eksizyon uyguladığı çalışmasında 1 üreter yaralanması gelişmiş ve hastaların %2-3'ünde operasyon sırasında barsak perforasyonu

görülmüştür(11).

Görüldüğü gibi tecrübeli girişimcilerle bile oldukça önemli düzeyde komplikasyonlar izlenmektedir. Bu nedenle eğer cerrah çok iyi düzeyde laparoskopik tecrübeye sahip değil ise, laparotomi ilk tercih edilecek seçenektir.

Cerrahi yaklaşımda, üreter ve rektuma ait komplikasyonları engellemek ve güvenli operasyon yapmak amacıyla yapılması gerekenler sırasıyla şu şekilde özetlenebilir:

1) Her iki pararektal boşluk açılmalıdır.

2) Lezyonun bulunduğu taraftaki üreter Web kanalına dek diseke edilip askıya alınmalıdır. Diğer üreter görülmeli ve gerekirse aynı işlem o tarafta da uygulanmalıdır.

3) Lezyon ortada kalacak şekilde mümkün olduğunca net olarak rektovajinal boşluk ortaya konulmalıdır. Bu aşamada rektum posterior'a, uterus anterior'a doğru traksiyon yapılarak disseksiyon hattı net olarak görülmelidir.

4) Lezyon keskin disseksiyonla rektumdan ayrılmalıdır.

5) Endometriozis odağı gerekirse vajen açılarak, vajen mukozasını da içerecek şekilde çıkartılmalıdır.

Sonuç olarak; rektovajinal septum yerleşimli endometriozis odaklarının cerrahi olarak çıkartılmasının jinekolojik onkolojik deneyime sahip, retroperitoneal bölgenin anatomisine hakim bir ekip tarafından, tarif ettiğimiz prosedürlerin sırasına uyularak yapılmasının muhtemel komplikasyonları engelleyeceğini düşünmekteyiz. Bu aşamaların laparoskopik beceri ve bilgiye sahip bir ekip tarafından da başarılı şekilde uygulanabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR:

- 1- Chapron C, Dubuisson JB. Management of deep endometriosis. Ann NY Acad Sci 2001; 943:276-80.
- 2- Chapron C, Jacob S, Dubuisson JB, Vieria M, Liaras E, Fauconnier A. Laparoscopically assisted vaginal management of deep endometriosis infiltrating the rectovaginal septum. Acta Obstet Gynecol Scand 2001; 80:349-54.
- 3- Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, Raffaelli R, Tozzi L. Gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for endometriosis of the rectovaginal septum. Am J Obstet Gynecol 2000; 183:1462-7.
- 4- Rechberger T, Tomaszewski J, Jakowicki J. Laparoscopic resection of rectovaginal endometriosis. Gynecol Pol 2000; 71:1134-8.
- 5- Possover M, Diebold H, Plaul K, Schneider A. Laparoscopically assisted vaginal resection of rectovaginal endometriosis. Obstet Gynecol 2000; 96:304-7.
- 6- Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, Portuese A, Raffaelli R. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis. Fertil Steril 2001; 75:485-8.
- 7- Chapron C, Dubuisson JB, Fernandez D, Dousset B. Surgical treatment of endometriosis. Rev Prat 1999; 49:276-8.
- 8- Querleu D. Treatment of rectovaginal endometriosis. Presse Med 1997; 26:774-7.
- 9- Donnez J, Niselle M. Advanced laparoscopic surgery for the removal of rectovaginal septum endometriotic or adenomyotic nodules. Baillieres Clin Obstet Gynecol 1995; 9:769-74.
- 10- Nezhat C, Nezhat F, Pennington E. Laparoscopic treatment of infiltrative rectosigmoid colon and rectovaginal septum endometriosis by the technique of videolaparoscopy and the CO2 laser. Br J Obstet Gynaecol 1992; 99:664-7.
- 11- Koninckx PR. Complications of CO2 laser endoscopic excision of deep endometriosis. Hum Reprod 1996; 11:2263-8.

VAJİNAL KAF PROLAPSUSU TEDAVİSİNDE POSTERİOR İNTRAVAJİNAL SLİNGPLASTİ (İNFRAKOKSİGEAL SAKROPEKSİ) : OLGU SUNUMU

Posterior Intravaginal Slingplasti (Infracoccygeal Sacropexy) for Vaginal Vault Prolapse: A Case Report

Dr. Ateş KARATEKE, Dr. Ayşe GÜRBÜZ, Dr. Canan KABACA, Dr. Ufuk Yılmaz

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul

ÖZET:

74 yaşında, 2 yıl önce histerektomi öyküsü olan, Grade 3 sistosel ve vajinal kaf prolapsusu ve Grade 2 rektoseli olan olguya posterior intravajinal slingplasti (İVS) operasyonu uygulandı. Peroperatif komplikasyonu olmayan hastanın postoperatif 3. aydaki kontrolünde vajinal kaf spina ischiadica'lardan geçen hattın üzerinde tespit edildi. İVS vajan aksını değiştirmeyen, vajeni üç seviyede de destekleyen, efektif, morbiditesi düşük, minimal invaziv bir operasyondur.

Anahtar kelimeler: İnvajinal slingplasti, infrakoksigeal sakropeksi, vajinal kaf prolapsusu

ABSTRACT

A 74 year-old female, with a history of hysterectomy 2 years previously, underwent posterior intravaginal slingplasti (IVS) operation because of Grade 3 cystocele and vaginal vault prolapse and Grade 2 rectocele. There wasn't any operative and postoperative complication. In the third postoperative month, vaginal vault detected over the line traversing the ischial spines. IVS is an effective and minimal invazive operative modality, which supports the vaginal structure on 3 levels without changing the axis of vagina.

Key words: intravaginal slingplasti, infracoccygeal sacropexy, vaginal vault prolapse.

GİRİŞ

Histerektomi sonrası gelişen vajinal kaf prolapsusu tedavisinde sakrospinoz kolpopeksi, Mc Call kuldoplasti, abdominal sakrokolpopeksi veya daha kompleks abdominoperineal operasyonlar uygulanan temel cerrahi girişimler arasındadır (1). Son dönemlerde laparoskopik sakrokolpopeksi ve laparoskopik pelvik taban onarımı gibi daha az invaziv yöntemler kullanılmaya başlanmıştır (2). Ancak laparoskopi yüksek cerrahi beceri ve eğitim gerektiren girişimler olup bu nitelikte eğitim almış jinekolog sayısı sınırlıdır.

Vajinal kaf prolapsusu olan olgularda, sakrospinoz kolpopeksinin vajan aksında değişiklikler yapması ve uzun süreli sonuçlarının iyi olmaması nedeniyle, Mc Call kuldoplastinin sakrouterin ligamanın yeterince kuvvetli olmadığı durumlarda başarılı sonuç vermemesinden dolayı Grade 2 ve Grade 3 vajinal kaf prolapsusu olgularında abdominal sakrokolpopeksi ve eğer varsa diğer defektlerin tamirini kombine ameliyatlarda şeklinde uygulamaktayız. Ancak bu operasyon, sonuçlarının başarılı olmasına rağmen batın açılmasını gerektiren kompleks bir ameliyattır. Operasyon süresinin uzunluğu özellikle yaşlı hastalarda başta ateletaksi olmak üzere, postoperatif komplikasyonlara neden olmaktadır. Presakral venin yaralanmasına bağlı durdurulamayan sakrum önü kanamalarda literatürde bildirilen sakrokolpopeksi ameliyatının muhtemel komplikasyonlarındandır.

Bu olgu sunumunda ilk olarak 1997'de Petros

tarafından minimal invazif bir girişim olarak tanıtılan, integral teoriye dayalı, vajinal kaf prolapsusu onarımında yeni bir metod olan posterior intravajinal slingplastinin (İVS) (infrakoksigealsakropeksi) (3) diğer operasyon metodlarına alternatif olup olamayacağını olgu sunumu bazında tartışmayı amaçladık.

OLGU

E.S. 74 yaşında, Gravida 10, Parite 10. 20 yıldır menapozda olan hastaya 2 yıl önce abdominal histerektomi uygulanmış. Vajinal kaf prolapsusu klinik bulgularıyla kliniğimize başvuran hastanın sorgulamasında ayrıca herhangi bir üriner semptomu bulunmamaktaydı. Pelvik muayenesinde Grade 3 sistosel ve Grade 3 vajinal kaf prolapsusu (kaf introitustan dışarı çıkmaktaydı) ve Grade 2 rektosel tespit edildi. Enterosel izlenmedi. Gerekli tetkikler ve preoperatif hazırlıklar sonrasında posterior İVS (infrakoksigeal sakropeksi) operasyonu uygulandı. Operasyonda polypropylene tape (Tyco Health Care, USA) kullanıldı. Operasyon süresi 60 dakika idi. Ortalama kanama miktarı 50cc idi. Postoperatif dönemde hastada ağrı, ateş, hematoma izlenmedi. Postoperatif ikinci günde taburcu edildi. Postoperatif 3. aydaki kontrolünde litotomi pozisyonunda ıkmakla vajinal kaf spina ischiadica'lardan geçen hattın üzerinde tespit edildi.

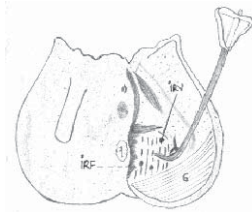
Operasyon

Operasyon epidural anestezi altında dorsolitotomi pozisyonunda uygulandı. Grade 3 sistoseli mevcut olan olgumuzda ilk olarak vajan ön duvarı açıldı ve mesane

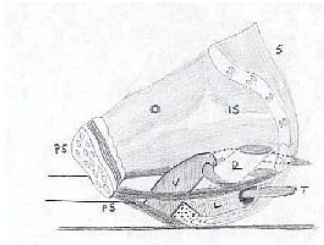
reddedilerek usulüne uygun santral ve paravajinal defekt onarımı yapıldı.

Posterior İVS operasyonu için ilk olarak posterior vajinal duvarda histerektomi skar çizgisinin 1,5 cm altında 4-5 cm'lik transvers insizyon yapıldı. Transvers insizyondan girilerek vajen arka duvarı rektumdan disseke edildi. Bu disseksiyon esnasında enterosel açısından değerlendirilme yapıldı. Olgumuzda enterosel saptanmadı.

Daha sonra eksternal anal sfinkter ve koksiks arasındaki mesafenin ortasından ve anal sfinkterin 2 cm lateral ve posteriorunda saat 4 ve 8 hizasına 0.8 cm'lik cilt insizyonları uygulandı. İVS Tuneller (Tyco Health Care, USA) iskiorektal fossaya doğru vajen aksına paralel, levator kaslar penetre edilerek 4 cm ilerletildi ve bu seviyede Tuneller'in ucu mediale doğru yönlendirilerek vajen kafına yapılan transvers insizyonun lateralinden rektovajinal fasya delinerek vajinal insizyonun köşesinden çıkarıldı. Aynı işlem diğer tarafta da tekrarlandı (Şekil 1 ve 2).



Şekil 1. İVS Tuneller'in iskiorektal fossaya yerleştirilmesi.
İRF: iskiorektal venler; G: gluteus maximus; İRF: iskiorektal fossa.



Şekil 2. Tape yerleştirilmesi, sol parasagittal bakış.
T: tape; PS: simfizis pubis; O: obturator fossa; S: sakrum;
PC: pubokoksigeus kas; V: vajina; R: rektum;
S: iskiyal spina; L: levator kas.

Tape insersiyonu sırasında ve sonrasında rektal perforasyon kontrolü için rektal muayene yapıldı. Tape transvers insizyonun üst kenarına 0 no'lu 2 adet vikril sütün ile fikse edildi.

Uterosakral ligaman kalıntıları, vajen arka duvarına geniş bir vajinal ekartör konularak ve bu ekartörler posterior'a doğru kuvvetle çekilerek hissedildi. Uterosakral ligaman kalıntıları; vajen yan duvarından başlayıp, transvers insizyonun içinden uterosakral ligament kalıntılarından geçilerek karşı taraf vajen yan duvarında sonlanan, iki adet 1 no'lu vikril sütün ile yaklaştırıldı. Bu sütünler bağlanmadan, bağlanması operasyon sonuna bırakılarak askıya alındı.

Vajen arka duvarına, himenal halkadan başlayarak yapılan transvers insizyona kadar, orta hatta aralarında 1.5 cm vajen duvarı kalacak şekilde iki paralel, tam kat longitudinal insizyonlar yapıldı. Oluşturulan bu köprünün lateral kenarları prerektal fossadan diseke edilerek serbestleştirildi. Bu köprü üzerindeki yüzeysel vajinal epitel 50W koagülasyon modunda koterize edildi. Perineal cisim her iki bulbokavernoz kaslar yaklaştırılarak güçlendirildi. Oluşturulan köprünün alt ucu güçlendirilmiş olan perineal cisme, üst ucuda vajen kafına yerleştirilen mesh ve transvers insizyonun üst kenarına tesbit edildi. Vajen yan duvarları ve altındaki prerektal fasya, koterize edilen köprü altına kalacak şekilde vikril sütünlerle tek tek kapatıldı.

Vajen kafındaki uterosakral ligamanlara bağlanmadan konulan sütünler bağlandı. Her iki perineal insizyondan vajen kafi anatomik pozisyona gelecek şekilde ve vajinal doku gerilmeden tape gerilimi sağlandı ve tape uçları cilt hizasından kesildi. Cilt insizyonları No: 0 katgüt ile kapatılarak operasyon tamamlandı.

TARTIŞMA

Histerektomi sonrası vajinal kaf prolapsusu nüks nedeni, sadece dokuların zayıflığı değil, aynı zamanda yeterli ve uzun süreli kollajen bağların gelişimi tamamlanmadan yara dokusunun ayrılmasıdır (4).

Operasyonun amacı De Lancey (5) tarafından tarif edilen vajinal desteğin her 3 seviyesini tamir etmek, güçlendirmek ve bu işlemler sırasında vajinal aksın yönünü değiştirmemektir. Pelvik desteğin 3 seviyede çeşitli sütünlerle sabitlenmesinden dolayı uzun süreli kür mümkün olabilecek gibi gözükmektedir. Vajen kaf prolapsusu olan olgular genellikle yaşlı ve sistemik hastalıkları olan, uzun süreli anesteziyi ve majör cerrahi operasyonları tolere edemeyecek olan hasta grubundan oluştuğu için bu girişimin diğer bir avantajı da vajinal yoldan uygulanabilmesi ve batın açılmasının gerekmemesidir.

Kardinal-uterosakral ligamana konan sütünler ve iskiorektal fossadan geçilerek konulan prolens mesh birinci seviyede destek oluşturmaktadır. Vajen arka duvarından koterize edilerek oluşturulan vajen mukoza köprüsü, herninin en zayıf bölgesi olan merkezini ve ikinci seviyeyi desteklemektedir. Perineal cismi güçlendirmek için yapılan işlemler de üçüncü seviyede destek oluşturmaktadır. Birinci ve üçüncü seviyedeki destek dokusu ikinci seviyedeki destek dokusu ile birleştirilmektedir ve böylece bu üç seviye arasında bir bütünlük sağlanmaktadır.

Bu üç seviyede bütünlük sağlayan mekanizmayı diğer operasyonlarda görememekteyiz. Sakrospinoz kolpopeksi, McCall Culdoplasti ve transabdominal sakrokolpopeksi operasyonlarında birinci seviyede yani vajinal kaf seviyesinde destek sağlanmaktadır. Bu operasyonlarda perineal cisim ayrıca güçlendirilse bile arada köprü oluşturulmadığından birinci ve üçüncü seviye destek arasında bir bütünlük oluşturulamamaktadır.

Bu durum da yapılan operasyonun uzun vadeli başarısını düşürmektedir. Birbirinden bağımsız, bir bütünlük sağlanmadan yapılan destekler yeni defektlere yol açacaktır. Bu nedenle teorik olarak uygun kaf desteğinin bu operasyonla sağlandığını düşünmekteyiz.

Sakrospinoz kolpopeksi'nin vajen aksını değiştiren, enterosel oluşumuna ve belirgin postoperatif ağrıya neden olabilen, ve kan transfüzyonu insidansı yüksek olan bir operasyon olduğu gösterilmiştir (6). Transabdominal sakrokolpopeksi, operasyon süresi uzun, intraabdominal organ yaralanmasına neden olabilen, kan transfüzyon riski daha yüksek olan ve %10 febril morbidite izlenen bir girişimdir (7).

İVS Tunneller'in yaralama olasılığı olan yapılar inferior rektal damarlar ve sinirlerdir (8). Ancak enstrümanın yuvarlak başının plastik olması bu yapılara zarar verme riskini düşürmektedir. Çalışmalarda posterior vajinal forniksteki gevşekliğin neden olduğu belirtilen urgency, noktüri ve pelvik ağrı şikayetlerinin posterior İVS operasyonu ile çözüm bulunduğu bildirilmektedir (9). Ancak bizim olgumuzda bu semptomlar bulunmadığından bu konuda yorum yapamamaktayız.

Farnsworth'un 93 olguluk çalışmasında, ortalama 12 aylık takip sonucunda prolapsus kür oranı % 91 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada operasyon sırasında 1 rektal perforasyon ve erken dönemde 1 tape erozyonu olduğu belirtilmiştir (9).

Petros'un 75 olguluk çalışmasında 1-4,5 yıllık takiplerde nüks oranı % 6 olarak belirtilmiştir. Başlıca komplikasyonun tape erozyonu (%5,3) olduğu belirtilerek, infrakoksigeal sakropeksi operasyonunun güvenli, minimal invazif, hospitalizasyon gerektirmeyen alternatif bir operasyon olduğu bildirilmiştir (8).

Sonuç olarak posterior İVS girişimi bize göre diğer bildirilen cerrahi tekniklere benzer etkinlikte, kısa operasyon süreli, daha az invazif, genel anestezi gerektirmeyen ve bu nedenlerle özellikle yaşlı hastalar için daha az morbiditeye sahip ümit verici yeni bir girişimdir.

KAYNAKLAR

1. Nichols DH, Randall CL: Massive eversion of the vagina. Nichols DH, Randall CL, eds. Vaginal Surgery, Williams Wilkins üçüncü baskı, Baltimore 1989; 328-57.
2. Paraiso MFR, Falcone T, Walters MD. Laparoscopic surgery for enterocele, vaginal apex and prolapse and rectocele. Int Urogynecol J 1999;10:223-9.
3. Petros PE. New ambulatory surgical methods using an anatomical classification of urinary dysfunction improve stress urge and abnormal emptying. Int Urogynecol J 1997;8: 270-8.
4. Petros PE. Development of generic models for ambulatory vaginal surgery: a preliminary report. Int Urogynecol J 1998; 9:19-27.
5. De Lancey JOL. Anatomic aspects of vaginal eversion after hysterectomy. Am J Obstet Gynecol 1992; 166:1717-28.
6. Hardiman PJ, Drutz HP. Sacrospinous vault suspension and abdominal colposacropexy: success rates and complications. Am J Obstet Gynecol 1996; 175:612-6.
7. Kuah SES, Lee KW, Houghton CRS, Korda AR. The management of pulsion enterocele with the Zacharin abdominoperineal technique (and mesh sacrocolpopexy). Aust NZ J Obstet Gynecol 200; 40: 303-7.
8. Petros PE. Vault prolapse II: Restoration of dynamic vaginal supports by infracoccygeal sacropexy, an axial day - case vaginal procedure. Int Urogynecol J 2001;12(5): 296-303.
9. Farnsworth BN. Posterior intravaginal slingplastı (infracoccygeal sacropexy) for severe posthysterectomy vaginal vault prolapse-a preliminary report on efficacy and safety. Int Urogynecol J 2002;13: 4-8.