



kadın doğum

JOURNAL OF OBSTETRICS and GYNECOLOGY dergisi

CİLT : 3
VOLUME:3

SAYI : 3
NUMBER:3

YIL: 2005
YEAR:2005

EDİTÖR

Doç.Dr.Ferit SARAÇOĞLU
editor@kadindogumdergisi.com

EDİTÖRLER KURULU

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

ISSN: 1304-1002

PERİNATOLOJİ VE ENDOKRİNOLOJİ DERNEĞİNİN YAYIN ORGANIDIR

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

Yayın Peryodu : Yılda 4 sayı olarak Mart, Haziran, Eylül, Aralık aylarında yayınlanır.
Bir yıllık abone ücreti 2005 yılı için 50.000.000 TL (35 US \$) dır.
Bir sayı 16.500.000 TL dir (10 US \$).
Abonman Şartları : Abone olmak için abone ücreti
Garanti Bankası Kızılay Şubesi ,TL. Hesap No: 6688495 - 682043
USD Hesap No: 9095704 - 682043
hesabına yatırıp havale makbuzu yada fotokopisini fakslayınız
yada posta ile gönderiniz.

Baskı : Karaca Matbaası , Ankara Tel: 230 19 97 - 230 19 98

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

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

İÇİNDEKİLER

Twin Reversed Arterial Perfusion (TRAP) Sendromunun Birinci Trimesterde Tanısı: Olgu Sunumu.....	491
Dr. Ulun Uluğ, Dr. Ali Mesut, Dr. Esra Aksoy Jozwiak, Dr. Mustafa Bahçeci	
Şiddetli Preeklampsi ve Eklampsi Gebelerde Serum Demir Parametrelerindeki Değişimler.....	495
Dr. Metin İnceç, Dr. Bünyamin Börekçi, Dr. Hakan Nazik, Dr. Sedat Kadanalı	
İlk Trimester Kanamalarında Abortusun Ultrasonografik Tahmini.....	501
Dr. Ekrem Tok, Dr. Devrim Ertunç, Dr. Cüneyt Evrûke, Dr. Mustafa Kaplanoğlu, Dr. Saffet Dilek, Dr. Fatma Tuncay Özgünen	
50 Gram Glukoz Tarama Testi ve Gestasyonel Diyabet Prevalansı Üzerinde Yaşın İzole Etkisi.....	505
Dr. C. Ekrem Tok, Dr. Devrim Ertunç, Dr. Gürkan Yazıcı, Dr. Mustafa Kaplanoğlu, Dr. Meral Aban, Dr. Saffet Dilek	
Sezaryen Operasyonlarında Profilaktik Antibiyotik Kullanımı.....	509
Dr. İ. Koçak, Dr. C. Üstün	
Preterm Eylem Prediksiyonunda Maternal Kan Lökosit Sayısının Yeri var mı?.....	513
Dr. A. Akın Sivaslıoğlu, Dr. İsmail Dölen, Dr. Özlem Karaçay, Dr. Sema Deveci, Dr. Nurten Acer, Dr. Türkan Saymaz	
Over Kanseri Cerrahi Tedavide Güncel Uygulamalar.....	515
Dr. Ö. Ferit Saraçoğlu	
Laparoskopide Antibiyotik Profilaksisi.....	519
Dr. İ. Koçak, Dr. C. Üstün, Dr. S. Taşdemir	
Warfarin Sensitivitesine Farmakogenetik Bir Yaklaşım.....	523
Dr. Ümrân Çetincelik, Dr. Vedat Köksal, Dr. Atıf Akyol, Dr. Başak Baksu, Dr. İnci Davas	
Distal Vajinal Agenezinin Ultrasonografi ile tanısı.....	526
Dr. Banu Yüksel	
Kanserli Hastanın Psikolojik Desteği.....	528
Psk. E. Mücella Kartoğlu, Dr. Ferit Saraçoğlu	
Klinikte İntrauterin İnseminasyon Uygulamaları.....	533
Dr. Kazım Gezginc, Dr. Celal Önder, Dr. M. Nedim Çiçek	
Perimenapozal Geçiş Dönemi.....	538
Dr. Nafiye Yılmaz, Dr. Ferit Saraçoğlu	
Perimenopozal Hastalarda Cimicifuga Racemosa Ekstresi ve İntranazal Östrojen Tedavisinin	
Klimakterik Semptomlar Üzerine Etkinliklerinin Karşılaştırılması.....	548
Dr. Bülent Ergun, Dr. Süleyman Akhan, Dr. Hande Delier, Dr. Cem İyibozkurt	
Hekim ve Hemşirelerin Menapoz ve Hormon Replasman Tedavisine İlişkin Görüşleri.....	552
Dr. Cihan Öztöpcü, Dr. Filiz Aslan, Dr. Fırat Bulut, Dr. Cemal Atalay, Dr. Ferit Saraçoğlu	

HAKEM HEYETİ LİSTESİ

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

YAZARLARIN DİKKATİNE

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

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

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

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

4- Bütün yazılarda aşağıdaki sıra gözetilmelidir.

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

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

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

Örnek :

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

Kitaplardan alınan bölümler için

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

Çok yazarlı kitaplardan alınan bölüm için;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Özet Örneği

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

Örnek

Özet:

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

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

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

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

Anahtar Kelimeler: Asemptomatik bakteriüri, postpartum endometrit.

Abstract :

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

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

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

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

Key Words : Asymptomatic bacteriuria , Postpartum endometritis.

YAZIŞMA ADRESİ

KADIN DOĞUM DERGİSİ

Mithatpaşa Caddesi No 49/8 , Yenışehir Ankara 06420

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

e-mail: editor @kadindogumdergisi.com

Lütfen yazılarınızla birlikte aşağıdaki formu da doldurup yollayınız.

KADIN DOĞUM DERGİSİ

Tarih :

Kayıt No :

Makale Başlığı :

Sayın Editör

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

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

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

.....
İmza

Yazışma Yazarı :

Adresi :

Tel:

Faks:

e-mail:

Son 25 yılı yaşayan bir kadın hastalıkları ve doğum uzmanı olarak geriye dönüp baktığımda mesleğimizdeki inanılmaz değişimleri görmekten büyük mutluluk duymaktayım. Prenatal tanı, onkolojide, reproduktif endokrinoloji ve infertilitede, jinekolojik ürolojide, genetikte, moleküler biyolojide, ultrasonografide ve anesteziye gelişmeler aynı zamanda yan dalların da ortaya çıkmasına neden oldular. Türk hekimleri bu gelişmelerin hiçbirisinde modern tıbbın uygulandığı ülkelerden geri kalmadı. Ancak toplumumuzda bu ülkelerden bir hayli az olan hekimlere yönelik dava sayısı son yıllarda hızlı bir şekilde artmaya başlamıştır. Yüksek Sağlık Şurasınca incelenen tüm dava dosyalarının yaklaşık 1/3 ü kadın hastalıkları ve doğum uzmanlarına aittir.

Açılan dava sayısı arttıkça hem normal vajinal doğumların sayısı hemde vakum ve forseps doğumlarının sayısı azalmakta, sezaryen oranı ise hızla artmaktadır. Hastalarında hekimleri zorlayıcı tutumları ve elektronik fetal monitorizasyonda sezaryen oranındaki artışı daha da hızlandırmaktadır. Bu orandaki ve malpraktis davalarındaki artışla hastaların isteksizliği özellikle sezaryen dışındaki operatif doğum, vakum ve forseps oranlarını hızla düşürmektedir. Üniversite ve araştırma hastanelerinde pek çok asistan ihtisas süresince çok az vakum ve forseps doğumu görmekte, büyük olasılıkla hiç uygulama fırsatı bulamamaktadır. Yeni jenerasyon öğretim üyelerinin dahi bu konuda yeterli tecrübeye sahip olduğu söylenemez. Bu bir sorun olup üzerinde ciddiyetle düşünülmesi gerekmektedir. Yurt dışında da durum bizden fazla farklı değildir (Maulik D. Adequate training for operative vaginal delivery. J Maternal Fetal Neonatal Med 2004, 16:145, Sau A, et al. Vacuum extraction :is there any need to improve the current training in the UK ? Acta Obstet Gynecol Scand 2004, 83:466-70). ABD de tüm doğumların % 10 kadari vakum yada forseps yardımıyla olmaktadır. Ancak yapılan Cochrane derlemelerine göre vakum uygulamalarının sadece %40 ı optimal olmaktadır.

Amerikan Kadın Doğum Birliğinin sınıflandırmasına (1988) göre seviye ve rotasyona göre yardımcı doğumların (vakum, forseps) sınıflandırması şu şekilde yapılmaktadır:

Çıkımda Uygulama : Baş labialar ayrılmaksızın introitustan görülüyorsa
Fetal baş pelvis tabanına ulaşmışsa
Sagittal sütür anteroposterior çapta yada sağ/sol oksiput
anterior/posterior pozisyondaya
Fetal baş perinede ve rotasyon 45 dereceden fazla değilse

Aşağıda Uygulama : Gelen kısım >+2 ama pelvis tabanına ulaşmamış
Rotasyon <45° (sağ/sol oksiput ant.dan posteriora veya sağ/sol)
Rotasyon >45°

Ortada Uygulama : Baş angaje ancak seviye +2 nin üzerinde

Yüksekte Uygulama : Sınıflamaya dahil değildir.

Operatif doğuma karar verirken dikkat edilmesi gereken dört şey; eylem (birinci ve ikinci devrenin durumu, anestezi vb), annenin durumu (sistemik hastalık, kanama, yardımcı olma istemi vb), bebeğin durumu (fetal ağırlık, fetal sıkıntı vb) ve hekimin tecrübe/yetenegidir.

Operatif doğum için tercih edilen daha az komplikasyona (yırtık, kanama) neden olması, vajende daha az yer işgal etmesi (forseps için pelvis yan duvarlarında % 10 daha fazla alan gerekmektedir), daha az maternal aneljezi gerektirmesi ve uygulama kolaylıkları nedeniyle vakum ekstraktördür. Vakum uygulamanın endikasyonları servikal açıklığın tam olması, başın angaje olması, ikinci devrede uzama, fetal sıkıntı şüphesi/beklentisi ve anneyle ilgili nedenlerle ikinci evreyi kısaltma isteğidir. Kontrendikasyonları ise prematürite (<36 hf ?), fetal kemik deminerilizasyonu, fetal kanama diskrazileri, fetal başın angaje olmaması, servikal açıklığın tam olmaması, baş pelvis uygunsuzluğu, fetal başın pozisyonunun bilinmemesi ve ciddi hasara uğramış bebeklerdir (hasar vakuma bağlanıp dava nedeni olabilir). Vakumla ciddi bir maternal komplikasyon olmazken bebekte skalpte az veya çok gözle görülebilen etkiler (iz, sıyrık, yaralanma vb), az miktarda sefal hematoma ve buna bağlı uzamış sarıllıklar olabilmektedir.

Kullanılan vakum çanlarının yumuşak (silikon) ve sert (metal) olanların kullanım yerleri tecrübelerle daha iyi belirlenmiştir. ıkımda, oksiput anterior, rotasyon <45° olan vakum uygulamalarında yumuşak anların veya sert anterior anların, oksiput anterior, rotasyon > 45° veya oksiput transvers yada posterior doğumlarda sert posterior anların kullanılması uygundur.

Başa vakum anı uygulandığında BPD nin yaklaşık 6 cm üzerinden tutulmaktadır. Vakumla traksiyonda pelvik aksa paralel kuvvet uygulanırken, baş görüldüğünde genellikle, hatalı olarak baş yukarı doğru çekilmeye başlanmaktadır. Böylece henüz BPD, yani en büyük çap pelvisten çıkmadığından uygulanan çekim kuvveti simfizis pubis tarafından absorbe edilmektedir.

Vakumla doğumda başa rotasyon yaptırmak gerekmemektedir. Çünkü otorotasyon olmakta ve bebeklerin yaklaşık % 90'ı oksiput anterior olarak doğmaktadır. Yanlışlıkla rotasyona zorlamak fetal başta laserasyon ve diğer komplikasyonların artmasına yol açmaktadır.

Mesleğimizin temel noktası önce zarar vermemektir. Bu nedenle vakum uygulamalarında nereden durulması gerektiğide iyi bilinmelidir. Bu konuda genel kabul gören tecrübeli bir hekim iki kez vakum uygulamasına ve yeterli / uygun traksiyon yapmasına rağmen fetal baş aşağı inmiyorsa yada 20 dakika geçmesine rağmen doğum gerekleşmemişe vakum uygulamasından vazgeilmesidir.

İster vakum olsun ister forseps olsun hekimin uygulayabilmesi için kendinden emin ve iyi eğitilmiş olması gerekmektedir. Bunu sağlayabildiğimiz oranda sezaryen oranı düşecektir.

Doç.Dr.Ferit Saraçoğlu
Editör
Editor@kadindogumdergisi.com

Twin reversed arterial perfusion (TRAP) sendromunun birinci trimesterde tanısı: olgu sunumu

First trimester diagnosis of twin reversed arterial transfusion (TRAP) syndrome: case report
Dr. Ulun Uluğ Dr. Ali Mesut Dr. Esra Aksoy Jozwiak Dr. Mustafa Bahçeci

Bahçeci Kadın Sağlığı Merkezi ve Alman Hastanesi, İstanbul

Özet:

Bu olgu sunumunda ICSI sonucu gelişen ikiz monokoryonik gebelikte birinci trimesterde saptanan twin reversed arterial perfusion (TRAP) sendromu anlatılmaktadır. Monozigotik gebeliklerin üremeye yardımcı tedaviler sonucunda artış göstermesi, TRAP sendromunun ultrasonografik olarak tanınması ve tedavi olanakları bu bağlamda tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Trap, monozigotik, monokoryonik, ikiz gebelik, ICSI

ABSTRACT

Herein first trimester diagnosis of twin reversed arterial transfusion syndrome (TRAP) in a woman conceived by ICSI was reported. Increased incidence of monozygotic pregnancies among women undergoing assisted reproductive technologies, diagnostic accuracy of ultrasound in TRAP syndrome and proposed managements for TRAP syndrome were also discussed.

Key words: Trap, Monozygotic, monochorionic, twin pregnancy, ICSI

Giriş:

Monozigotik ikiz (MZ) gebeliklerin insidansı oldukça azdır ve tüm gebeliklerin ancak 1\1000’inde izlenmektedir (1). Bununla beraber üremeye yardımcı tedavi (ÜYT) yöntemlerinin yaygınlaşmasıyla MZ gebeliklerin görülme sıklığı son yıllarda artış göstermiştir (2). ÜYT uygulanan yardımcı yuvalama (assisted hatching) işleminin ve uzun süreli embriyo kültürünün (blastokist evresi embriyo transferi) MZ ikizlerin gelişmesi için predispozan faktörler olduğu bildirilmiştir (3). Özellikle yardımcı yuvalama sırasında zona pellusida yapısının bozulması ‘embryo splitting’ olmasına başka bir değişle 3. gün ile 9. gün arasında embriyonun bir kez daha bölünmesine yol açtığı öne sürülmektedir (4).

Neden ne olursa olsun, monozigotik gebeliklerin yaklaşık 2/3’ünde monokoryonik plasantasyon (MK) olmakta ve riskli prenatal prognoza sahip olmaktadır (4). MK plasentaya bağlı olarak gebelik seyrinde en tehlikeli komplikasyonlar; ikizden ikize kan transfüzyonu (TTTS) ve geri akımlı arteriyel ikiz perfüzyonu (TRAP) sendromlarıdır. TRAP sendromunda, ikizlerden biri akardiyakdır (alıcı) ve diğer fertusdan (pompa) kan akımını sağlamaktadır. Yapılan araştırmalarda alıcı ikizin mortalite oranı %50 ile % 75 arasında bildirilmiştir (5). Çok nadir görülen bir sendromdur ve yaklaşık tüm gebeliklerin 1\35000’inde veya başka bir deyişle, MZ gebeliklerin 1/100’ünde izlenmektedir. Tanıya genellikle ikinci veya üçüncü trimesterin başlangıç dönemlerinde ulaşılmaktadır (6).

Bu yazıda birinci trimesterde tanısı konulan ve ÜYT ile gebe kalan bir hastada TRAP sendromu rapor edilmektedir.

Anahtar kelimeler: TRAP, monozigotik, monokoryonik, ikiz gebelik, ICSI

23 yaşında sağlıklı olan hastaya eşindeki oligoastenoteratospermia nedeniyle leuprolide asetat (Lucrin, Abbott, Fransa) içeren uzun protokol kontrollü ürener gonadotropinler (Metrodin HP, Serono, İsviçre) kullanılarak kontrollü ovaryen hiperstimülasyon tedavisi uygulandı. Genel anestezi altında transvaginal yol (OPU) ile 10 oosit toplandı ve bunlardan 7 metafaz II olanına intrasitoplasmik sperm enjeksiyonu (ICSI) işlemi uygulandı ve bunlardan 5 oosit fertilize oldu. Transservikal yolla 3. gün uterusu 3 adet 8 hücreli embriyo transfer edildi. Embriyolardan ikisine implantasyonu artırma amacıyla laser (Fertilase, İsviçre) kullanılarak (yardımcı yuvalama) embriyo transfer günü sabahı assisted hatching işlemi uygulandı. Luteal dönemde 100 mg yağ çözeltisi halinde intramüsküler progesteron verilen hastanın, 12. günkü β hCG değeri 112 mIU/ml olarak saptandı.

Son adet tarihine (SAT) göre 6 haftalık iken uygulana transvaginal ultrasonografide (TVUSG) (Toshiba, Powervision, Japan, 7.5MHz) intrauterin gestasyonel kese izlendi. Detaylı incelemede kese içerisinde iki adet yolk sac görüldü fakat kalp atımı saptanamadı (Şekil 1).



Şekil 1

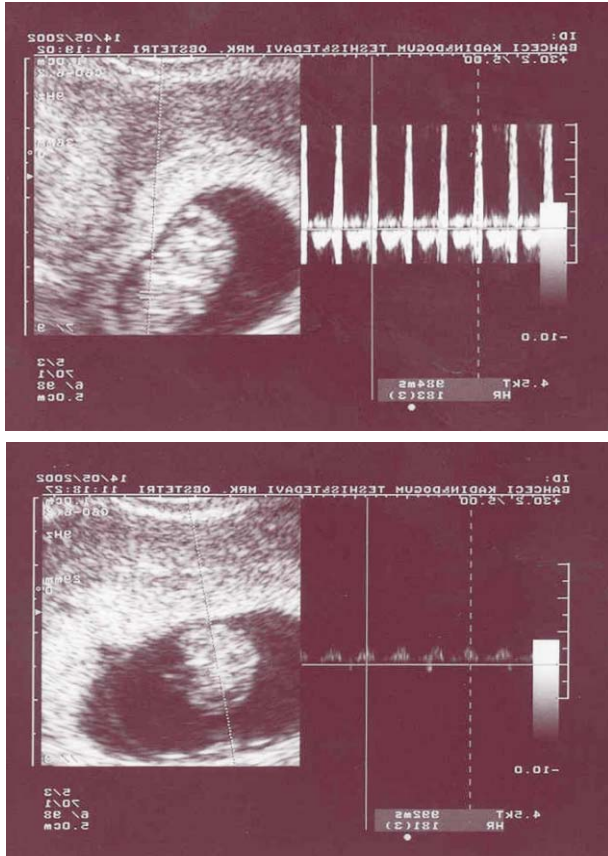
Olgu sunumu:

On gün sonra kontrole çağrılan hastada TVUSG de tek gestasyonel kese, iki adet embriyo, fakat sadece tek kalp atımı izlenebildi. İki embriyo arasında ayırıcı bir membran saptandı (diamniyotik) (Şekil 2).



Şekil 2

SAT göre 9 hafta 2 günlük iken uygulanan TVUSG de aynı kese içerisinde CRL 23.6 mm ve kalp atımı görülen embriyo ve CRL 15.4 mm ve kalp atımı görülemeyen ayrı bir embriyo izlendi (Şekil 3)



Şekil 3

Pulsed wave Doppler akımı ile inceleme yapıldığında kalp atımı 183 atım/dakika olarak embriyolardan uzun olanın toraksında kaydedilirken, diğer kısa olan embriyoda toraksında kalp tepe atımı kaydedilemedi. Ancak umblikal kordonun karın insersiyon kısmında ters yönde ve 181 atım/dakika ve şiddeti daha az olan trase kaydedildi (Şekil 3).

On gün sonra tekrar uygulanan TVUSG de kısa olan embriyoda abdomenden tomurcuklanması gereken alt ekstremitelerin gelişmediği, sefalik kutbun ise geliştiği izlendi (CRL: 28.9 mm) ve abdomen bölgesinden diğer embriyo'ya göre ters akımda 136 atım/dakika kalp atımı alındı. Diğer embriyo normal görünümde ve CRL 39.9 mm ve kalp hızı 167 atım/dakika idi. Hastaya durumu hakkında bilgi verildi. Gebeliğin veya bebeklerden birinin kayıp riskinin fazla olabileceği, bebeklerde kardiyak ve iskelet sistemi anomalileri olabileceği ve tedavi olanaklarının kısıtlı olduğu anlatıldı. Hasta gebeliğine müdahalede bulunulmadan takip edilmesine karar verdi. Bir hafta sonraki kontrolde her iki fetusta da kalp atımı izlenemedi ve intrauterin exitus tanısı kondu. Pompa ikizde hidrops hali mevcut değildi. Hastaya uterin küretaj ve gebelik materyalinin incelenmesi önerilmesine rağmen, müdahaleyi kabul etmedi. Bir hafta sonra evinde spontan abortus yapan hastanın fetusları için otopsi yapma şansı olamadı.

TARTIŞMA

MZ MK ikizler aynı plasentayı paylaştıkları için neonatal morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde artırırlar. Erken dönemde gebeliğin monozygotik olup olmadığı tanısı konulması gebeliğin seyri açısından özellikle mono-koryonisitayı belirleme açısından önemlidir. Tek bir gestasyonel sac içerisinde iki ayrı yolk sac izlenmesi MK MZ gebelik tanısı için altın standarttır. MK ikizlerin yaklaşık %5 ile 33 arasında TTTS izlenir ve önemli bir oranda morbiditeye neden olmaktadır (7). MK gebeliklerde en tehlikeli komplikasyon ise nadir izlenen akardiyak twinning olmakta yani TRAP sendromudur. Akardiyak ikiz yaşamıyacağı gibi diğer normal ikiz akardiyak ikizi perfüze edeceğinden dolayı %50 ile %75 arasında mortalite bildirilmektedir (5). Zamanında akardiyak ikize uygulanacak müdahale pompalayan fetusun surveyi açısından çok önemlidir.

Sonografik bulguların prognostik olarak değerlendirilmesi bu bağlamda önemli olmaktadır. Normal pompacı ikiz genellikle preterm eylem ile yüz yüze kalmaktadır. Hızlı gelişen hidrops ve anormal Doppler kan akımları acil müdahaleyi gerektirir. Kardiyak ikizde ilerleyen haftalarda kalp yetmezliği bulguları ekokardiyografik olarak saptanabilir. Örneğin; sağ atrial dilatasyon, tricuspid regürjitasyon ve perikardiyal efüzyon gibi. Seri ultrason taramaları ile bu durumun varlığı takip edilmelidir (8). Akardiyak twinde beraberinde santral sinir sistemi, özefagus, diyafragma, vertebra, ekstremit ve damarsal anomalilerde eşlik edebilir(9).

TRAP sendromu olgularında daha çok akardiyak fetusda asefali izlenmekle beraber alt ekstremitte anomalileri de eşlik edebilir. Günümüze değin çok az olguda ilk trimester tanısı gösterilmiştir (10-12). TRAP sendromu tanısına ulaşabilmek için erken dönemde büyüme farklılığı ve fetuslar arasında vasküler anastomozların gösterilmesi gerekmektedir. Ayrıca MK ikiz bir gebelikte ilk trimesterde diğer gelişen fetusda kalp atışının izlenmemesi tanıda yardımcıdır (11). TRAP sendromu için ikizlerden birinde geri kan akımının varlığının gösterilmesi diyagnostiktir. Bir olgu sunumunda 12 haftalık ikiz bir gebelikte retrograde akım gösterilerek tanı konmuştur (12). Bu bağlamda ilk trimesterde monokoryonik bir gebelikte büyüme diskordansının olması TRAP tanısına ulaşılmasında yeterli olabileceği öne sürülmüştür (10). Rapor ettiğimiz olguda ise büyüme farklılığı olduğu gibi göreceli ufak fetus da kardiyak aktivite izlenmemesi hatta umbilikal kordda kan akımının ters olarak izlenmesi TRAP tanısını kuvvetlendirmektedir.

Ne yazık ki, bu olgu sunumundaki en büyük eksiklik fetuslara gerekli inceleme yapılma olanağının olmaması ve özellikle alıcı fetusdaki eşlik eden anomalilerin anlaşılamaması olmasıdır. Buna rağmen bu gebelik haftasında fetusların zarar görmeden aborte edilmesi, düzgün muhafaza edilmesi ve uygun otopsinin uygulanması ülkemiz koşullarında oldukça zor olduğunu da göz önüne almak gerekir.

ÜYT gebelikleri spontan gerçekleşen gebeliklere göre özellikle erken dönemde bazı problemlerin tanısına ulaşılmasında avantajlı olmaktadır. Çoğu ÜYT sonucu gelişen gebelikler neredeyse 5. haftadan itibaren seri olarak takip edilmekte ve erken embriyonik hayatın gelişimi sonografik olarak transvaginal proplar yardımıyla rahatlıkla izlenebilmektedir (13). TRAP sendromlarının ÜYT yaygınlaşmasıyla beraber ileride daha fazla erken dönemde saptanabileceği savındayız.

Literatürde TRAP sendromu olguları ikinci veya üçüncü trimesterin başlangıcında tanısı konularak tedavi edilmişlerdir. İnvazif tedaviye alternatif olarak medikal tedavinin örneğin, indometazin, digitalizasyon ve tokoliz gibi bazı ileri gebelik haftalarında uygulandıkları rapor edilmiştir (14). Kesin tedavide akardiyak ikizin plasentayla olan bağlantısının kesilmesi önerilmekte ve bu işlem için uygulanan çeşitli yöntemler Tablo 1 de gösterilmiştir.

Uzun dönem etkileri açısından ultrason guided ile direk fetoskopik gözlemler arasında komplikasyon açısından fark saptanmamıştır. Buna karşılık intrafetal ablasyonun kord oklüzyon tekniklerine göre daha olumlu sonuçlar verdiği öne sürülmüştür (15).

Bu olgu sunumunda ilk trimesterde monokoryonik bir gebelikte her iki fetusun detaylı bir şekilde incelendiğinde TRAP sendromunun tanınabileceği gösterilmiştir. Erken tanıya ulaşarak gebeliğin takibi açısından gerekli önlemlerin alınması ve ailenin olası komplikasyonlar ve tedavi yöntemeleri açısından bilgilendirilmesi sağlanmış olmaktadır.

Tablo I

Lazer ile kord veya interstisyel koagülasyon
Monopolar veya bipolar diatermi
Radyofrekans vaporizasyon
Alkol ile intrafetal ablasyon
Kord embolizasyonu
Sütür ile ligasyon sonrası Versapoint elektrod ile transeksiyon (16)

KAYNAKLAR

- 1- Bulmer, M.G. *The Biology of Twinning in Man*. Clarendon Press, Oxford, UK., 1970
- 2- Alikani M, Cekleniak NA, Walters E, Cohen J. Monozygotic twinning following assisted conception: an analysis of 81 consecutive cases. Hum Reprod.2003;18:1937-43.
- 3- Ulug U, Jozwiak EA, Mesut A, Bener F, Bahceci M. Monochorionic triplets following intracytoplasmic sperm injection: a report of two consecutive cases. Gynecol Obstet Invest 2004.;57:177-80.
- 4- Nicolaides KH, Sebire NJ, Snijders JM. Multifetal pregnancy. In The 11-14 week scan. Nicolaides KH Eds, Parthenon Publishing, 1999
- 5- Malinowski W, Wierzb W. Twin reversed arterial perfusion syndrome. Acta Genet Med Gemellol (Roma).1998;47:75-87.
- 6- Meyberg H, Gross C. Increased nuchal translucency and pathological ductus venosus flow: two cases of TRAP sequence with different outcomes. Ultrasound Obstet Gynecol 2002;20:72-4.
- 7- Arts H, van Eyck J, Arabin B. Fetal death of one twin in a monochorionic pregnancy with twin-twin transfusion syndrome. J Reprod Med.1996;41:775-8.
- 8- Osborn P, Gross TL, Shah JJ, Ma L. Prenatal diagnosis of fetal heart failure in twin reversed arterial perfusion syndrome. Prenat Diagn.2000;20:615-7.

- 9- Gimenez-Scherer JA, Davies BR. Malformations in acardiac twins are consistent with reversed blood flow: liver as a clue to their pathogenesis. *Pediatr Dev Pathol.*2003;6:520-30.
- 10- Kamitomo M, Kouno S, Ibuka K, Oku S, Sueyoshi K, Maeda T, Hatae M. First-trimester findings associated with twin reversed arterial perfusion sequence. *Fetal Diagn Ther.*2004;19:187-90.
- 11- Coulam CB, Wright G. First trimester diagnosis of acardiac twins. *Early Pregnancy.*2000;4:261-70.
- 12- Schwarzler P, Ville Y, Moscoso G, Tennstedt C, Bollmann R, Chaoui R. Diagnosis of twin reversed arterial perfusion sequence in the first trimester by transvaginal color Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.*1999;13:143-6.
- 13- Ulug U, Jozwiak EA, Mesut A, Berksoy MM, Bahceci M. Survival rates during the first trimester of multiple gestations achieved by ICSI: a report of 1448 consecutive multiples. *Hum Reprod.*2004;19:360-4.
- 14- Hanafy A, Peterson CM. Twin-reversed arterial perfusion (TRAP) sequence: case reports and review of literature. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.*1997;37:187-91.
- 15- Tan TY, Sepulveda W. Acardiac twin: a systematic review of minimally invasive treatment modalities. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;22:409-19.
- 16- Bermudez C, Tejada P, Gonzalez F, Perez-Wulff J, Araujo L, Azpurua H, Cadenas LF, Quintero RA. Umbilical cord transection in twin-reverse arterial perfusion syndrome with the use of a coaxial bipolar electrode (Versapoint). *J Matern Fetal Neonatal Med.*2003;14:277-8.

ŞİDDETLİ PREEKLAMPSİ ve EKLAMPSİLİ GEBELERDE SERUM DEMİR PARAMETRELERİNDEKİ DEĞİŞİMLER

Changes in Serum Iron Parameters in Pregnancies with Severe Preeclampsia and Eclampsia

Dr. Metin İNGEÇ, Dr. Bünyamin BÖREKÇİ, Dr. Hakan NAZİK, Dr. Sedat KADANALI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, ERZURUM

ÖZET

Amaç: Çalışmanın amacı preeklampsia ve eklampsili hastalarda demir parametrelerinin serum konsantrasyonlarını incelemektir.

Materyal ve Metod: Bu prospektif çalışma 35 hafif preeklampşik, 25 şiddetli preeklampşik, 16 eklampşik ve 35 sağlıklı gebe kadında yapıldı. Serum demir, ferritin, ansature demir bağlama kapasitesi (ADBK) konsantrasyonları ölçüldü. Total demir bağlama kapasitesi (TDBK) serum demiri ile ADBK toplanarak hesaplandı.

Bulgular: Preeklampşik ve eklampşik hastalardaki serum demir ve ferritin konsantrasyonları kontrol grubuna göre belirgin şekilde artarken (sırasıyla $p<0.05$ ve $p<0.0001$), ADBK ve TDBK değerleri azalmıştı (sırasıyla $p<0.005$ ve $p<0.05$). Şiddetli preeklampside ferritin hafif preeklampsie göre artış göstermesinin ($p<0.001$) haricinde çalışma grupları arasında demir parametreleri açısından fark yoktu. Ferritin serum düzeyi ile SGOT arasında pozitif lineer ilişki gözlenirken ($r=0.522$, $p<0.0001$), demir ve SGOT düzeyleri arasında böyle bir ilişki tespit edilmedi ($r=0.037$, $p>0.5$).

Sonuç: Bulgularımız, demir parametrelerinin serum konsantrasyonlarındaki değişikliğin preeklampsili hastalarda meydana gelen demir parametrelerinin metabolizma değişiklikleri ve karaciğer hasarının kombine etkisiyle oluştuğunu göstermektedir. Ferritin dışında diğer demir parametreleri ile hastalığın şiddeti arasında bir ilişki yoktur.

Anahtar Kelimeler: Preeklampsia, eklampsia, demir, ferritin, total demir bağlama kapasitesi

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to investigate the serum concentrations of iron parameters in patients with preeclampsia and eclampsia.

Materials and Methods: This prospective study was performed in 35 mild preeclamptic, 25 severe preeclamptic, 16 eclamptic and 35 healthy pregnant women. Serum concentrations of iron, ferritin and unsaturated iron-binding capacity (UIBC) were measured. Total iron-binding capacity (TIBC) was calculated as the sum of the serum iron and UIBC.

Results: Serum concentrations of iron and ferritin were significantly higher in the preeclamptic and eclamptic patients than in control patients ($p<0.05$ and $p<0.0001$, respectively), whereas UIBC and TIBC values were significantly lower ($p<0.005$ and $p<0.05$, respectively). There were no difference between study groups for these iron parameters, except ferritin levels in the severe preeclampsia were higher in the mild preeclampsia ($p<0.001$). Significant positive linear correlations were observed between serum concentrations of ferritin and levels of SGOT ($r=0.522$, $p<0.0001$), but not between serum concentrations of iron and levels of SGOT ($r=0.037$, $p>0.5$).

Conclusion: Our findings indicate that the change of serum concentrations of iron parameters appears to be combined effects of altered metabolism of iron parameters and hepatocellular injury in preeclampsia. There were no correlations between serum concentrations of iron parameters and severity of preeclampsia, except ferritin.

Key Words: Preeclampsia, eclampsia, iron, ferritin, total iron binding capacity

GİRİŞ

Preeklampsia, hem maternal hem de fetal komplikasyon artışına neden olabilen ve sık rastlanılan bir hastalıktır. Etyopatogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte günümüzde en çok üzerinde durulan fizyopatolojik faktör endotelyal disfonksiyondur. Bu durum, damar sistemindeki aktiviteyi etkileyerek damarsal yapı bütünlüğünün kaybına ve pıhtılaşma mekanizmasının aktive olmasına yol açmaktadır (1). Preeklampşik hastalarda sistemik dolaşımda yüksek seviyelere ulaşan lipid hidropersitinin endotel ve doku hasarına yol açan nedenlerden biri olduğu düşünülmektedir (2,3). İskemik plasentada nekrotik ve hemorajik bölgelerdeki eritrositlerin parçalanması sonucu açığa çıkan demir gibi metal iyonlarının katalitik seviyelere ulaşması reaktif hidroksil radikallerin oluşumuna yol açar (4). Bunun sonucunda da lipid peroksidasyon süreci başlatılabilir. Eğer bu süreç kontrol altına alınamazsa devam eden olaylar silsilesi sonucunda endotelyal

hücre hasarı meydana gelir (2). Plasmanın bu süreç üzerindeki en önemli antioksidan etkisi, demir gibi serbest metal iyonlarını bağlamaktır (5).

Gebelik sırasında gerek büyümekte olan fetus ve plasantanın artan ihtiyacı gerekse annenin eritrosit ve kan hacmindeki artışa doğru demir depolarının tükenmesine neden olur (6,7). Serum ferritin düzeyi, annenin demir durumunu göstermek için kullanılacak parametrelerden en önemlisidir. Ferritin, hemoglobin ve myoglobin gibi, sentezleri için demir gereksinimi olan proteinlere demir kaynağı sağlar. Kemik iliği demir depoları ile yakın ilişkilidir ve demir eksikliğinde serum demiri, transferrin saturasyonu veya hemoglobin düzeyinde değişim gözlenmeden önce ferritin konsantrasyonunda azalma görülür. Bu nedenle demir eksikliğini teşhis etmede diğer parametrelere göre daha üstün olarak kabul edilmektedir (8). Hücre içi demir deposu olarak

görev yapan Ferritin 4000 kadar demir atomunu bağlayabilir. Serumda normalde düşük bir oranda bulunur (9).Gebelikte ilerleyen haftalarla birlikte serum konsantrasyonu gitgide azalır ve üçüncü trimestrde en düşük seviyesine iner (7,10). Serum demir bağlama kapasitesi (transferrin) ise gebelik sırasında artar. Bu artış, karaciğerdeki demir depolarının azalması sonucu karaciğerden sentezi artan transferrinden kaynaklanmaktadır (11).

Preeklampitik kadınlarda serum demir seviyesinde artma ve demir bağlama kapasitesinde azalma olduğu bildirilmektedir (12). Ayrıca serum demiri ve bunun bağlayıcı proteinleri olan ferritin ile transferrinin metabolizması değişir (12-14). Serum ferritin konsantrasyonu yaklaşık 5 katına çıkar (13,14).

Çalışmamızda, preeklampsi ile ilişkili endotel hasarı gelişiminin fizyopatolojisinde muhtemel fonksiyonu olabileceği düşünülen demir ve bununla bağlantılı parametrelerin preeklampitik ve eklampitik hastalardaki serum konsantrasyonlarını inceleyerek hastalığın şiddeti ile bu parametrelerin nasıl değişim gösterdiğini araştırmayı amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Bu prospektif çalışmaya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD' da tedavi gören toplam 111 gebe alındı. Çalışma grubu 35 hafif preeklampsi, 25 şiddetli preeklampsi ve 16 eklampsi hastadan oluşturuldu. Çalışma grubundaki hastaların yaş ve gebelik haftaları ile karşılaştırılarak çalışmaya dahil edilen 35 sağlıklı gebe ise kontrol grubunu teşkil etti. Kronik hipertansiyon, böbrek ve karaciğer hastalığı, diyabet ve diğer metabolik hastalık, anemi, diğer kan hastalığı bulunanlar, çoğul gebeler, kan transfüzyonu yapılanlar ve akut enfeksiyon bulgusu olanlar çalışmaya alınmadı. Çalışma ve kontrol grubundaki hastalar demir preparatı almadı.

Hastaların yaş, gebelik haftası, parite, sistolik ve diastolik kan basıncı (KB), vücut kitle indeksi, hemogram, ürogram ve/veya 24 saatlik idrar tetkiki, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri kaydedildi. Alınan venöz kan örneklerinin serumu ayrıldıktan sonra analiz yapılana kadar -40 C' de biriktirildi. Biriktirilen örneklerde serum demiri, ansature demir bağlama kapasitesi (ADBK) ve ferritin konsantrasyonları ölçüldü. Total demir bağlama kapasitesi (TDBK) = Serum demiri + ADBK formülüyle hesaplandı.

Hafif preeklampsi tanısı, en az 6 saat ara ile alınan iki ayrı ölçümde sistolik KB' nın 140 mmHg, diastolik KB' nin 90 mmHg üzerine çıkması ile birlikte proteinürinin dipstikle yapılan idrar analizinde +1/+2 yada 24 saatlik idrarda 300 mg' ın üzerinde olması ile konuldu. Şiddetli preeklampsi ise, diastolik KB' nın 110 mmHg' nin üzerinde olması, proteinürinin dipstik ile $\geq +3$ yada 24 saatlik idrarda ≥ 5 gr olması ile beraber baş ağrısı, görme bozukluğu, epigastrik ağrı, oligüri (<30 ml/saat),

hiperbilirubinemi, serum kreatininde artış (>0.8 mg/dl), trombositopeni ($<150000/\text{mm}^3$), karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme ve gelişme geriliği kriterlerine bakılarak belirlendi. Preeklampsi belirti ve bulgularına konvülsiyonların iştirak etmesi eklampsi olarak tanımlandı.

Gebelik haftasının tespitinde, son görülen adet in ilk günü veya erken dönemde yapılan ultrasonografik değerlendirmelerden faydalanıldı. Ortalama arteriyel basınç (OAB) hesabı şu formülle yapıldı: $\text{OAB} = (2 \times \text{diastolik KB} + \text{sistolik KB}) / 3$. Vücut kitle indeksi (VKİ) ise ağırlığın (kg) boyun karesine (m^2) bölünmesiyle hesaplandı.

Serum demiri ve ansature demir bağlama kapasitesi (ADBK) Olympus otomatik analizörü (A 2700, Japan) ile spektrofotometrik metod (Point scientific inc. Iron/TIBC reagent set, Michigan, USA) kullanılarak ölçüldü. Demir için çalışma içi %CV (coefficient of variation) 1.3, çalışmalar arası 1.8, ADBK için ise sırasıyla 1.2 ve 4.1 idi. Ferritin değerleri, Hitachi otomatik analizöründe (Roche, Modular Analytics, E170, Japan) electrochemiluminescence immunoassay (Ferritin kit, Roche diagnostic) ile hesaplandı. Ferritin için çalışma içi CV 1,7 idi.

Sonuçların değerlendirmesi SPSS 10.0 istatistik paket programı ile yapıldı. Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak rapor edildi. Sürekli değişken şeklindeki verilerin değerlendirmesinde grupların sayısı non-parametrik özellik göstermesi nedeniyle tüm gruplar karşılaştırıldığında varyans analizi olarak Kruskal-Wallis test uygulandı. Gruplar arasında fark tespit edildiğinde, gruplar kendi aralarında Mann-Whitney U testi yapılarak gruplar arası istatistiksel farklar hesaplandı. Demir parametreleri ile SGOT arasındaki ilişki lineer regresyon analizi ile tespit edildi. $p < 0.05$ bulunan değerler anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Kontrol grubu için alınan hastalar çalışma grubundaki gebelerin yaş ve parite sayılarına göre eşleştirilerek çalışmaya dahil edildiğinden dolayı bu parametreler gruplar arasında benzer olarak tespit edildi. Yine preeklampsi ve eklampsi hastaların tanı konulduğu gebelik haftalarıyla uyumlu olacak tarzda kontrollerden tetkikler alındı, bu nedenle de örnek alınan gebelik haftaları gruplar arasında benzerdi. Özellikle demirle ilgili sonuçları etkileyebilecek olan VKİ açısından da gruplar arasında fark tespit edilmedi. Beklenildiği üzere OAB değerleri sağlıklı gebelerden oluşan kontrollere göre çalışma grubunda belirgin oranda yüksekti ($p < 0.0001$). Bebek ağırlığı da gerek hastalığın fetal gelişim üzerine olan etkisi, gerekse preeklampitik ve eklampitik hastaların daha erken haftalarda doğum yapması yada yaptırılmasına bağlı olarak kontrol grubunda yüksekti ($p < 0.0001$). Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1' de görülmektedir.

Tablo 1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

	Hafif PE (n=35)	Şiddetli PE (n=25)	Eklampsi (n=16)	Kontrol (n=35)	p
Yaş (yıl)	25.2±3.4	25.1±3.7	22.7±3.0	26.2±5.3	AD
Gebelik haftası	35.3±2.6	34.7±2.5	34.8±1.8	35.6±3.1	AD
Parite (n)	1.6±1.9	2.4±2.4	0.6±0.5	1.8±1.9	AD
VKİ (kg/m ²)	27.8±2.2	27.9±1.8	28.3±1.7	27.7±1.2	AD
OAB (mmHg)	114.2±4.2 ^a	124.2±12.9	125.0±6.0	79.1±6.5 ^b	<0.0001
Bebek ağırlığı (gr)	2868±471 ^c	2346±592 ^d	2275±737 ^e	3031±509	<0.0001

PE: Preeklampsi, VKİ: Vücut kitle indeksi, OAB: Ortalama arteriyel basınç,

AD: Anlamlı değil

a: p<0.0001 şiddetli preeklampsi ve eklampsi ile karşılaştırıldığında

b: p<0.0001 çalışma grupları ile karşılaştırıldığında

c: p<0.01 şiddetli preeklampsi ve eklampsi ile karşılaştırıldığında

d: p<0.0001 kontrol ile karşılaştırıldığında

e: p<0.01 kontrol ile karşılaştırıldığında

Kan Hb ve Hct değerleri demir ve ilgili parametreleri etkileyebileceğinden dolayı kontrol edildi. Ancak, gruplar arasında anlamlı fark görülmedi. Enfeksiyon kan ferritin düzeylerini değiştirebileceğinden dolayı böyle bir etkilenmenin sonuçlara olumsuz etkisi olup olmadığını kontrol etmek amacıyla kontrol edilen kan lökosit düzeyleri de benzer olarak bulundu. SGOT ve SGPT düzeyleri ise çalışma gruplarında yüksek bulundu (sırasıyla p<0.0001 ve p<0.05) (Tablo 2).

Çalışmanın değerlendirmesinde hedef parametreleri olan demir, ferritin, ADBK ve TDBK değerleri Tablo 3' de verilmektedir. Serum demir konsantrasyonları çalışma grubunda kontrol grubuna göre yüksek olarak bulundu (p<0.05). Çalışma grubu içinde en yüksek demir değeri eklampsi hastalarda olmakla beraber bu durum hafif ve şiddetli

preeklampsi hastalarına göre istatistiksel açıdan anlamlı yükseklik göstermedi. Serum ferritini de çalışma grubunda daha yüksek idi (p<0.0001). Eklampsi ile diğer çalışma grupları arasında ferritin düzeyleri benzer iken şiddetli preeklampsi hastalarının değerleri hafif preeklampsi hastalardan yüksek bulundu (p<0.0001). ADBK değerleri şiddetli preeklampsi (p<0.001) ve eklampsi hastalarda (p<0.0001) kontrole göre yüksek olup hafif preeklampsi hastalarda ise kontrole göre fark izlenmedi. TDBK ise çalışma grubundaki hastalarda daha düşük olarak tespit edildi (p<0.05). Çalışma gruplarının kendi arasında değerlendirmesinde ise farklılık bulunmadı. Serum ferritin konsantrasyonu ile SGOT düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon tespit edilirken (Şekil 1; r=0.522, p<0.0001) demir konsantrasyonu ile SGOT arasında bir ilişki görülmedi (Şekil 2; r=0.037, p>0.5).

Tablo 2. Çalışma ve kontrol gruplarının laboratuvar sonuçlarının değerlendirmesi

	Hafif PE (n=35)	Şiddetli PE (n=25)	Eklampsi (n=16)	Kontrol (n=35)	p
Hb (gr/dl)	11.7±1.6	12.9±2.2	12.5±2.2	12.6±2.3	AD
Hematokrit (%)	34.2±3.6	37.2±5.8	38.1± 6.6	36.4±6.0	AD
Lökosit (/µl)	11328±3701	12632±1518	11475±2952	11342±3206	AD
SGOT (IU/ml)	32.2±13.0	62.2±55.3 ^b	77.6±53.7 ^c	22.3±7.3 ^a	<0.0001
SGPT (IU/ml)	20.3±8.5	57.3±62.2 ^d	41.5±34.4 ^{b,d}	19.5±8.7	<0.05

a: p<0.0001 çalışma grupları ile karşılaştırıldığında

b: p<0.05 hafif preeklampsi ile karşılaştırıldığında

c: p<0.0001 hafif preeklampsi ile karşılaştırıldığında

d: p<0.05 kontrol ile karşılaştırıldığında

Tablo 3. Çalışma ve kontrol gruplarının serum demir, ferritin, transferin değerleri

	Hafif PE (n=35)	Şiddetli PE (n=25)	Eklampsi (n=16)	Kontrol (n=35)	p
Serum demir (µg/dl)	87.7±64.0 ^a	103.6±77.9 ^a	123.1±68.8 ^c	69.7±44.7	<0.05
Serum ferritin (ng/ml)	57.8±33.8 ^{c,d}	110.5±73.0 ^b	95.5±76.7 ^e	34.1±28.3	<0.0001
ADBK (µg/dl)	298.8±59.3	285.8±55.7 ^e	278.2±58.6 ^b	343.8±37.0	<0.005
TDBK (µg/dl)	377.3±96.1 ^c	381.4±104.3 ^c	382.5±95.5 ^c	422.1±62.3	<0.05

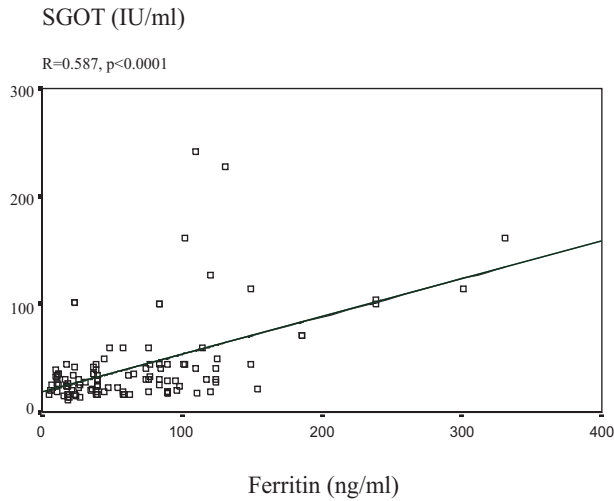
a: p<0.05 kontrol ile karşılaştırıldığında

b: p<0.0001 kontrol ile karşılaştırıldığında

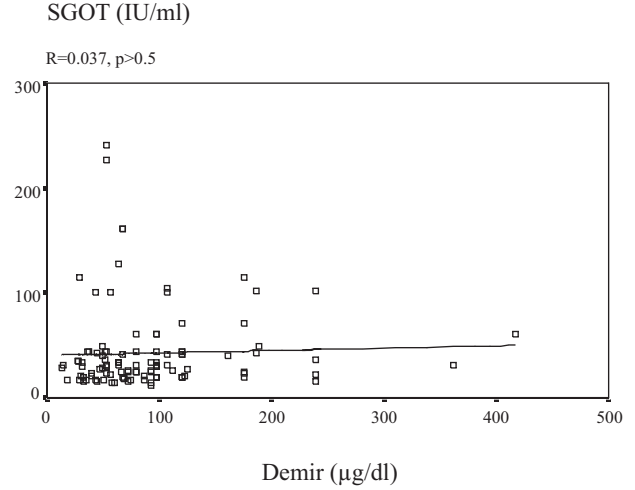
c: p<0.01 kontrol ile karşılaştırıldığında

d: p<0.001 şiddetli preeklampsi ile karşılaştırıldığında

e: p<0.001 kontrol ile karşılaştırıldığında



Şekil 1. Ferritin (ng/ml) ile SGOT (IU/ml) arasındaki ilişki



Şekil 2. Serum demiri (µg/dl) ile SGOT (IU/ml) arasındaki ilişki

TARTIŞMA

Fizyopatolojik açıklamasını yapmak için bir çok teori ileri sürülen preeklampsi, teoriler hastalığı olarak da adlandırılmaktadır. Hiçbir teori bugün için kesin olarak kabul görmemekle birlikte, günümüzde en çok üzerinde durulanı endotelial hasar gelişimidir. Preeklampside dolaşımda yüksek seviyeye ulaşan lipid hidroperoksitlerin damar endotelinde böyle bir etkiye neden olabileceğine inanılmaktadır (2). İskemik dokular, superoksit ve hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen türleri açığa çıkarmakla birlikte, bunlar hücrel hasarın başlaması için yeterli değildir. İskemik plasentadan açığa çıkan demir gibi metal iyonlarının artışı ise hidroksi radikallerini uyarmakta (15), bu da endotel hasarını geliştirmektedir (2).

Normal gebelikte çeşitli fizyolojik gelişimler neticesinde serum demir ve ferritin konsantrasyonlarında azalma görülmektedir(7,10). Preeklampsi ve eklampside ise bunun tam tersine demir ve ferritinde artış olmaktadır (13,16). Hastalarda gelişen karaciğer fonksiyonlarındaki bozulma veya damar içi hemoliz neticesinde eritrositlerden dolaşıma salınımı artan demire bağlı olarak bu artışın geliştiği düşünülmektedir (13). Ferritindeki artışın nedeni tam olarak bilinmemektedir. Ferritinin düşük konsantrasyonları demir eksikliğini belirleyici iken, yüksek düzeyleri her zaman demir fazlalığını göstermez. Hemolitik anemi, karaciğerde hasar gelişimi, tümöral hadiseler, tekrarlayan kan transfüzyonları neticesinde de depo demirinin artışı meydana gelmekte ve sonuçta ferritinde artış gelişmektedir (17).

Enfeksiyon veya enflamasyona bağlı olarak hücre içi sentezinin artması neticesinde de kan ferritin seviyesi yükselebilir (9,17). Bu sebeplerle çalışmamızı planlarken sonuçlarda yorum hatasına gidilmemesi için kan transfüzyonu yapılan hastaları ve enfeksiyon bulgusu olan hastaları değerlendirmeye almadık. Enfeksiyon göstergesi olarak kan lökosit düzeyleri açısından da gruplar arasında fark tespit etmedik. Tamura, serum ferritin konsantrasyonunun gebelik haftasındaki artışla ters orantılı olduğunu bildirmiştir (18). Biz de preeklampsili ve eklampsili hastaların gebelik haftalarıyla eşleştirilerek sağlıklı gebelerin kan düzeylerini inceledik ve gebelik haftası farkının demir ve ferritin düzeylerine olabilecek negatif etkisini engelledik.

Preeklampitik hastalarda karaciğerde gelişen subklinik hasar karaciğer enzimlerinde yükselmelere neden olmaktadır. Karaciğer hasarı ferritin sistematik dolaşıma geçmesine ve preeklampsili hastalarda hiperferritinemiye neden olmaktadır (19). Bunun aksine karaciğer hasarı ile ferritin artışı arasında ilişki olmadığı iddiası da bildirilmektedir (14,16). Yine, serum demir seviyesi ile AST arasında ilişkinin görülmemesi nedeniyle preeklampsili hastalardaki artan demirin hepatoselüler hasar ile açıklanamayacağı da bazı araştırmacılar tarafından belirtilmektedir (14,20). Rayman, preeklampitik hastalarda demir artışıdaki kaynağın iskemik plasentada hasar gören eritositlerin hemolizi neticesinde geliştiğini, ferritin konsantrasyonunun da 5 kat arttığını bildirmektedir (14). Çalışmamızda preeklampitik ve eklampitik hastalarda serum demir konsantrasyonunda artış tespit ettik. Ancak preeklampsinin şiddetinin artışıyla serum demir konsantrasyonunda istatistiksel bir artış belirlemedik. Ferritin, kemik iliği demir depoları ile yakın ilişkilidir ve serum demir eksikliğini teşhis etmede diğer parametrelere göre daha üstün olduğu kabul edilmektedir (8). Ferritin düzeyinde kontrol grubuna göre preeklampsili ve eklampsili hastalarda artış tespit etmemizin yanı sıra şiddetli preeklampsideki artışın hafif preeklampsideki artışa göre anlamlı oranda yüksek bulunmasını, gerek hastalığın patagonezinde oynadığı role

gerekse ferritin düzeyi ile AST konsantrasyonları arasında tespit ettiğimiz pozitif lineer korelasyon nedeniyle muhtemel karaciğer hasarına sekonder olarak meydana geldiğini düşünmekteyiz. Ferritin artışını yalnızca karaciğer hasarına bağlamanın doğru olmadığını düşünmekteyiz. Sağlıklı gebelere göre hafif preeklampsili hastalarda ferritin düzeylerinde artış tespit ederken AST seviyelerinde fark olmaması bunu açıklamaktadır.

Normal gebelikte serum TDBK' nin (transferin) ise demir ve ferritindeki düşüşün aksine artış gösterdiği tespit edilmiştir (21). Karaciğerdeki demir depolarının gebelikte azalmasının karaciğerden transferrin sentezini stimüle etmesiyle TDBK' inde artış olmaktadır. Gebeliğin ilerlemesiyle meydana gelen artış plazmanın önemli bir fonksiyonu olan demir ve bakır gibi metal iyonların bağlanmasını artırarak antioksidan etkiye katkıda bulunmaktadır (4). Preeklampsili kadınların serumunda ise TDBK' nin azaldığı gösterilmiştir (12,20,22) Böylece azalan antioksidan etki klinik açıdan önemli problemlere de zemin hazırlamaktadır (12). Çalışmamızda da daha önceki çalışmaların sonuçlarına benzer şekilde TDBK' nin preeklampsili ve eklampsili hastalarda azaldığını tespit ettik. Ancak diğer çalışmalardan önemli bir fark olarak preeklampsili şiddetinin artışıyla ve eklampsili gelişimiyle TDBK' ndeki azalma arasında bir ilişki tespit etmedik.

Sonuç olarak preeklampsili ve eklampsili hastalarında gelişen serum demir ve ferritin düzeylerindeki artış, hem hastalığa sekonder demir açığa çıkışı ve ferritin sentezinde artış hem de karaciğer hasarı neticesinde sistematik dolaşıma ferritinin geçişindeki artışın kombinasyonu neticesinde meydana gelmektedir. Ferritin konsantrasyonu ile SGOT arasında, dolayısıyla karaciğer hasarı ile pozitif lineer korelasyon varken, demir ile SGOT arasında böyle bir ilişki yoktur. Serum demir ve TDBK' indeki değişim preeklampsili ve eklampsinin şiddetiyle ilişkili değilken, ferritin düzeyleri şiddetli preeklampside daha yüksek konsantrasyonlara ulaşmaktadır.

KAYNAKLAR

- 1-Roberts JM. Endothelial dysfunction in preeclampsia. *Semin Reprod Endocrinol* 1998;16: 5-15
- 2-Hubel CA, Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rogers GM, McLaughlin MK. Lipid peroxidation in pregnancy: new perspectives on preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161(4):1025-34
- 3-Walsh SW. Lipid peroxidation in pregnancy. *Hypertens Preg* 1994;13:1-5
- 4-Halliwel B, Gutteridge JMC. Free radicals in biology and medicine. 3-rd ed. Oxford University Press 1999, p.297-8
- 5-Halliwel B, Gutteridge JM. The antioxidants of human extracellular fluids. *Arch Biochem Biophys* 1990;280(1):1-8.
- 6-Thomsen JK, Prien-Larsen JC, Devantier A, Fogh-Andersen N. Low dose iron supplementation does not cover the need for iron during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993; 72(2):93-8.
- 7-Milman N, Agger AO, Nielsen OJ. Iron status markers and serum erythropoietin in 120 mothers and newborn infants. Effect of iron supplementation in normal pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1994 ;73 (3) :200-4
- 8-Romslo I, Haram K, Sagen N, Augensen K. Iron requirement in normal pregnancy as assessed by serum ferritin, serum transferrin saturation and erythrocyte protoporphyrin determinations. *Br J Obstet Gynecol* 1983 ;90(2) :101-7
- 9-Finch CA , Bellotti V, Stray S, Lipschitz DA, Cook JD , Pippard MJ, Huebers HA. Plasma ferritin determination as a diagnostic tool. *West J Med* 1986, 145 (5) :657-63.
- 10-Lao TT, Tam KF, Chan LY . Third trimester iron status and pregnancy outcome in non-anaemic women; pregnancy unfavourably affected by maternal iron excess. *Hum Reprod.* 2000; 15(8):1843-8.

- 11-Agroyannis B, Kalogirou D, Vitoratos N, Tzanatos H, Konstandinidou I, Koutsikos D, Zourlas PA. Serum changes of Ferroxidases and iron-binding capacity in pregnancy. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1993; 20(2): 70-5.
- 12-Hubel CA, Kozlov AV, Kagan VE, Evans RW, Davidge ST, McLaughlin MK, Roberts JM. Decreased transferrin and increased transferrin saturation in sera of women with preeclampsia: implications for oxidative stress. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175(3): 692-700.
- 13-Entman SS, Richardson LD, Killam AP. Elevated serum ferritin in the altered ferrokinetics of toxemia of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1982; 144(4): 418-22.
- 14-Rayman MP, Barlis J, Evans RW, Redman CW, King LJ. Abnormal iron parameters in the pregnancy syndrome preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 187(2): 412-8.
- 15-Balla J, Jacob HS, Balla G, Nath K, Eaton JW, Vercellotti GM. Endothelial-cell heme uptake from heme proteins: induction of sensitization and desensitization to oxidant damage. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90(20): 9285-9.
- 16-Raman L, Pawashe AB, Yasodhara P. Hyperferritinemia in pregnancy induced hypertension and eclampsia. *J Postgrad Med* 1992; 38(2): 65-7.
- 17-Nielsen P, Gunther U, Durken M, Fischer R, Dullmann J. Serum ferritin iron in iron overload and liver damage: correlation to body iron stores and diagnostic relevance. *J Lab Clin Med* 2000; 135(5): 413-8.
- 18-Tamura T, Goldenberg RL, Johnston KE, Cliver SP, Hickey CA. Serum ferritin: a predictor of early spontaneous preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1996; 87(3): 360-5.
- 19-Hubel CA, Bodnar LM, Many A, Harger G, Ness RB, Roberts JM. Nonglycosylated ferritin predominates in the circulation of women with preeclampsia but not intrauterine growth restriction. *Clin Chem* 2004; 50(5): 948-51.
- 20-Samuels P, Main EK, Mennuti MT, Gabbe SG. The origin of increased serum iron in pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157(3): 721-5.
- 21-Milman N, Agger AO, Nielsen OJ. Iron supplementation during pregnancy. Effect on iron status markers, serum erythropoietin and human placental lactogen. A placebo controlled study in 207 Danish women. *Dan Med Bull* 1991; 38(6): 471-6.
- 22-Wu Y, Sakamoto H, Kanenishi K, Li J, Khatun R, Hata T. Transferin microheterogeneity in pregnancies with preeclampsia. *Clin Chim Acta* 2003; 332 (1-2): 103-10.

İLK TRİMESTER KANAMALARINDA ABORTUSUN ULTRASONOGRAFİK TAHMİNİ

Ultrasonographic prediction of abortus in first trimester bleeding

Dr. Ekrem Tok *, Dr. Devrim Ertunç *, Dr. Cüneyt Evrücke, Dr. Mustafa Kaplanoglu *,
Dr. Saffet Dilek *, Dr. Fatma Tuncay Özgünen ****

* Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D., Mersin

** Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D., Adana

ÖZET

Amaç: 6-11 haftalar arasında başvuran ilk trimester kanamalı hastalarda sonografik parametrelerin spontan abortus tahmin değerlerinin değerlendirilmesi.

Materyal ve Metot: Viabilitesi saptanmış 64 ilk trimester kanamalı hastada yolk kesesi anormallikleri, retroplasental hematoma varlığı, “ortalama kese çapı, baş-popo mesafesi (OKS - CRL)” ve fetal kalp atım hızı sonografik olarak değerlendirildi. 24. haftaya kadar izlenen gebelerde bu parametrelerin abortus tahminindeki önemleri ANOVA ve lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi.

Bulgular: Univaryant analizde “OKS - CRL” ve fetal kalp atım hızının 100 ve altında olmasının abortus için prediktif değere sahip olduğu anlaşıldı. Yolk kesesi anormallikleri ise sınırda anlamlı idi. Lojistik regresyon analizinde ise “OKS CRL < 5 mm” (OR = 5.3; 95% CI = 1.98 24.16; P = 0.001) ve fetal kalp atım hızının 100 ve altında olması (OR = 9.8; 95% CI = 2.76 33.24; P < 0.001) abortus için prediktif değere sahip bulundu.

Sonuç: Fetal kalp atım hızının 100 ve altında ve “OKS CRL < 5 mm” olması abortus için prediktif değere sahip bulundu.

Anahtar kelimeler: abortus tahmini, ilk trimester kanaması, ultrasonografi

ABSTRACT

Objective: To evaluate the predictive values of sonographic parameters in spontaneous abortion in patients who admitted between 6 and 11 weeks with first trimester bleeding.

Materials and methods: Yolk sac abnormalities, reprotochental hematoma, “mean sac diameter crown-rump length (MSD CRL)” and fetal heart rate were evaluated sonographically in 64 patients with first trimester bleeding in whom the viability was demonstrated. The importance of these parameters in abortion prediction in pregnant followed-up to 24 weeks was evaluated by ANOVA and logistic regression analysis.

Results: It was observed that “MSD CRL” and a fetal heart rate at or below 100 were found to have predictive values for abortion in univariant analysis. Yolk sac abnormalities had marginal significance. “MSD CRL < 5 mm” (OR = 5.3; 95% CI = 1.98 24.16; P = 0.001) and a fetal heart rate at or below 100 (OR = 9.8; 95% CI = 2.76 33.24; P < 0.001) were found predictive in spontaneous abortion.

Conclusion: “MSD CRL < 5 mm” and a fetal heart rate at or below 100 were found predictive in spontaneous abortion.

Keywords: abortion prediction, first trimester bleeding, ultrasonography.

GİRİŞ

İlk trimester kanamaları, gebeliğin en sık rastlanan komplikasyonlarından biridir ve gebelerin yaklaşık %15-20'sinde gözlenir (1). Erken gebelikte ağrı ve vajinal kanama şikâyetleri ile gelen bir kadında, ilk değerlendirmeden sonra yapılan işlem genellikle ultrasonografi ile konseptusun değerlendirilmesi ve fetal ile kardiyak atımlar ile viabilitenin gözlenmesidir. Ancak ultrasonografi ile gestasyonal kese düzenli olsa ve fetal kardiyak aktivite görülse bile bu gebeliklerin önemli bir kısmı abortusla sonlanmaktadır (2).

Bazı çalışmalarda, sonografik belirteçlerin gebeliğin prognozunu belirlemede etkili olduğu iddia edilmiştir. Bu belirteçler arasında kese boyutları (3), yolk kesesi boyutları (4), retroplasental hematoma varlığı (5), fetusun baş-popo mesafesi ölçümü (6) ve fetal kalp atım hızı (7) bulunmaktadır. Biz bu çalışmada, fetus ve fetal kardiyak aktivitenin gözlemlendiği ve ilk trimesterde kanaması olan 64 gebede bu sonografik belirteçlerin nisbi prognostik önemini belirlemeye çalıştık.

MATERYAL ve METOT

Çalışmaya ilk trimesterde kanamayla başvuran, gebelik kesesi konturları düzgün olan ve fetal kutup ile fetal kardiyak aktivitenin saptandığı 6-11 haftalar arasındaki tekil gebelikler alındı. Her gebenin yaşı ve obstetrik ve medikal öyküsü sorgulandı. Gebelik kesesinin 25 mm üzerinde olmasına rağmen fetal kutbun gözlenmediği, gebelik kesesinin bozulduğu, fetal kutbun veya kardiyak aktivitenin gözlenmediği gebelikler dâhil edilmedi (8). Ayrıca son adet tarihinin tam belirlenmesini engelleyen kanama düzensizlikleri ve oral kontraseptif bırakılmasını takip eden gebelikler de çalışmaya alınmadı. Servikal veya vajinal kaynaklı kanamalar yapılan ilk vajinal değerlendirmede ekarte edildi. 10-14. ve 18-22 haftalar arasında yapılan biyokimyasal ve ultrasonografik ölçümler ile normal vücut yapısı ve bu testler sonucunda kromozomal anomali şüphesi olan 6 gebelikte amniosentez ile normal kromozomal yapı teyit edildi. Hastalara aşırı vajinal kanama olması veya parça-pıhtı düşürmesi halinde hemen, aksi halde iki hafta sonra kontrole gelmesi önerildi. Tüm hastalar 24 haftaya kadar izlendi.

Tüm ultrasonografik taramalar, GE Logic 500 ile transvajinal proba yapıldı. Gestasyonel kese çapları en geniş longitudinal, transvers ve sagittal kesitlerde ölçüldü ve ortalama kese çapı (OKÇ) hesaplandı. Ardından baş-popo mesafesi (CRL) ölçüldü. OKÇ'nın CRL'den 5 mm veya daha az olması abortus riski açısından anlamlı kabul edildi (9). Anormal yolk kesesi bulgularından (fetusun gözlenmesine rağmen yolk kesesinin olmaması, kesede düzleşme veya asimetri, ekojen solid yapı içermesi ve boyutunun 5.6 mm üzerinde olması) herhangi birinin bulunup bulunmadığı tespit edildi (4). Nagy ve ark. (5) intrauterin hematomlar ile ilgili çalışmalarında subkoriyonik hematomların abortus açısından bir risk taşımadığı, hematoma boyutunun önemli olmadığından yola çıkılarak sadece retroplasental hematomlar değerlendirmeye alındı ve boyutuna bakılmaksızın var/yok olarak sınıflandırıldı. M modda ölçülen fetal kalp hızının dakikada 100 atımın altında olması abortus için diğer bir risk faktörü olarak kabul edildi (7).

İstatistiksel analizler SPSS v10.0 ile yapıldı. Öncelikle her bir değişken tek tek alınarak lojistik regresyon ile univaryant analiz uygulandı ve odds oranları ile %95 güven aralıkları tespit edildi. Daha sonra lojistik regresyon analizine anlamlı çıkan parametrelerin tümü eklenerek kanamalı hastalardaki abortus ile ilişkili en önemli parametre(ler)in tanımlanmasına çalışıldı. 0.05 ve daha alt P değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Toplam 16 aylık bir sürede ilk trimester kanaması ile gelen 64 hasta çalışma kriterlerine uyum göstermekteydi. Çalışmaya dâhil edilen hastaların gebelik haftaları 6 hafta 2 gün ile 11 hafta 3 gün arasında değişmekteydi. 24 haftaya kadar izlenen bu gebeliklerin onaltısı (%25.0), 8 hafta 1 gün ile 14 hafta 4 gün arasında spontan abortus ile sonlandı. Gebelikleri abortus ile sonlanan annelerin ortalama yaşı 33.56 ± 6.4 , gebelikleri devam edenlerin ise 30.21 ± 3.8 idi ($P > 0.05$). Bu iki grubun ortalama pariteleri ise sırasıyla 2.6 ± 2.1 ve 3.2 ± 1.8 olarak belirlendi ($P > 0.05$). Daha önceki düşük oranları arasında da istatistiksel bir fark yoktu.

Tablo 1'de değişkenlerin ayrı ayrı değerlendirildiği lojistik regresyon analizi gözlenmektedir. Buna göre, retroplasental hematoma haricinde diğer değişkenlerin spontan abortus için prediktif değerleri olduğu gözlemlendi. OKÇ - CRL'nin 5 mm.den daha az olması, yolk kesesi anormalliklerinin bulunması ve fetal kalp hızının dakikada 100 atımın altında olması spontan abortus için istatistiksel anlamlı bir risk oluşturmaktaydı ($P < 0.05$, Tablo 1).

Tablo 2'de ise anlamlı çıkan parametrelerin değerlendirildiği multivaryant analiz sonuçları gözlenmektedir. Buna göre, OKS CRL'nin 5 mm.den daha küçük olması ve daha önemli olmak üzere fetal kalp hızının dakikada 100 atımın altında olması, spontan abortus için en önemli bağımsız değişkenler olarak saptandı ($P < 0.05$, Tablo 2).

Tablo 1. Abortus riskini belirleyen faktörlerin tek başlarına prognostik önemi (Univaryant analiz)

	Abortus n = 14 (n,%)	Devam eden n = 48 (n,%)	OR	%95 CI	P
Yolk kesesi anormallikleri	4 (%28.6)	5 (%10.4)	3.6	0.82 – 15.86	0.09
Retroplasental hematoma	5 (%31.3)	11 (%22.9)	1.9	0.55 – 7.10	0.30
OKÇ – CRL < 5 mm	8 (%57.1)	9 (%18.8)	6.1	1.69 – 21.87	0.006
Fetal kalp hızı < 100/dk	9 (%64.3)	9 (%18.8)	8.2	2.22 – 30.39	0.002

OKÇ, ortalama kese çapı; CRL, baş-popo mesafesi; OR, odds ratio; %95 CI, %95 confidence interval

Tablo 2. Anlamlı çıkan prognostik faktörlerin multivaryant regresyon analiz sonuçları

	OR	%95 CI	P
OKÇ – CRL < 5 mm	5.3	1.98 – 24.16	0.001
Fetal kalp hızı < 100/dk	9.8	2.76 – 33.24	<0.001

OKÇ, ortalama kese çapı; CRL, baş-popo mesafesi; OR, odds ratio; %95 CI, %95 confidence interval

TARTIŞMA

Kanama gebeliğin sık rastlanan komplikasyonlarından biridir ve ilk 16 hafta içerisindeki gebelerin %10-15'inde bu komplikasyon gözlemlenir. Genelde bu haftalardaki kanama kötü prognozun göstergesidir ve spontan abortus, preterm eylem ve düşük doğum ağırlığı ile ilişkilendirilmiştir (10). Fetal kardiyak aktivite gözlemlendikten sonra spontan abortus %520 oranında gözükse de, olguların yarısında fetal kardiyak aktivite belirlendikten sonra abortusun olduğu belirlenmiştir (11).

Çalışmamızda multivaryant analiz sonucunda spontan abortus için en prediktif faktörler, fetal kalp hızının dakikada 100 atımın altında olması ve CRL ölçümü ile belirlenen gebelik haftasının, son adet tarihine göre belirlenenden 1 hafta ve üzerinde küçük olması olarak belirlendi. Fetal kalp hızı yaygın bir şekilde çalışılmış ve birçok çalışmada patolojik kalp hızı ve fetal kayıp arasında bir ilişki bulunmuştur. Fetal kalp atım hızı erken gebelikte bimodal bir patern gösterir. 6 hafta civarında 100-120 arasında seyreden embriyonik kalp atım hızı, sonraki 2-3 haftada progresif bir artış ve ardından terme kadar bir düşüş gösterir (12). 6.3 haftadan önce kalp atım hızının 100'ün, 6.3-7 haftalar arasında 120'nin altında olması kısa dönemde fetal prognozunu kötü olduğu, yani bu gebeliklerin önemli bir kısmının ilk trimesterde kaybedildiği iddia edilmiştir (13). Ancak fetal kalp hızı bu değerlerin altında olup da ilk trimester ötesine kadar yaşayabilen bebeklerde prognozunu, normal gebeliklerden farklı olmadığı bildirilmiştir (14). Bizim çalışmamıza benzer şekilde, abortus tehdidi altında olan gebeliklerde fetal kalp hızının dakikada 120 atımın altında olmasının spontan abortus için sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerlerinin sırasıyla %54, %95, %72 ve %89 olarak belirlenmiştir (5). Çalışmamızda ise abortusla sonlanan gebeliklerin %64.3'ünde fetal kalp hızının 100 atımın altında olduğu ve bu kriterin abortus riskini bağımsız olarak 10 kat artırdığı belirlendi.

Erken gebelikte, kese çapı ve embriyonik kutbun boyutlarındaki farkın azalmasının sonraki abortusları belirlemede yüksek bir sensitiviteye sahip olduğu bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada, CRL normal sınırlar içinde olmasına rağmen, bu kriterle sahip gebeliklerin hemen hepsinin sonradan aborte olduğu, devam eden gebeliklerin ise sadece %8'inde OKÇ CRL değerinin 5 mm.den az olduğu gözlemlenmiştir (9). Ancak bu kriterle ilgili tartışmalar halen devam etmektedir. OKÇ CRL eşik değerinin 10 mm alındığı bir çalışmada, bu kriterin sensitivitesinin %56 olduğu, OKÇ ve CRL'nin tek başlarına daha sensitif parametreler olduğu (sensitiviteleri sırasıyla %82 ve %77) bildirilmiştir (15). Bizim çalışmamızda ise sonradan abortusla sonuçlanan ilk trimester kanamalı gebelerin %57.1'inde OKÇ CRL'nin 5 mm ve altında olduğu ve bu kriterin abortus riskini yaklaşık 6 kat artırdığı saptandı.

Tadmor ve ark (16), herhangi bir şikayeti olmayan 608 ilk trimester gebesini prospektif olarak incelemişler ve OKÇ, CRL ve kalp atım hızı kombinasyonunun abortus için prediktif

değerini araştırmışlardır. Yazarlar geleneksel OKÇ CRL değerini kullanmamış, bunun yerine, OKÇ/CRL değeri için gestasyonel yaşa göre nomogram oluşturmuşlardır. Buna göre, anormal OKÇ/CRL ve kalp atım hızı kombinasyonunun %78.3 oranında bir prediktif değere sahip olduğunu gözlemişlerdir. Falco ve ark ise (6) ilk trimester kanaması şikayeti ile başvuran 6-12 haftalık 270 gebeyi incelemiş ve fetal viabilite saptanan 149 gebede abortus için sonografik belirteçlerin prediktif değerlerini belirlemeye çalışmışlardır. Bu çalışmada da bizim ve yapılan diğer çalışmalardan farklı olarak yazarlar, CRL'ye göre OKÇ CRL ve kalp atım hızı nomogramları belirlemişlerdir. Bu saptanan nomogramlara göre fetal bradikardinin olması, OKÇ CRL değerinin 5 persentilin altında olması ve CRL ile belirlenen gebelik haftasının menstrüel yaştan 1 haftadan fazla farklılık göstermesi abortus için risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. Yazarlar, devam eden gebeliklerin sadece %6'sında, abortus ile sonuçlanan gebeliklerin ise %84'ünde bu faktörlerden herhangi birinin olduğunu iddia etmişlerdir.

Çalışmamızda yolk kesesi anormalliklerinden herhangi birinin saptanması, univaryant analizde abortus riskini sınırla artırıyor gözükmesine rağmen multivaryant analizde herhangi bir prediktif değeri saptanmadı. Küçük ve ark (17), transvajinal sonografi ile 250 gebede yolk kesesi çapının abortus için prediktif değerini araştırmış ve devam eden 219 gebenin sadece sekizinde, abortusla sonlanan 31 gebenin ise yirmisinde anormal yolk kesesi boyutuna sahip olduğunu belirlemişlerdir. Benzer şekilde, 5-11 haftalık 117 gebenin incelendiği bir çalışmada anormal yolk kesesi boyutlarının abortus için yaklaşık %69 sensitivite ve %91.6 pozitif prediktif değere sahip olduğu belirlenmiştir (18). Bizim çalışmamızda, yolk kesesi bulgularının abortus için prediktif değere sahip olmamasının nedeni hasta sayısının azlığı olabilir. Ayrıca bahsedilen bu iki çalışmada da sadece yolk kesesi bulguları değerlendirilmiş, diğer parametreler dahil edilmemiştir. Çalışmamıza benzer bir metodolojiye sahip bir çalışmada, diğer parametrelerin de değerlendirilmeye alınması halinde, yolk kesesi anormalliklerinin abortus için prediktif bir değere sahip olmadığı belirlenmiştir (19).

Erken gebelikte intrauterin hematomlar, %4 ila %22 arasında değişen bir oranda gözlemlenirler. İntrauterin hematoma ile spontan abortus riski arasında çelişkili bilgiler vardır. Bu konuda en geniş çalışmayı Nagy ve ark (5) yapmıştır. Bu çalışmada sadece abortus riski değil aynı zamanda diğer gebelik problemleri de araştırılmış ve oldukça ilginç sonuçlara varılmıştır. 7405 gebede hematomlar yerleşim, boyut ve plasenta ile ilişkisine göre değerlendirilmiş ve insidansı %3.1 olarak bulunmuştur. Hematom saptanan 230 gebeden %18.7'si 24 haftadan önce sonlanmıştı. Ancak abortus ile hematom boyutu ve yerleşimi (anterior, posterior, fundal veya servikal) arasında bir ilişki olmamasına rağmen hematomun retroplasental yerleşimli olmasının abortus riski açısından anlamlı olduğunu belirlemişlerdir.

Yine boyut ve yerleşim ile gebelik komplikasyonu arasında bir ilişki yokken retroplasental hematomların preterm eylem, preeklampsi, eklampsi, gelişme geriliği, fetal distres ve kötü neonatal sonuçlar ile yakın ilişkili olduğunu saptamışlardır. Kendi çalışmamızda sadece retroplasental hematomlar değerlendirmeye alınmış ancak uni- ve multivaryant analizde abortus ile bir ilişki saptanamamıştır.

Sonuç olarak, çalışmamızda fetal kalp hızının dakikada 100 atımın altında olması ve OKÇ - CRL değerinin

5 mm altında olması, abortus riski açısından prediktif değere sahip parametreler olarak gözlendi. Birçok çalışmada da bu iki parametre abortus riskini artırıyor gibi gözükmektedir. Ancak kendi ve muhtemelen diğer çalışmaların en önemli eksikliği, birden fazla merkezde ve birden fazla değerlendirici tarafından ultrasonografilerin yapılmasıdır. Tek merkezde ve tek değerlendirici tarafından geniş katılımlı çalışmaların yapılması bu eksikliği giderecektir.

KAYNAKLAR

- 1- Jouppila P. Clinical consequences after ultrasonic diagnosis of intrauterine hematoma in threatened abortion. J Clin Ultrasound 1985;13:107-11.
- 2- Hill LM, Guzick D, Fries J, Hixson J. Fetal loss rate after ultrasonically documented cardiac activity between 6 and 14 weeks' menstrual age. J Clin Ultrasound 1991;19:221-3.
- 3- Coulam CB, Bustillo M, Soenksen DM, Britten S. Ultrasonographic predictors of implantation after assisted reproduction. Fertil Steril 1994;62:1004-10.
- 4- Lindsay DJ, Lovett IS, Lyons EA, Levi CS, Zheng XH, Holt SC, Dashefsky SM. Yolk sac diameter and shape at endovaginal US: predictors of pregnancy outcome in the first trimester. Radiology 1992;183:115-8.
- 5- Nagy S, Bush M, Stone J, Lapinski RH, Gardo S. Clinical significance of subchorionic and retroplacental hematomas detected in the first trimester of pregnancy. Obstet Gynecol 2003;102:94-100.
- 6- Falco P, Milano V, Pili G, David C, Grisola N, Rizzo N, Bovicelli L. Sonography of pregnancies with first trimester bleeding and a viable embryo: a study of prognostic indicators by logistic regression analysis. Ultrasound Obstet Gynecol 1996;7:165-9.
- 7- Chittacharoen A, Herabutya Y. Slow fetal heart rate may predict pregnancy outcome in first-trimester threatened abortion Fertil Steril 2004;82:227-9.
- 8- Hatley W, Case J, Campbell S. Establishment of the death of an embryo by ultrasound: report of a public inquiry with recommendations. Ultrasound Obstet Gynecol 1995;5:353-7.
- 9- Bromley B, Harlow BL, Laboda LA, Benacerraf BR. Small sac size in the first trimester: a predictor of poor fetal outcome. Radiology 1991;178:375-7.
- 10-Ananth CV, Savitz DA. Vaginal bleeding and adverse reproductive outcomes: a meta-analysis. Paediatr Perinat Epidemiol 1994;8:62-78.
- 11-Stern JJ, Coulam CB. Mechanism of recurrent spontaneous abortion I. Ultrasonographic findings. Am J Obstet Gynecol 1992;166:1844-52.
- 12-Doubilet PM, Benson CB. Embryonic heart rate in the early first trimester: what rate is normal? J Ultrasound Med 1995;14:431-4.
- 13-Borlum KG, Thomsen A, Clausen I, Eriksen G. Long term prognosis of pregnancies in women with intrauterine hematomas. Obstet Gynecol 1989;74:231-3.
- 14-Ikegawa A. Prediction of first-trimester miscarriage from embryonic bradycardia and embryonic growth delay. J Obstet Gynecol 1995;21:537-44.
- 15-Nazari A, Check JH, Epstein RH, Dietterich C, Farzanfar S. Relationship of small-for-dates sac size to crown-rump length and spontaneous abortion in patients with a known date of ovulation. Obstet Gynecol 1991;78:369-73.
- 16-Tadmor OP, Achiron R, Rabinowiz R, Abouafia Y, Mashiah S, Diamant Y. Predicting first-trimester spontaneous miscarriage. Ratio of mean sac diameter to crown-rump length compared to embryonic heart rate. J Reprod Med 1994;39:459-62.
- 17-Kucuk T, Duru NK, Yenen MC, Dede M, Ergun A, Baser I. Yolk sac size and shape as predictors of poor pregnancy outcome. J Perinat Med 1999;27:316-20.
- 18-Stampone C, Nicotra M, Muttinelli C, Cosmi EV. Transvaginal sonography of the yolk sac in normal and abnormal pregnancy. J Clin Ultrasound 1996;24:3-9.
- 19-Makrydimas G, Sebire NJ, Lolis D, Vlassis N, Nicolaides KH. Fetal loss following ultrasound diagnosis of a live fetus at 6-10 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol 2003;22:368-72.

50 GRAM GLUKOZ TARAMA TESTİ ve GESTASYONEL DİYABET PREVALANSI ÜZERİNDE YAŞIN İZOLE ETKİSİ

*The isolated impact of age on 50 gram glucose challenge test and
on the prevalence of gestational diabetes mellitus*

Dr.C.Ekrem Tok, Dr.Devrim Ertunç, Dr.Gürkan Yazıcı, Dr.Mustafa Kaplanoğlu, Dr.Meral Aban, Dr.Saffet Dilek

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D.

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, yaştan 50 gram glukoz tarama testi sonucu ve gestasyonel diyabet prevalansı üzerindeki izole etkisini belirlemektir.

Materyal ve Metot: Çalışmaya vücut kitle indeksi, gebelik öncesi vücut ağırlığı ve 24. hafta ağırlıkları açısından eşleştirilmiş 25 yaş altında 54, 25-29 yaşlar arasında 65, 30-34 yaşlar arasında 52 ve 35 yaş ve üzerinde 66 tekil gebeliği olan sağlıklı gebeler dahil edildi. 24-28 haftalar arasında 1-saatlik 50 gram glukoz tarama testi uygulandı, hastaların ayrıca test öncesinde açlık kan şekerleri ölçüldü. 50 gram glukoz tarama testi 140 mg/dl ve üzerinde olan hastalara 3 saatlik 100 gram oral glukoz tolerans testi yapıldı.

Bulgular: Yaş arttıkça pozitif 50 gram glukoz tarama testi oranı ve gestasyonel diyabet prevalansı daha yüksek bulundu (sırasıyla $p < 0.001$ ve $p = 0.001$). Bu dört grup arasında açlık kan glukoz düzeyleri arasında bir fark saptanmazken ($p = 0.372$), 50 gram glukoz tarama testinde elde edilen ortalama kan glukoz düzeyi, 30-34 ile ≥ 35 yaş gruplarında, <25 yaş ile 25-29 yaş gruplarından daha yüksek bulundu ($p = 0.001$).

Sonuçlar: Diğer risk faktörleri ekarte edilse bile anne yaşı glukoz tarama testi sonucu ve gestasyonel diyabet prevalansını etkileyen önemli bir faktördür.

Anahtar kelimeler: anne yaşı, glukoz tarama testi, gestasyonel diyabet prevalansı

ABSTRACT

Objective: The purpose of this study was to determine the isolated impact of age on the result of 50 gram glucose challenge test and on the prevalence of gestational diabetes mellitus.

Materials and Methods: 54 women under 25 years, 65 women between 25 and 29 years, 52 women between 30 and 34 years and 66 women ≥ 35 years with singleton pregnancies were included in the study. The groups were matched according to body mass index, pre-pregnant body weight and weight at 24 weeks. A 1-hour 50 gram glucose challenge test was performed to all patients between 24 and 28 weeks. Fasting blood glucose was also measured before the test. 3-hour 100 gram oral glucose tolerance test was performed to the patients with 50 gram glucose challenge test result above 140 mg/dl.

Results: The rate of 50 gram glucose challenge test positivity and the prevalence of gestational diabetes mellitus was found to increase with age ($p < 0.001$ and $p = 0.001$, respectively). There was no difference between four groups according to fasting blood glucose, but the mean blood glucose level obtained by 50 gram glucose challenge test was higher in 30-34 and ≥ 35 age group than <25 and 25-29 age group. ($p = 0.001$).

Conclusion: Although other risk factors are eliminated, maternal age is an important factor that determines the result of glucose challenge test and the prevalence of gestational diabetes mellitus.

Keywords: maternal age, glucose challenge test, the prevalence of gestational diabetes

GİRİŞ

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM), ilk kez gebelik sırasında saptanan glukoz intoleransı olarak tanımlanır (1). İnsidansı çalışılan populasyonun özelliklerine göre önemli değişiklikler gösterse de gebe kadınların ortalama %3 ila %5'ine bu tanı konur. Gestasyonel diyabet ile birlikte fetal, neonatal ve maternal komplikasyonlar daha sık görülür (2-4). Ayrıca bu kadınlarda ileriki yaşamlarında overt diyabet gelişme riski de olduğundan doğum sonrasında uygun takiplerinin yapılması gerekir (5). Bu nedenlerden dolayı GDM tanısı, doğru ve zamanında konmalı ve tedavisi verilmelidir.

Bu konuda uzun zamandır araştırmalar yapılmasına rağmen tarama metotları, tanısal kriterler ve tedavi şekli hakkında tam bir fikir birliği oluşmuş değildir. Örneğin, ADA (American Diabetes Association) her gebe kadının taranması gerektiğini ileri sürerken, ACOG (American College Of Obstetricians and Gynecologists) sadece belli risk faktörleri

taşıyan kadınların araştırılması gerektiğini iddia etmektedir. İleri yaş, yüksek vücut kitle indeksi, Asya ırkı, ailede diyabet öyküsü ve kötü obstetrik öykü (makrozomi, ölü doğum, intrauterin fetal ölüm) en bilinen risk faktörlerindendir (6). Bu risk faktörlerinden bir veya birkaçını taşıyan gebelerde gestasyonel diyabet riski daha yüksek bulunmuştur.

Yaşın GDM prevalansını etkileyen önemli bir risk faktörü olduğu herkesçe kabul edilen bir gerçektir. Yapılan çalışmalar daha çok kohort çalışmaları olup risk faktörlerini belirlemede multivaryant regresyon analizleri kullanıldığından, yaştan izole olarak etkisini araştıran çalışmalar sınırlıdır. Bu yüzden biz bu çalışmada; vücut kitle indeksi, gebelik öncesi vücut ağırlığı, 24. haftadaki vücut ağırlığına göre eşleştirilmiş dört yaş grubunda, izole olarak yaştan, 50 gram glukoz tarama testi ve 100 gram glukoz tolerans testini ne şekilde etkilediğini araştırdık.

MATERYAL METOT

Çalışmaya herhangi bir medikal problemi olmayan 237 tekil gebeliği olan gebeler dahil edildi. 25 yaş altında 54, 25-29 yaşlar arasında 65, 30-34 yaşlar arasında 52 ve 35 yaş ve üzerinde 66 hasta vardı.

İlk başvuruda gebelerin boyları, gebelik öncesi en yakın dönemde ölçülen ağırlıkları, ailede diyabet öyküsü ve kötü obstetrik öyküleri formlarına kaydedildi. Vücut kitle indeksi (kg/m^2), gebelik öncesi ağırlıklarının, boylarının karesine bölünmesiyle hesaplandı. Kronik medikal hastalığı (hipertansiyon, kalp hastalığı, renal hastalık, otoimmün hastalıklar, hipertiroidizm) olan hastalar ile izole olarak yaştan etkisini araştırdığımızdan, ailede diyabet öyküsü ve kötü obstetrik öyküleri (makrozomi, ölü doğum, intrauterin ölüm) olanlar ve sigara içenler çalışmaya dahil edilmedi.

Kliniğimizin rutin protokolünde olan 1-saatlik 50 gram glukoz tarama testi 24-28 haftalar arasında uygulandı, bu test öncesinde hastalara herhangi bir diyet verilmedi ve test aç karnına yapıldı, hastaların ayrıca test öncesinde açlık kan şekeri ölçüldü¹. Test anındaki ağırlıkları ve gebelik başından beri aldıkları kilolar aynı formlara işlendi. 50 gram glukoz tarama testi 140 mg/dl ve üzerinde olan hastalara 3 saatlik 100 gram oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapıldı. 140 mg/dl'den düşük kan glukoz değerine sahip hastalar negatif olarak yorumlandı ve ileri test uygulanmadı. OGTT'de şu eşik değerlerden iki veya daha fazlasını aşan hastalara gestasyonel diyabet tanısı kondu: açlık 105 mg/dl, 1. saat 190 mg/dl, 2. saat 165 mg/dl, 3. saat 145 mg/dl (7).

İstatistiksel analiz SPSS 10.0 (SPSS for Windows, SPSS Inc.) ile yapıldı. Grupların karşılaştırılmasında tek yönlü Anova post hoc test, 50 gram glukoz tarama ve 100 gram oral glukoz tolerans test pozitifliği oranını karşılaştırmada ki-kare testi kullanıldı.

SONUÇLAR

Çalışmaya 237 hasta dahil edildi. <25 yaş grubunda 54 (%22.8), 25-29 yaşlar arasında 65 (%27.4), 30-34 yaşlar arasında 52 (%21.9) ve ≥ 35 yaş grubunda 66 (%27.8) gebe bulunmaktaydı. Bu yaş gruplarındaki gebeler demografik ve obstetrik özellikler açısından karşılaştırıldıklarında yaşla birlikte gravida ve paritenin arttığı gözlemlendi ($p < 0.001$) ancak gruplar arasında vücut kitle indeksi, gebelik öncesi vücut ağırlığı, 24. haftada vücut ağırlığı ve alınan kilo açısından fark yoktu ($p > 0.05$, tablo 1).

Gebelerin yaş gruplarına göre 50 gram glukoz tarama testi ve 100 gram oral glukoz tolerans testi sonuçları karşılaştırıldı. Tablo 2'de görüldüğü üzere yaş arttıkça pozitif 50 gram GTT ve 100 gram OGTT prevalansı daha yüksek bulundu ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p < 0.001$ ve $p = 0.001$).

Tablo – 2: Yaş gruplarına göre 50 g tarama testi ve 100 g oral glukoz tolerans testi pozitifliği

		50 g GTT ≥ 140 mg/dl	100 g OGTT (+)
	n	n (%)	n (%)
< 25	54	5 (9,3)	1 (1,9)
25-29	65	11 (16,9)	2 (3,1)
30-34	52	17 (32,7)	6 (11,5)
≥ 35	66	23 (34,8)	11 (16,7)
p değeri		<0,001	0,001

Tablo – 1: Farklı yaş gruplarındaki gebelerin özelliklerinin karşılaştırılması

	N	Gravida Ort $\pm$ SD	Parite Ort $\pm$ SD	VKİ ^f Ort $\pm$ SD	VA _{ilk} δ Ort $\pm$ SD	VA ₂₄ ϵ Ort $\pm$ SD	VA _{fark} ϕ Ort $\pm$ SD
< 25	54	1,46 $\pm$ 0,6 *	0,37 $\pm$ 0,5 *	24,14 $\pm$ 2,4	61,9 $\pm$ 7,6	67,8 $\pm$ 8,2	5,9 $\pm$ 2,5
25-29	65	2,06 $\pm$ 0,8 *	0,89 $\pm$ 0,6 *	24,37 $\pm$ 4,1	62,2 $\pm$ 10,3	68,5 $\pm$ 10,2	6,3 $\pm$ 2,5
30-34	52	2,79 $\pm$ 1,2 *	1,35 $\pm$ 0,9 *	24,14 $\pm$ 3,4	63,2 $\pm$ 9,5	69,1 $\pm$ 10,0	5,9 $\pm$ 2,7
≥ 35	66	2,92 $\pm$ 1,7 *	1,39 $\pm$ 1,2 *	24,86 $\pm$ 3,3	63,6 $\pm$ 9,1	70,0 $\pm$ 8,9	6,4 $\pm$ 2,5
p değeri		<0,001	<0,001	0,606	0,698	0,253	0,186

* Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı, ^f Vücut Kitle İndeksi (kg/m^2), δ gebelik öncesi ağırlık (kg), ϵ 24.haftada ağırlık (kg), ϕ 24.hafta ve gebelik öncesi ağırlık farkı (kg)

50 gram GTT öncesi alınan açlık kan şekeri ve test sonrası 1.saat kan glukoz düzeyleri karşılaştırıldı. Bu dört grup arasında açlık kan glukoz düzeyleri arasında bir fark bulunamadı ($p = 0.372$). 50 gram GTT sonucu açısından bakıldığında, <25 yaş ile 25-29 yaş grupları ve 30-34 ile ≥ 35 yaş grupları arasında anlamlı bir fark saptanmazken, son iki grupta ölçülen kan glukoz düzeyleri, ilk iki grupta ölçülen kan glukoz düzeylerinden daha yüksek bulundu ($p=0.001$, tablo 3).

Tablo – 3: Yaş gruplarına göre açlık kan şekeri ve 50 g GTT sonuçları (mg/dl)

	N	AKŞ Ort $\pm$ SD	50 g GTT Ort $\pm$ SD
< 25	54	79,35 $\pm$ 8,8	111,65 $\pm$ 23,1
25-29	65	78,63 $\pm$ 11,1	115,35 $\pm$ 30,0
30-34	52	82,58 $\pm$ 16,3	132,85 $\pm$ 41,7 *
≥ 35	66	80,33 $\pm$ 13,0	128,52 $\pm$ 32,3 *
p değeri		0,372	0,001

TARTIŞMA

Yaklaşık 30 yıldır devam eden araştırmalara rağmen GDM neredeyse her açıdan tartışılan bir konudur. GDM nasıl taranmalıdır, taranmalı mıdır, tanısal kriterler ne olmalıdır, tedavisi ne şekilde verilmelidir ve hatta GDM mantıklı bir tanı mıdır gibi tartışmalar halen süregelmektedir (8). Yine de geleneksel olarak GDM, gebeliğe özgü bir hastalık olarak kabul edilmekte ve halen çeşitli tarama metotları ile tedavi yöntemleri geliştirilmektedir (6,9).

Uzun araştırmaların sonucunda American College of Obstetrician and Gynecologists (ACOG), 1986 Teknik Bülteninde, 30 yaşın üstünde her kadının taranmasını; 30 yaş altında ise önceki gebelikte GDM tanısı konması, obezite ($VKİ > 27 \text{ kg/m}^2$), ailede diyabet öyküsü ve makrozomik veya anomalili bebek öyküsü ve 20 haftanın üzerinde açıklanamayan intrauterin ölüm gibi risk faktörlerine sahip kadınların taranması gerektiğini öngörmüştür (4). Uzun süre gebelerin seçici değil de hepsinin taranması gerektiğini savunan Amerikan Diyabet Derneği (American Diabetes Association ADA) de 1997'de yayımladığı raporda fikir değiştirmiş, ancak yine de ACOG'un aksine, risk faktörüne sahip grubun taranmasını değil; risk faktörlerine sahip olmayan grubun taranmayabileceğini bildirmiştir. Bu düşük risk grubunu da ≤ 25 yaş altında olmak, normal vücut ağırlığı ($VKİ < 27 \text{ kg/m}^2$), yüksek diyabet riski taşıyan ırk veya etnik grubun üyesi olmamak ve birinci derece diyabetik akrabası olmamak olarak tanımlamıştır (10).

GDM risk faktörlerinin belirlenmesine yönelik ilk çalışmalarda O'Sullivan ve ark (11), asıl prediktif faktörün anne

yaşı olduğunu; maternal obezite, önceki bebeğin makrozomik olması ve ailede diyabet öyküsünün ise belirleyici faktörler olmadığını belirtmiştir. Daha sonraki çalışmalarda da anne yaşının, GDM riski ile ileri derecede korelasyon gösterdiği sonucuna varılmıştır (6,12,13).

Ancak bu çalışmalarda, bizim çalışmamızda olduğu gibi, yaş grupları arasında VKİ, gebelik öncesi vücut ağırlığı, 24. haftadaki ağırlık ve alınan kilo açısından eşleştirme yapılmamıştır. Vücut ağırlığı, yaş gibi, önemli bir GDM risk faktörüdür ancak aynı zamanda obezite daha çok ileri yaş gebelerde karşılaşılan bir problemdir. Bu çalışmada yaş grupları diğer risk faktörleri eşleştirilerek izole olarak yaşın etkisi araştırıldı. Elde edilen sonuçlara göre, 30 yaş üzerindeki kadınlarda 50 gram GTT pozitifliği ve GDM prevalansı daha yüksek bulundu. Bu oranlar 30-34 yaşlar arasında, sırasıyla, %32.7 ve %11.5; 35 yaş üzerinde ise %34.8 ve %16.7 olarak saptandı. 25 yaş altında sadece bir, 25-29 yaşlarda ise iki hastada GDM mevcuttu.

Çalışma popülasyonunun önemli bir özelliği, göreceli olarak ileri yaş gebelerinin fazlalığıydı, gebelerin %49.8'i 30 yaş üzerindeydi. Bu yüzden, genel olarak kabul edilen %3 ila %5 arasındaki GDM prevalansı, çalışmamızda %8.4 (20/237) olarak saptandı. Elde edilen bu bulgu da yaşın, GDM riski açısından ne kadar etkili olduğunu gösteren bir faktördür. Buna ek olarak; Amerikan kadın popülasyonunda overt diyabet prevalansı sadece %6.2 iken (10), Türkiye'de yapılmış bir çalışmada kadınlarda overt diyabet prevalansı %8.9 olarak bulunmuştur (14). Toplumumuzda diyabetin bu kadar sık görülmesi de çalışmamızda ortaya konan bu yüksek sonucu ayrıca açıklayan bir etken olabilir. Evrensel tarama testi olarak adlandırılan 50 gram GTT' inde belli oranda tanı koyduruculuğu vardır. Biz bu çalışmada tüm olgularda tanı koydurucu 100 gr GTT yapmadık ama 25 yaş altında 50 gr GTT pozitif olan olguların % 20'inde GDM tanısı konulurken, 35 yaş üstünde bu oranın % 47.8'e ulaştığını gördük. Yaşla artan GDM prevalansına uygun olarak yaşla tarama testlerinin tanı koyduruculuğunun artması doğal bir sonuç olabilir.

Sonuç olarak 30 yaş üstünde 50 gr GTT pozitiflik oranı ve bu tarama testinin GDM için tanı koyduruculuğu artmaktadır. Ama hiçbir risk faktörü olmasa da 25 yaş altı gebeliklerde dahi GDM tanısı konulabileceği akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee. Diabetes Care. 1998;21:61-7
- 2- Gabbe SG, Mestman JG, Freeman RK, Anderson GV, Lowensohn RI. Management and outcome of class A diabetes mellitus. Am J Obstet Gynecol. 1977;127:465-9.
- 3- Coustan DR, Imarah J. Prophylactic insulin treatment of gestational diabetes reduces the incidence of macrosomia, operative delivery, and birth trauma. Am J Obstet Gynecol. 1984;150:836-42
- 4- Widness JA, Cowett RM, Coustan DR, Carpenter MW, Oh W. Neonatal morbidities in infants of mothers with glucose intolerance in pregnancy. Diabetes. 1985;2:61-5.
- 5- Peters RK, Kjos SL, Xiang A, Buchanan TA. Long-term diabetogenic effect of single pregnancy in women with previous gestational diabetes mellitus. Lancet. 1996;347:227-30.
- 6- Naylor CD, Sermer M, Chen E, Farine D. Selective screening for gestational diabetes mellitus. Toronto Trihospital Gestational Diabetes Project Investigators. N Engl J Med. 1997;337:1591-6
- 7- Cooper A, Granat M, Sharf M. Glucose intolerance during pregnancy. II. A comparative study of diagnostic screening methods. Obstet Gynecol. 1979;53:495-9
- 8- Gabbe SG. Gestational diabetes mellitus. N Engl J Med. 1986;315:1025-6
- 9- Danilenko-Dixon DR, Van Winter JT, Nelson RL, Ogburn PL Jr. Universal versus selective gestational diabetes screening: application of 1997 American Diabetes Association recommendations. Am J Obstet Gynecol. 1999;181:798-802
- 10- Walkinshaw SA. Dietary regulation for 'gestational diabetes'. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD000070
- 11- O'Sullivan JB, Mahan CM, Charles D, Dandrow RV. Screening criteria for high-risk gestational diabetic patients. Am J Obstet Gynecol. 1973;116:895-900
- 12- Sacks DA, Abu-Fadil S, Karten GJ, Forsythe AB, Hackett JR. Screening for gestational diabetes with the one-hour 50-g glucose test. Obstet Gynecol. 1987;70:89-93.
- 13- Solomon CG, Willett WC, Carey VJ, Rich-Edwards J, Hunter DJ, Colditz GA, et al. A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus. JAMA. 1997;278:1078-83
- 14- Onat A., Yıldırım B, Ceyhan K, Keleş İ, Başar O, Sansoy V ve ark. Halkımızda diyabet ve glukoz intoleransı: koroner mortalite ve morbiditeye prospektif etkisi, prevalansında artma. Türk Kardiyol Dern arş 2001; 29:268-273

SEZARYEN OPERASYONLARINDA PROFİLAKTİK ANTİBİYOTİK KULLANIMI

Prophylactic antibiotics in cesarean section

Dr. İdris KOÇAK, Dr. C. ÜSTÜN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D.

ÖZET

Amaç: Sezaryen operasyonu yapılan kadınlarda enfeksiyöz morbidite insidansını azaltan en etkili antibiyotik rejiminin belirlenmesi.

Metod: Elektif veya acil sezaryene alınan gebe kadınlar (n=320) rasgele iki gruba ayrıldı. Grup 1'deki hastalara (n=155) tek doz 1. kuşak sefalosporin, grup 2'deki hastalara (n=165) postoperatif standart şemaya göre (1. kuşak sefalosporin) 7 gün boyunca antibiyotik tedavisi uygulandı. Tüm gruplar postoperatif 10 gün boyunca yara yeri enfeksiyonu, idiyatik ateş, endometrit, peritonit, ve idrar yolu enfeksiyonu açısından takip edildi.

Sonuçlar: Çalışmayı tamamlayan kadınlar (n=320), grup 1 (n=155) ve grup 2 (n=165) olarak ikiye ayrıldı. Postoperatif enfeksiyon veya hastanede kalış süresinde gruplar arasında fark tespit edilmedi. Hiç ölüm gerçekleşmedi. Tek doz profilaktik antibiyotik tedavisinin maliyeti, standart postoperatif tedavi şemasındaki ondan birinden daha azdı.

Tartışma: Çalışmamızda enfeksiyonun önlenmesi amacıyla, sezaryen öncesi 2 mg tek doz 1. kuşak sefalosporin uygulanması, postoperatif tedavi amacıyla 1 hafta boyunca verilen tedaviye eşdeğer bulunmuştur. Çok doz rejim profilaksisi, tek doz profilaksisi üzerine ek fayda sağlamamaktadır.

Anahtar kelimeler: Profilaktik, antibiyotik, sezaryen.

ABSTRACT

Objective: This study was to determine which antibiotic regimen is most effective in reducing the incidence of infectious morbidity in women undergoing cesarean sections. Design. Randomized, nonblinded comparative study of a single preoperative dose of first generation cephalosporins vs. a post cesarean scheme (first generation cephalosporins 7 days) for infection prevention.

Methods: Pregnant women (n = 320) with indication for elective or emergency cesarean section were randomly allotted to two groups. Group 1 (n = 155) received the single dose of first generation cephalosporins and group 2 (n = 165) received, over 7 days, the postoperative standard scheme (first generation cephalosporins) of antibiotics followed in the department. Both groups were followed up during 10 days for detection of signs of wound infection, idiopathic fever, endometritis, peritonitis and urinary tract infection. Prevalence of postoperative infection, mean hospital stay.

Results: Women completing the study (n = 320) were distributed into group 1 (n = 155) and group 2 (n = 165). No significant difference was found neither in the prevalence of postoperative infection nor in the mean hospital stay. No death occurred. The cost of the single dose of prophylactic antibiotics was less than one-tenth of the cost of the standard postoperative scheme. Conclusion. In our setting, the administration of a single dose of 2 mg of first generation cephalosporins before cesarean section for prevention of infection is clinically equivalent to existing conventional week-long postoperative therapy. Multiple dose regimen prophylaxis appears to offer no added benefit over a single dose regimen.

Key Words: Prophylactic, Antibiotics, Cesarean.

GİRİŞ

Sezaryen için profilaktik antibiyotik kullanımının postoperatif maternal enfeksiyona bağlı morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir. Etkili olabilecek farklı antibiyotik rejimleri mevcuttur (1,2,3). Review 1979 ve 1994 yılları arasında yayınlanmış 51 çalışmayı içermektedir. Çalışmalardan dördü hariç tutulmuştur. Sonuçlar, endometrit insidansında azalmadan söz etmektedir. Ampisilin ve birinci kuşak sefalosporinler benzer etkinliğe sahiptir (odds ratio 1,27 %95 güvenirlilik aralığı (CI): 0,84-1,93). Ampisilin ve ikinci veya üçüncü kuşak sefalosporinler kıyaslandığında odds oranı 0,83 (%95 CI: 0,54-1,26) ve bir birinci kuşak sefalosporin ikinci veya üçüncü kuşak sefalosporinlerle kıyaslandığında odds oranı 1,21 (%95 CI: 0,97-1,51). Profilaksi için çoklu doz rejimlerin tek doz rejimlere göre ek bir faydası olmadığı görülmüştür OR 0,92 (%95 CI: 0,70-1,23). Sistemik ya da lavaj şeklindeki uygulamaların etkisinin birbirinden farklı olmadığı görüldü OR 1,19 (%95 CI: 0,81-1,73). Güvenirlilik aralığının bazen geniş olmasına rağmen çalışmaların içerdiği farklı alt grup analizleri arasında belirgin bir heterojenite yoktu (1). Postoperatif standart antibiyotik şeması uygulanan gruptaki enfeksiyon oranı, idrar yolu enfeksiyonlarını içermeksizin %6,4 olup klinikteki sezaryen

sonrası alışlagelmiş enfeksiyonlarla benzer orandadır (%6,5) (Bugalho et al, yayınlanmamış gözlemler). Bu oranlar Senegal'deki Maternity of Dakar hastanesi 1996 yılı oranları (%6) (4,5) ve İngiltere'deki beş West Yorkshire hastanelerindeki oranlarla benzerdir (%6,2) (5). Bundan dolayı, bizim verilerimizdeki tedavi rejimi arasında eşit etkinlik olduğunu göstermektedir. 1998 yılındaki cerrahide antibiyotik profilaksisi üzerine İsveç ve Norveç konsensusuna göre antibiyotik seçimleri genel olarak konservatif olmalıdır (6). Tedavi için kullanılan antibiyotikler profilaktik rejimlerde sakınılmalıdır. Mevcut tavsiyelerin çoğu gerektiği takdirde tek doz nitroimidazol (metronidazol ya da tinidazol) ile kombine edilecek birinci veya ikinci kuşak sefalosporin kullanımını önermektedir.

İntravenöz ilaç uygulaması müdahaleden hemen önce önerilmektedir ve tek doz yeterlidir. Tek doz uygulama sadece etkili değil, aynı zamanda da maliyeti düşüktür, dirençli organizmaların neden olduğu süper enfeksiyon riskinin azalması anlamına gelir ve hemşire ekibinin daha az çalışmasını gerektirir (1,7).

Düşük gelirli ülkelerden daha iyi sosyo ekonomik şartlara sahip olan yerlerde yürütülen pek çok çalışmada, sezaryen yapılan kadınlarda profilaktik antibiyotik kullanımının, ateş epizotları, endometrit, yara enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu ve sezaryen sonrası ciddi enfeksiyonları belirgin şekilde azalttığı gösterilmiştir. Endometriti üçte iki ile dörtte üç oranında azalttıkları gerçeği, elektif ve elektif olmayan sezaryene giden kadınlarda antibiyotik kullanımı politikasını haklı çıkarmaktadır (8). Bu çalışmanın amacı, düşük olanaklı Afrika yerleşimlerinde, sezaryen sonrası enfeksiyonları önlemek amacıyla cilt insizyonu öncesinde intravenöz tek doz ,gentamisin ve metronidazol kombinasyonu verilmesinin, postoperatif periyotta verilen daha komplike standart şemalarla maliyet-yarar açısından karşılaştırılmasını değerlendirmektir.

MATERYAL VE METOD

Ocak 1998 ve haziran 2003 yılları arasında randomize, kontrollü bir çalışma yürütüldü. Bu doğum kliniğine, acil veya elektif sezaryen endikasyonu ile başvuran ve hariç tutulma kriteri taşımayan tüm gebe kadınlar bu çalışma için uygun olarak kabul edildi. Çalışma harici tutulma kriterleri: çalışmada kullanılan antibiyotiklere allerjisinin olması, son 24 saat içerisinde antibiyotik kullanımı, antibiyotiklerle tedavi edilmesi gereken bir patolojinin varlığı, koryoamniyonit, başvuru sırasında ateş varlığı, sezaryen öncesi ve esnasında transfüzyon ihtiyacı, 24 saatten uzun süren membran ruptürü, vücut ağırlığının >130 kg üzerinde olması ve diabetes mellitustur. Çalışmaya dahil edilecek vakalar doğum servisinde görevli doktor tarafından seçildi. Doğum kliniğindeki bütün potansiyel vakalar, çalışmaya dahil olma ve hariç tutma kriterlerine göre değerlendirildi. Toplumdaki yüksek okuma-yazma bilmeme oranı sonucunda, elektif ve acil sezaryen öncesi gebe kadınlardan yazılı olmayan bir onay formu alındı.

Randomizasyon çalışmanın başlangıcında yapıldı. Randomize olarak iki grup oluşturuldu. Grup 1 tek doz kombine antibiyotik aldı, grup 2 standart postoperatif antibiyotik şeması aldı. Grup 1 (n=143) ameliyathanede intravenöz 2 gr 1. kuşak sefalosporin aldı ve sonrasında cerrahın operasyona başlamasına izin verildi. Grup 2 (n=165) ise 7 günden daha uzun süreli klinikte izlenen antibiyotik şemasını kullandı (1. kuşak sefalosporin). Her iki grupta da mesane kateteri sezaryen tamamlanır tamamlanmaz çıkarıldı. Her iki grupta da yara bakımı standart şema olan ameliyathanede kapatılıp 24 saat sonra açılma şeklinde yapıldı. 24 saat sonunda açılan yara hasta tarafından su ve sabunla yıkanarak temizlendi ve ek bakım uygulanmadı.

İkigrupta da tüm hastalar günlük olarak şu değişiklerin değerlendirilmesi için gözlemlendi: axiller sıcaklık, yara enfeksiyonunun herhangi bir belirtisi (eritem, şişlik, akıntı ya da gerginlik), vajinal akıntı, uterusun kıvamı ve seviyesi ve peritonit için peritoneal reaksiyon. İdrar yolu enfeksiyonunun klinik belirtileri takip edildi ve idrar tetkiki yapıldı. Bir anormal belirti varlığında hemoglobin ve beyaz küre sayımı iki ve

dördüncü günlerde yapıldı.

Hastalar enfeksiyon veya komplikasyon olmazsa 4. günde taburcu edildiler ve postoperatif 10. günde dikişlerin alınması için çağırıldılar. Hastaları doğum kliniğinden taburcu eden doktorlar verilen antibiyotiklerde değişiklik yapmamaları için hastalara verilen rejimden haberdarlardı fakat başka bir şekilde çalışmaya dahil olmadılar. Gruptaki vaka tek doz profilaksiyi alsa bile enfeksiyon varlığında müdahale edebilir ve diğer antibiyotikler reçete edebilirlerdi. 10. günde hastalara verilen rejimlerden habersiz olan pansuman odasında görevli doktor tarafından axiller sıcaklık ölçümü yapıldı, yarası kontrol edildi ve dikişleri alındı. Anormal bir bulgu varlığında teşhis ve vakanın değerlendirilmesi için karar vermek üzere çağırıldı.

Parsiyel veya total ayrılma ya da pürülan veya seröz yara akıntısı yara enfeksiyonu olarak kabul edildi. Endometrit ise vücut sıcaklığı >38,5 derece olduğunda ve beraberinde kötü kokulu löşi veya uterin hassasiyet varlığında tanımlandı. Postoperatif peritonit ise tekrar operasyonla, spontan akıntıyla ya da iğne aspirasyonu ile peritoneal kavitede iltihap varlığıyla tanımlandı. İki grup da istatistiki olarak kıyaslandı. Farklar eğer $p < 0,05$ ise istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Çalışmada toplam 320 kadın yer aldı. Tüm hastalar 10. günde geri geldiler. Grup 1 (n=155) ve grup 2 (n=165). Bağımsız değişkenlerin dağılımı (önceki gebelikler, parite, gestasyonel yaş, vücut sıcaklığı, vajinal muayene sayısı, hemoglobin, intakt membranlar, yenidoğanların 1. ve 5. dakika Apgar skorları) iki grupta da anlamlı bir fark göstermiyordu. Birinci grupta ortalama yaş 25,7 ve ikinci grupta ise 24,9 idi.

Tablo 1.

	Group 1 N=255	Group 2 N=265
Age(y)	25.7	24.9
Parite	2.3±2.1	2.1±9.8
Hemoglobin	12.38	11.98
İntact membran	135	139
Vaginal examination	60	62
Previous cesarean section	56	58
Gestation week	34.6±13	35.2±23
Neonatal death	No	No

Tablo 2.

	Group 1 N=155	Group 2 N=165
Endometritis	2	3
Peritonitis	no	1
urinary tract infection	3	2
idiopatic fever	4	3
wound infection	3	2

Her iki grup da postoperatif endometriti azaltmakta benzer şekilde etkiliydi. Grup 1'de iki endometrit vakası ve grup 2'de üç endometrit vakası vardı. 3. günde grup 2'de bir peritonit vakası vardı ve grup 1'de yoktu. Grup 1'de üç idrar yolu enfeksiyonu vardı, grup 2'de iki idrar yolu enfeksiyonu vardı. Grup 1'de dört idiyatik ateş vakası vardı, grup 2'de üç idiyatik ateş vakası vardı. Grup 1 ve 2'de sırasıyla üç ve iki kadında yara enfeksiyonu vardı. Postoperatif enfeksiyon prevalansı grup 1'de %7,5 ve grup 2'de %6,6 idi (OR=0,82, %95 CI= 0,21-1,61). Hiç ölüm görülmedi. Ortalama hastanede kalış süresi sırasıyla grup 1'de 4,3 gün, grup 2'de 4,2 gün (fark anlamlı değil). Yara enfeksiyonu, idiyatik ateş, endometrit, peritonit ve idrar yolu enfeksiyonu, hastanede kalış gruplar arasında anlamlı bir fark göstermiyordu. İki grupta da yenidoğanlarda komplikasyon görülmedi.

Acil sezaryen ve elektif sezaryen gruplar arasında anlamlı fark göstermiyordu (tablo 3).

Tablo 3.

	Group 1 N=255	Group 2 N=265
Elective cesarean	125	132
Emergency cesarean	130	133

TARTIŞMA

Enfeksiyonların önlenmesi amacıyla sezaryen öncesi tek doz 2 gr 1. kuşak sefalosporin uygulaması, var olan konvansiyonel haftalık postoperatif tedaviyle klinik olarak eşittir. Çoklu doz rejimiyle profilaksinin tek doza ilave bir faydası görülmemiştir.

Sezaryen için antibiyotik profilaksisiyle ilgili güncel bir Cochrane review'u araştırmaların, sezaryene giden kadınlardaki rutin profilaksi politikalarının tamamlanması için efektif metotlara yoğunlaşması gerektiğini ifade etmektedir. Review, elektif sezaryene giden ve enfeksiyon riski çok düşük olan kadınlara rutin profilaktik antibiyotiğin uygulanmadığı bir ünite maliyet-yararlılık analizinin potansiyel fırsatına da işaret etmektedir (8). Postoperatif enfeksiyonlarda yer alan aerop ve anaerop bakteriler çoğunlukla hastanın alt genital yollarındandır (9). Mozambik gibi düşük gelirli ülkelerde çeşitli çalışmalarda önerilen sefalosporinler çoğunlukla mevcut değildir. Mevcut olduklarında da çok pahalıdır (örn: özel bir eczanede 1 gr sefotaksim 13 US\$). Gentamisin daha yeni ve daha az toksik antimikrobiale ajanların ortaya çıkmasına rağmen düşük fiyatı sebebiyle, enterobacteriaceae ve pseudomonas aeruginosa arasındaki düşük direnç düzeyiyle hastanelerin aminoglikozit tercihi olarak kalmaktadır (10).

Hollanda'da yapılan bir çalışmada toplam postoperatif morbidite %37,5'ti ve acil sezaryenler elektiflere göre daha yüksek orana sahiptiler (11). Bu review elektif veya elektif

olmayan sezaryene giden 9365 hastayla 66 çalışmayı içermektedir. Hastalar, randomize kontrollü çalışmalarda, profilaktik antibiyotik alan, plasebo alan ya da tedavi almayan gruplarda yer aldılar. Sonuçlar postoperatif endometrit, yara enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu ve diğer ciddi enfeksiyonların insidansını incelemiştir. Bütün sezaryen çalışmaları birleştirildiğinde, antibiyotik profilaksisi, endometrit oranını (RRR %63, ARR %13, NNT %8), postoperatif ateşi (RRR %54, ARR %18, NNT %6), yara enfeksiyonunu (RRR %60, ARR %5,4, NNT %18), ve idrar yolu enfeksiyonunu (RRR %45, ARR %4,2, NNT %24) azaltmıştır. Elektif sezaryenlerde sadece endometrit ve ateş insidansı plasebodan daha seyrek (1,12). Sezaryene giden bir kadında antibiyotik profilaksisinin belirgin olarak endometrit, ateş, yara enfeksiyonu ve idrar yolu enfeksiyonunu azalttığı sonucuna ulaşılmaktadır ve bundan dolayı bu işleme giden bütün kadınlara antibiyotik kullanmamayı savunmak oldukça zordur (12).

Preoperatif antimikrobiale profilaksi olmaksızın sezaryen sonrası yara enfeksiyonu ve endometrit prevalansı %5 ile 85 arasında değişmektedir (13). Gerçekte, hastaları endometrit için yüksek yüksek riskli olarak tanımlayan faktörler, düşük sosyoekonomik düzey, sezaryen öncesi doğum, koryoamniyotik membranların ruptürü, vajinal muayene sayısı (14), operasyon süresi ve düşük postoperatif hemoglobin düzeyini içerir (15).

Sonuç olarak, elektif veya acil sezaryen için abdominal duvara insizyon yapılmadan önce tek doz 2 gr birinci kuşak sefalosporin uygulaması, konvansiyonel standart rejimle klinik olarak eşit olsa bile önerebilir. Daha geniş spektrumlu bir ajanın veya çoklu doz rejiminin ilave bir yarar sağladığı görülmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Hopkins L, Smaill F. Antibiotic prophylaxis regimens and drugs for cesarean section (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- 2- Hochberg J, Gordon FM, in Sabiston DC, Jr (ed): Tratado de Cirurgia: As Bases Biológicas da Prática Cirúrgica Moderna 14th edn, Rio de Janeiro, Guarnabara Koogan, 1993 : 199-207.
- 3- Vicente Kayihura, Nafissa Bique Osman, Antonio Bugalho. Choice of antibiotics for infection prophylaxis in emergency cesarean section in low-income countries: A cost-benefit study in Mozambique. Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica Volume 82 Issue 7 Page 636 - July 2003
- 4- Cisse CT, Fall PA, Morreira IV, Terolb I, Diallo D, Diouf A, Ndiaye PA, Moreau JC, Doadhiou F. Cesarean section in a developing country. Profile and perspectives apropos of 21,743 deliveries between 1992 and 1995. Dakar Med 1996; 41: 63-7.
- 5- Nice C, Feeney A, Godwin P, Mohanraj M, Edwards A, Baldwin A et al. A prospective audit of wound infection rates after caesarean section in five West Yorkshire Hospitals. J Hosp Infect 1996; 33: 55-61
- 6- Antibiotic prophylaxis in surgery: summary of a Swedish-Norwegian Consensus Conference. Scand J Infect Dis 1998; 30: 547-72.
- 7- Patacchiola F, Di Paolantonio L, Palermo P, Di Stefano L, Mascaretti G, Moscarini M. [Antibiotic prophylaxis of infective complications after cesarean section. Our experience]. Minerva Ginecol 2000; 52: 385-9.
- 8- Smail F, Hofmeyr J. Antibiotic prophylaxis for cesarean section. (Cochrane Review) The Cochrane Library, Issue 1 2001.
- 9- Faro S. Infectious disease relations to caesarean section. Gynecol Clin North Am 1988; 15: 685-95.
- 10- Edson RS, Terrell CL. The aminoglycosides. Mayo Clin Proc 1999; 74: 519-28.
- 11- Van Ham MA, van Dongen PW, Mulder J. Maternal consequences of caesarean section. A retrospective study of intra-operative and postoperative maternal complications of caesarean section during a 10-year period. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1997; 74: 1-6.
- 12- By Amit Ghosh, M.D., Kathryn Robbins, Ph.D., and Julia Kelly, M.S. By Amit Ghosh, M.D., Kathryn Robbins, Ph.D., and Julia Kelly, M.S. The Cochrane Library: A Resource for Current Reviews of Clinical Evidence 83 july; 2000.
- 13- Fernandez H. Antibiotic prophylaxis in caesarean section and voluntary termination in pregnancy. Ann-Fr-Anesth-Reanim 1994; 13: S128-34.
- 14- Glick M, Guglielmo BJ. Antibiotic prophylaxis in cesarean section. DICP 1990; 24 (9): 841-6; Cent Afr J Med 1989; 35 (12): 556-70.
- 15- King C. Infection following caesarean section: a study of the literature and cases with emphasis on prevention. Cent Afr J Med 1989; 35: 556-70

PRETERM EYLEM PREDİKSİYONUNDA MATERNAL KAN LÖKOSİT SAYISININ YERİ VAR MI?

Does the maternal leukocytes count have a place in predicting preterm labor?

Dr.Ahmet Akın Sivashoğlu, Dr. İsmail Dölen, Dr. Özlem Karaçay, Dr. Sema Deveci,
Dr. Nurten Acer, Dr. Türkan Saymaz

Ankara SSK Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi

ÖZET

Amaç: Artmış maternal lökosit sayısının preterm eylem prediksyonunda yeri olup olmadığını araştırmak.

Materyal ve Metod: 147 gebe üzerinde prospektif olarak yapıldı. Preterm eylem nedeniyle hospitalize edilen 77 gebe ile 70 sağlıklı gebe yaş, parite, gestasyonel hafta, hemoglobin, trombosit ve lökosit açısından karşılaştırıldı.

Sonuçlar: İki grup arasında bakılan tüm parametreler açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunamadı.

Tartışma: Çalışmadan elde ettiğimiz sonuçlara göre maternal lökosit sayısı preterm eylemin prediksyonunda faydalı bir parametre değildir.

Anahtar kelimeler: Preterm eylem prediksyonu, lökosit sayısı

ABSTRACT

Objective: To investigate the importance of the elevated maternal leukocyte counts in the prediction of preterm labor.

Materials and Methods: The study was carried on 147 pregnant women prospectively. Seventy seven pregnant women were hospitalized diagnosed as having preterm labor was compared with 70 healthy pregnant women in terms of age, parity, gestational week, hemoglobine, trombocytes and leukocytes values.

Results: There were statistically significant difference between the groups throughout all parameters.

Conclusion: The data derived from the study shows that the maternal leukocyte count is not a useful parameter in predicting preterm labor.

Key Words: Preterm labor prediction, leukocyte count

GİRİŞ

Preterm eylem; 20-37. gebelik haftası aralığında ilerleyici bir şekilde servikal silinme ve açılmaya yol açan yeterli güçte ve sıklıkta kontraksiyonların varlığı olarak tanımlanmaktadır (1).

Yaş, ırk, fakirlik, sigara kullanımı, geçirilmiş preterm eylem anamnezi gibi risk faktörlerinin yanısıra uterin anatomik bozukluklar, trikomoniasis, koryoamnionit, piyelonefrit, apandisit, klamidyal veya gonokokkal enfeksiyonlar da patogeneze rol oynayabilir (2).

Gebelikte hastaneye yatışın en sık nedeni olan; yoğun araştırmalara ve harcamalara rağmen insidansın son 25 yılda sabit kaldığı preterm eylemin prediksyonuna yönelik yapılan laboratuvar testleri arasında fetal fibronektin, servikal sonografi, tükürükte östriol seviyeleri, maternal kanda kortikotropin serbestleştirici hormon düzeyleri, amniotik sıvı lökosit sayımı, amniotik sıvıda interlökin-1, interlökin-6, tümör nekroz faktörü-alfa, proteaz, trombosit aktive edici faktör (PAF), endotelin 1-2, lökosit esteraz, seramid laktosit düzeyleri, PGF₂, nötrofil defensin (HNP) 1-2-3, bakteriyel permeabilite arttırıcı protein ve kalprotektin gibi antimikrobial peptidler bulunmaktadır (1-6).

Öte yandan yukarıdaki laboratuvar yöntemleri maliyet açısından yük oluşturmakta olup daha ucuz ve güvenilir prediktör belirteçlere ihtiyaç vardır.

Sistemik enfeksiyon belirtici olarak kullanılan kan lökosit sayısının amniyotik membranları intakt saptanmış, sistemik enfeksiyonu olmayan gebelerde preterm eylem prediksyonundaki rolünü saptamayı amaçladık.

MATERYAL ve METOD

Ankara SSK Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi doğum salonuna Ağustos - Eylül 2003 tarihlerinde preterm eylem tanısıyla yatırılan ardışık 77 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Kontrol grubu gebe polikliniğine rutin gebelik takibi için başvuran 20-37.gestasyonel hafta aralığındaki ardışık 70 sağlıklı gebeden oluşturuldu.

Çalışmaya dahil edilen olgularda preterm eylem tanısı 20.-37. Gestasyonel hafta aralığındaki gebelerin uterin monitorizasyonunda her 10 dakikada en az 2 kontraksiyon ve kontraksiyonların en az 30 saniye sürmesi durumunda; yapılan vajinal muayenede ise progresif servikal değişikliklerin olması veya servikal dilatasyonun 2cm'den fazla olması veya servikal silinmenin %80'den fazla olması durumunda preterm eylem tanısı konuldu. Tanı alan olgular ultrasonografik muayenenin yanısıra, tam kan ve tam idrar tahlillerine tabi tutuldular. Kontrol grubunu oluşturan olgularda da ultrasonografi, tam idrar tahlili ve hemogram çalışmaları yapıldı. Ultrasonografik çalışma ile gestasyonel yaşın belirlenmesinin yanısıra poli/ oligo-hidramnios, fetal anomali, plasenta yerleşim yeri ve fetal kardiyak aktivite araştırıldı. Muayene esnasında servikal değişiklikler ve amniotik membran bütünlüğü gözden geçirildi.

Preterm prematür membran rüptürlü olgular, servikal açıklığın 4cm'den fazla olanlar, poli/oligohidramnioslular ve ölü fetusu bulunanlar, membranları intakt olduğu halde şüpheli amnion akışı öyküsü olanlar, idrar yolları enfeksiyonu olanlar ile anamnez ve fizik muayenede sistemik enfeksiyon bulguları olan gebeler çalışma dışı bırakıldı.

Verilerin değerlendirilmesinde Student-t testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için p değeri <0.05 olarak belirlendi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan preterm grubunun yaş ortalaması 26±6 yaş iken kontrol grubunun yaş ortalaması 25±4 yaş

bulundu (p>0.05). Preterm grubunun % 49 'u multipar, kontrol grubunun ise %63 'ü multipar idi (p>0.05). Preterm grubunun gestasyonel yaş ortalaması 229±20 gün iken kontrol grubunun gestasyonel yaş ortalaması 220±23 gün bulundu (p>0.05). Preterm grubunun ortalama kan lökosit sayısı 12104±3083/mm³ iken kontrol grubunun kan lökosit sayısı 10078±1980/mm³ idi (p>0.05). Preterm grubunun ortalama hemoglobin değeri 11,3±1 gr/dl iken kontrol grubunun hemoglobin değeri 11,5±1 gr/dl idi (p>0.05). Trombositler ise preterm eylem grubunda 229000±69000/mm³ iken kontrol grubunda 245000±61000/mm³ olarak bulundu (p>0.05).

Çalışılan tüm parametreler için iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo-1).

Tablo1: Olguların özelliklerinin karşılaştırılması

	Preterm eylem grubu	Kontrol grubu	p değeri
Maternal yaş	26±6 yaş	25±4 yaş	p>0.05
Parite	% 49	%63	p>0.05
Gestasyonel yaş	229±20 gün	220±23 gün	p>0.05
Lökosit	12104±3083/mm ³	10078±1980/mm ³	p>0.05
Hemoglobin	11,3±1 gr/dl	11,5±1 gr/dl	p>0.05
Trombosit	229000±69000/mm ³	245000±61000/mm ³	p>0.05

TARTIŞMA

Preterm eylem obstetrik, medikal ve anatomik nedenlerden kaynaklanabilen bir geç gebelik komplikasyonudur. Medikal nedenler arasında ise pratikte en sık karşılaşılan enfeksiyonlardır (2).

Literatürdeki pek çok çalışmada maternal kan lökosit sayısı ve diğer enfeksiyon mediatörlerinin preterm eylem olgularında yükselmiş olduğu belirtilmektedir. Papatsonis ve ark. preterm eylem tanılı olgularda kabul esnasında maternal lökosit sayısının ortalama 10000/mm³ kadar yüksek olduğunu bildirmektedir (7).

Öte yandan basit bir hemogram parametresi olan maternal lökosit sayısının preterm eylem prediksyonunda yeri net değildir. Bizim yaptığımız çalışmada da lökosit sayısı preterm eylem tanılı olgularda artmış olmakla beraber kontrol grubunda da lökosit sayısı yüksek bulunmuştur. Maternal lökosit sayısı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilememiştir (p>0.05).

Eldeki veriler yorumlanıldığında 20.-37.gestasyonel hafta aralığında sistemik enfeksiyonun ekarte edildiği gebelerde lökosit sayısının artmış olarak bulunması 'preterm eylem habercisi' olarak yorumlanmamalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- American College of Obstetricians and Gynecologist, Technical Bulletin, 2003
- 2- DeCherney A, Nathan L, MD Current obstetric & gynecologic diagnosis & treatment, McGraw-Hill Companies, 9 th Ed.(2003)
- 3- Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD, Williams Obstetrics, 21st Edition, The McGraw-Hill Companies, 2001
- 4- Gyetvai K, Hannah ME, Hodnett ED, Ohlsson A. Tocolytics for preterm labor: A systematic review. Obstetrics&Gynecology, 1999; 94: pp 869-877
- 5- Mittendorf R, Pryde PG. An overview of the possible relationship between antenatal pharmacologic magnesium and cerebral palsy. Journal of Perinatal Medicine 2000; 28: pp286-293
- 6- Espinoza J ve ark. Antimicrobial peptides in amniotic fluid: defensins, calprotectin and bacterial/permeability-increasing protein in patients with microbial invasion of the amniotic cavity, intra-amniotic inflammation, preterm labor and premature rupture of membranes. J Matern Fetal Neonatal med. 2003 Jan; 13(1):2-21
- 7- Papatsonis DN, van Geijn HP, Bleker OP, Ader HJ, Dekker GA. Maternal admission characteristics as risk factors for preterm birth. J Soc Gynecol Investig, 2003 Sep; 10(6):pp323-38

OVER KANSERİNDE CERRAHİ TEDAVİDE GÜNCEL UYGULAMALAR *Current Concepts on the Surgical Therapy of Ovarian Cancer*

Dr.Ö.Ferit SARAÇOĞLU

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

ÖZET

Epitelial over kanserleri kadınlar için en öldürücü kanserlerdendir. Hastalısız yaşam süresi ve hayatta kalım süresi açısından tecrübeler hastalarda iyi bir sitoredüktif cerrahinin takibinde gerekli ek tedavilerin verilmesinin önemli olduğunu göstermektedir. Yeterli sitoredüktif cerrahi için geride kalan kitellerin 2 cm in altında olması gerekmektedir. Over kanserlerinde pelvik ve paraaortik lenf nodu yayılımı önemli oranda izlenmekte, evre I, II ve III vakalarda sırasıyla % 20, % 40 ve % 55 oranında pelvik lenf nodu metastazı görülmektedir. Evre I a vakalarda bile % 27 oranında paraaortik lenf nodu tutulumu izlenmektedir. Bu nedenle özellikle erken evre over kanserlerinde cerrahide mutlaka pelvic ve peritoneal yüzeylerin araştırılması, batın ve diaphragm sitolojik örneklemeleri, sitoredüksiyon ve omentektomiye ilaveten pelvic ve aortic lenf nodu diseksiyonunun yapılması gerekmektedir. İleri evre over kanserlerinde önce 3-4 kür kemoterapi verdikten sonar yapılacak cerrahinin (interval debulking) toplam yaşam süresini değiştirmemekle birlikte daha az cerrahi yapılmasına ve daha az komplikasyona neden olmaktadır. Son yıllarda özellikle evreleme ve ikinci bakışta cerrahide laparoskopide yaygın olarak kullanıma girmiştir. Genetik olarak over Ca riski yüksek hastalarda profilaktik ooferektomi sonuçları oldukça yüz güldürücüdür. Fertilitisini tamamlamamış hastalarda erken evre over tümörlerinde sadece o taraftaki adneksin alınması söz konusu olabilmektedir.

Anahtar Kelimeler : Over Kanseri, Sitoredüktif Cerrahi, İnterval Debulking, Profilaktik ooferektomi, Fertilitite koruyucu cerrahi

ABSTRACT

Epithelial ovarian cancer remains the most lethal of all the gynecologic malignancies. Although this disease is among the most chemosensitive of all adult solid cancers, cytoreductive surgery is a crucial component of the management of cancer of the ovary. Surgical cytoreduction and <2 cm remnants has been associated with an increase in survival and improved quality of life. Pelvic and paraortic lymphadenectomy is also essential part of the surgery in ovarian cancer patients. When the Interval Debulking Surgery (=IDS=after three to four courses of induction chemotherapy) were compared with primary debulking followed by chemotherapy in patients treated for advanced stage ovarian cancer (stage IIIC or IV) survival rates are similar and the rates of surgical resection and morbidity are reduced after IDS. IDS can be safely used in unresectable advanced stage ovarian cancer. Definitions of "optimal" surgical cytoreduction are evolving, as are new roles for laparoscopy and fertility-sparing procedures. The identification of increased ovarian cancer risk associated with genetic mutations in ovarian cancer susceptibility genes has broadened the role of prophylactic surgery in the prevention of this disease. This article focuses on advances in surgical management of epithelial ovarian cancer, with emphasis on cytoreduction, interval debulking surgery, prophylactic oophorectomy, and conservative surgical procedures.

Key Words : Ovarian cancer, Cytoreductive Surgery, Prophylactic Oophorectomy, Fertility Sparing Surgery, Interval Debulking Surgery

Epitelial over kanserleri en öldürücü jinekolojik malignansilerdir. Yetişkin solid kanserleri içinde, kemoterapiye en iyi cevap veren tümörler olmalarına rağmen ABD.'de yılda 25.000 over kanseri saptanmakta, 14.000'i ise kaybedilmektedir (1).

Over kanserlerinde tedavinin temeli cerrahidir. Cerrahide yapılan tümörün evresinin saptanması, sitoredüksiyon ve gerekiyorsa adjuvan tedavinin planlanmasıdır. Bu amaçla midline laparotomi, peritoneal sitoloji örneklerinin alınması visceral ve pariyetal periton yüzeylerinin incelenmesi, gerekli yerlerden biyopsi alınması, total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooferektomi (TAH+BSO), omentektomi, pelvik ve paraaortik lenfadenektomi yapılır (1-2).

Maksimum sitoredüktif cerrahi için kullanılan sınır residülerin 2 cm.in altına indirilmesidir. Siteredüksiyonda 2 cm.in altına inen her %10, ortalama Gözle görülen kitle kalmayan hastaların %60'ı 5 yıldan uzun yaşamaktadır. Evre IV hastalarda ve periton dışı yayılım olanlarda da toplam yaşam süresi açısından önemlidir (1-3).

Toplam yaşam süresi, ekstrahepatik ve parankimal karaciğer. lezyonu optimal çıkartılan hastalarda 50.1 ay, optimal ekstrahepatik hastalık olan fakat suboptimal residühepatik lezyolu hastalarda 27 ay suboptimal ekstrahepatik ve hepatik hastağı olanlarda ise 7,6 aydır (4).

Hoskins ve arkadaşlarınca 1989 yılında ABD de 24 hastanede, 225 hasta üzerinde yapılan bir araştırmada periton dışı yayılım oranı %39,6, plevral effüzyon (<2cm.) oranı %31,1 olarak bulunmuştur (3). Ortalama yaşam optimal sitoredüksiyon yapılanlarda 32ay, suboptimal sitoredüksiyon yapılanlarda ise 16 aydır (4-7). Buda sitoredüksiyonun önemini göstermektedir. Günümüzde sitoredüktif Cerrahide tartışılan 2 konu uterus çıkartılmalı mıdır ?, barsak rezeksiyonu yapılmalı mıdır ?

Uterusun Çıkartılması pelvisin değerlendirilmesini kolaylaştırır, HRT verilimi kolaylaştırır, uterusun malignansileri engellenir. Pelvis kan akımının kontrolüne yardımcı olur. Over kanserlerinde uterus üzerinde ve içinde, serozal ve lenfatik metastazlarda sık rastlandığından bunlarda engellenmiş yada çıkartılmış olur.

Başlangıçta çok büyük çoğunlukla hastalık barsaklarda metastaz yapmış olarak bulunur. Ancak kemoterapi yüzeysel lezyonlarda mükemmel sonuç vermekte, genellikle rezeksiyon ve kolostomi gerekmemektedir. Bu prensiplere uyularak yapılan bir sitoredüktif cerrahi hastalarda hayat kalitesini yükseltmekte, uzun süre hastanede yatmak yada yoğun bakımda kalmakta gerekmemektedir..

Özellikle erken evre over kanserlerinde lenf nodu tutulumu tedavi sonuçlarını etkilemektedir. Evrelere göre ortalama lenf nodu tutulumu Evre I vakalarda bile % 20 dir (3,4-12);

Evre (%)	Lenf nodu tutulumu(%)
I (%31)	20
II (%22)	40
III (%63)	55

Evre I a vakalarda bile paraaortik lenf nodu tutulumu % 27 civarındadır (8-10);

Evre I Vakalarda Lenf Nodu Tutulumu:				
Evre	n	Pelvik N+	PA N+	Pelvik+PA N+
Ia	22	1	6	1
Ib	4	1	1	2
Ic	5	0	3	2
Toplam	31	%6,4	%32,2	%16

Evre III ila IV olan vakalarda ise bu oran çok daha yüksektir (8-10);

Evre III ve IV Vakalarda Lenf Nodu Tutulumu (n=176) :		
	n	%
Pelvik N+	7	3,9
Paraortik N+	27	15,3
Pelvik+PA N+	65	36,9

Lenf Nodu Tutulumu				
	n	Pelvik N+(%)	PA N+(%)	P+P A N+(%)
Seröz Tümör	157	3,8	15,9	37,5
Müsinöz Tümör	30	3,3	3,3	6,6
Endometroid	56	5,3	8,9	14,2
Diğer epitelial	33	--	16,0	9,0

Tümör Grade ve Lenf Nodu Tutulumu					
	n	Pelvik N+(%)	PA N+(%)	P+P A N+(%)	Toplam
Grade I	45	4,4	4,4	15,5	24
Grade II	122	4,0	17,2	29,5	51
Grade III	81	3,7	14,8	27,1	47

Yukarıdaki lenf nodu ile ilgili rakamlarda göstermektedir ki malign olduğu saptanan erken evre tüm vakalarda vakalarda lenfadenektomi ilk operasyonda mutlak surette yapılmalıdır. Pelvik Nodlar Pozitifse % 79 İliac nod tutulumu, % 43 obturator nod tutulumu vardır. Paraortik nodlar tutulumuşsa %63 hastada inferior mezenterik arterin üzerinde kalan sol zincir, Tümör tek taraflı ve sağdaysa %28 tutulum vardır (8-12).

Paraortik Nod Tutulumu		
	Tümör Sağda	Tümör Solda
Supramezenterik	%38	%75
Inframezenterik	%30	%31
Intercaval aortik	%46	%50
Para caval	%54	%19
Presakral	%7,6	%25

Tutulan Lenf nodu sayısına göre ortalama yaşam ve hastalıksız yaşam süresi etkilenmektedir. ParaAortik nod çıkartılması Renal vene kadar yapılmalıdır. Tek taraflı erken evre tümörlerde de sadece tek taraflı lenf nodu çıkartılması yapılmamalıdır (8-12). Evre III ve IV vakalarda yeterli sitoredüksiyon yapıldığında lenf nodu çıkartılıp çıkartılmaması ortalama yaşamı etkilememektedir. Ancak halen ileri evre vakalarda lenf nodu çıkartılması ile ilgili araştırmalar devam etmektedir.

Lenfadenektomi Komplikasyonları olarak karşımıza ;

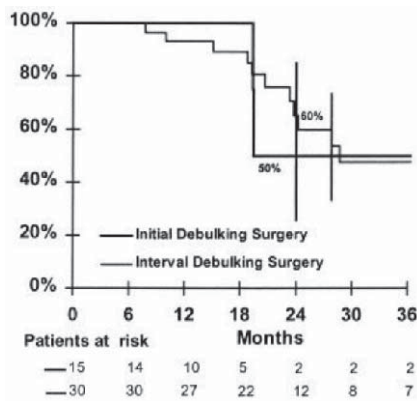
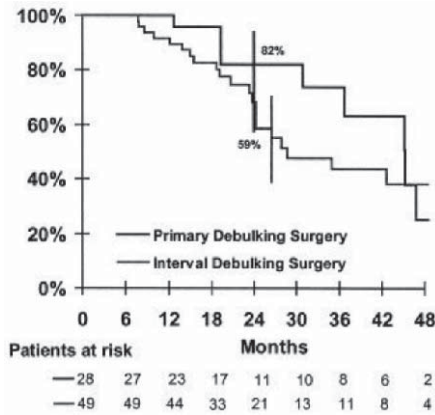
1. lenfokist oluşumu (%13,7) %3 cerrahi tedavi gerektirir.
2. Vasküler zedeleme (sol renal ven, aorta, vena çevresi , %0,5)
3. Ureter (lumbar kısmın zedelenmesi (%1,8) çıkabilmektedir.

Over Ca tanısı olan ileri evre hastalarda hemen yada 2-4 kür kemoterapi sonrası cerrahi yapmak (interval sitoredüksiyon) günümüzde tartışılan bir konudur. Çeşitli çalışmalara göre interval debulking komplikasyonlar ve daha az cerrahi gereksinmesi açısından avantajlı gibi görünmektedir (13-15).

İntrval D. Primer Debulking			
	(n=57)	(n=28)	P
Optimal sitoredüksiyon	%84	%100	<0,05
Residü hastalık yok	%51	%54	0,81

	İnterval D.	Primer D	p
	%	%	
Barsak rezeksiyonu	19	61	0,01
Pelvik lenfadenektomi	63	75	0,27
PA lenfadenektomi	54	71	0,13
Omentektomi	63	100	<0,001
Diaphragm rezeksiyonu	16	40	0,02
Geniş peritoneal rezeksiyon	9	50	<0,0001
Splenektomi	5	7	0,72
Kalıcı Enterostomi	5	10	0,35

İnterval debulking hastalıksız yaşam veya toplam sağkalım açısından avantajlı gözükmemektedir (13-15);



Over Kanserlerinde Laparoskopi (L/S) son yıllarda artarak kullanıma girmiştir (16-17). Özellikle Second-look kanserlerde L/S ekonomik bir yöntem olup hastalığı saptama oranı laparotomi ile aynıdır. Laparoskopi daha az kan kaybı, daha az hastanede kalış, daha az masraf ve daha az morbidite demektir. Yapışmaların çok olduğu vakalarda bazen sorunlar

yaşanabilmektedir. Bir çalışmaya göre adezyonlar nedeniyle tam bir intepentoneal araştırma L/S ile hastaların %41'inde yapılabilirken laparotomide %95 yapılabilmiştir (17). Yegane ilave komplikasyon 1-2 hafta içinde giriş yerinde görülebilen metastazlardır (18).

Over Ca tedavisinde her zaman patolojik adneksin rezeksiyonu gerekir. Ancak özel durumlarda, hastalık tek taraflıysa fertilite korunabilir (19-21). Çeşitli çalışmaların sonuçları incelendiğinde

- Evre I 127 hastanın 16 tanesinde uterus ve diğer over korumuştur. %37'si kemoterapi almıştır. 66 aylık takipte %88'inde hastalık saptanmamıştır. 2 vakada rekürrens olmuş ve ex olmuştur. 5 hastanın toplam 8 gebeliği vardır(2'si kemoterapi sonrası) (19)

- Cerrahi evreleme sırasında TAH+BSO yapılan 92 kadından; %87 canlı/hastalıksız, %15 rekürrens olmuş 8 hasta ise kaybedilmiştir (19).

- Konservatif tedavi yapılan 25 hastanın 47 aylık takibinde %72'si hayatta ve hastalıksızdır. 7 rekürsın 3'ü Evre Ia, 4 vaka Evre Ic ve üzeridir. Ia vakaların 5 yıllık yaşam oranı %90, evre II lerin % 71 olarak bulunmuştur (20-21).

Bu nedenle Evre I ve Grade I vakalarda çocuk sayısını tamamlamamış hastalarda konservatif cerrahi önerilebilir. Ancak bilateral lenf diseksiyonu yine mutlaka uygulanmalıdır.

%10 vakada Over Ca herediterdir. BRCA 1 mutasyonu, BRCA2 veya kolon kanseri sendromu genlerindeki DNA bozukluğunun sonucudur (22-25). 170 BRCA mutasyon taşıyıcısı 98 kadına profilaktik BSO (3 vakada erken evre tümör=%3,1 ve 1 vakada primer pentoneal kanser =%1) 2 yıllık takipte 72 kadından 5'inde over kanseri (= %6,9) gelişmiştir (22). BRCA 1 veya BRCA 2 mutasyonu olan 551 kadının, 292'sinde profilaktik BSO yapılmadan 9 yıllık takipte ise %19,9 (n=58) over kanseri gelişmiştir. BSO yapılan 252 kadında %2,3(n=6) ere I over kanseri bulunmuştur, 2 kadında (%0,8) takipte primer peritoneal kanser gelişmiştir (23). Profilaktik cerrahi epitelial bir kanserin tespitini önemli oranda azaltmaktadır. (hasar oranı 0,04)

Profilaktik cerrahi sonrasında , doğumu takiben yine uteus ve tüplerde alınmalıdır. Profilaktik cerrahi süresinde subklinik hastalıkları saptama yönünden dikkatli olunmalıdır. Hastalarda tüp kanserine de dikkat edilmelidir. Profilaktik cerrahi uygulanan hastaların büyük çoğunluğu kararlarından memnundur (26). Daha sonar yapılan görüşmelerde hastaların sadece %10'unda pişmanlık görülmektedir .

KAYNAKLAR

- 1- Greenlee RT, Murray T, Bolden S, et al: Cancer statistics, 2000. *CA Cancer J Clin* 2000, 50:7-12.
- 2- Blythe JG, Wahl TP: Debulking surgery: Does it increase the quality of survival? *Gynecol Oncol* 1982, 14:396-408.
- 3- Hoskins WJ: Epithelial ovarian carcinoma: Principles of primary surgery. *Gynecol Oncol* 1994, 55(suppl):91-96.
- 4- Li AJ, Karlan BY: Surgical advances in the treatment of ovarian cancer. *Hematol/oncol Clin of North Am* 2003, 17:945-56.
- 5- Pohl R, Dallenbach-Hellweg G, Plugge T, et al: Prognostic parameters in patients with advanced ovarian malignant tumors. *Eur J Gynaecol Oncol* 1984, 3:160-169.
- 6- Sutton, GP, Stehman FB, Einhorn LH, et al: Ten year follow-up of patients receiving cisplatin doxorubicin, and cyclophosphamide chemotherapy for advanced epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1989, 7:223.
- 7- Vogl SE, Pagano M, Kaplan BH, et al: Cisplatin based combination chemotherapy for advanced ovarian cancer: High overall response rate with curative potential only in women with small tumor borders. *Cancer* 1983, 51:2024-2030.
- 8- Morice P, Joulie F, Camatte S, et al. Lymph node involvement in epithelial ovarian cancer Analysis of 276 pelvic and para-aortic lymphadenectomies and surgical implications. *Gynecol Oncol* 2003 ;88:202-8
- 9- Morice P, Joulie F, Camatte F, et al. Lymph node involvement in epithelial ovarian cancer: analysis of 276 pelvic and paraaortic lymphadenectomies and surgical implications. *J Am College of Surgeons* 2003, 197:198-205.
- 10-Benedetti-Panici, Maneschi F, Cuttito G. Pelvic and aortic lymphadenectomy. *Surgical Clin North Am* 2001, 81: 841-58.
- 11-Baiocchi G, Grosso G, Di Re E, et al: Systematic pelvic and paraaortic lymphadenectomy at second-look laparotomy for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1998, 69:151.
- 12-Benedetti-Panici P, Greggi S, Maneschi F, et al: Anatomical and pathological study of retroperitoneal nodes in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1993, 51:150.
- 13-Morice P, Dubernard G, Rey A, et al. Results of interval debulking surgery compared with primary debulking surgery in advanced stage ovarian cancer. *J Am Coll Surg* 2003, 197: 955-63.
- 14-Jacob JH, Gershenson DM, Morris M, et al. Induction chemotherapy and interval debulking for advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1991;42:146-50
- 15-Redman CW, Warwick J, Luesley DM, et al. Intervention debulking surgery in advanced epithelial ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:142-6
- 16-Leblanc E, Querleu D, Fazel A, et al. Decision laparoscopy in advanced ovarian cancer series of 102 cases. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13(Suppl 1):43.
- 17-Dargent DF. Laparoscopic surgery in gynecologic oncology. *Surgical Clin North Am* 2001, 81:
- 18-Morice P, Viala J, Pautier P, et al. Port site metastasis after laparoscopic surgery for gynecological cancer. Report of 6 cases and surgical implications for prevention. *J Reprod Med* 2000;45:837-40.
- 19-Brown CL, Dharmendra B, Barakat RR. Preserving fertility in patients with epithelial ovarian cancer: the role of conservative surgery in treatment of early-stage disease. Society of Gynecologic Oncologists' 31st annual meeting abstract book Chicago (IL): Society of Gynecologic Oncologists; 2000. p. 121.
- 20-Morice P, Wicart-Poquet F, Rey A, El-Hassan J, Pautier P, Lhomme C, et al. Results of conservative treatment in epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2001;92(9):2412-8.
- 21-Cass I, Li AJ, Runowicz CD, Fields AL, Goldberg GL, Leuchter RS, et al. Pattern of lymph node metastases in clinically unilateral stage I invasive epithelial ovarian carcinomas. *Gynecol Oncol* 2001;80(1):56-61
- 22-Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, Scheuer L, Hensley M, Hudis CA, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2002;346(21):1609-15.
- 23-Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, Narod SA, Veer LV, Garber JE, et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 2002;346(21):1616-22.
- 24-Ansink AC, Burger CW, Seynaeve C. Occult cancer in the fallopian tube in patients with a BRCA-1 germline mutation. *Gynecol Oncol* 2001;83(2):445.
- 25-Paley PJ, Swisher EM, Garcia RL, Agoff SN, Greer BE, Peters KL, et al. Occult cancer of the fallopian tube in BRCA-1 germline mutation carriers at prophylactic oophorectomy: a case for recommending hysterectomy at surgical prophylaxis. *Gynecol Oncol* 2001;80(2):176-80.
- 26-Swisher EM, Babb S, Whelan A, Mutch DG, Rader JS. Prophylactic oophorectomy and ovarian cancer surveillance: patient perceptions and satisfaction. *J Reprod Med* 2001;46(2):87-94

LAPARASKOPİDE ANTİBİYOTİK PROFİLAKSİSİ

Antibiotics prophylaxis in laparoscopy

Dr. İ.Kocak, Dr. C.Üstün , Dr. S.Taşdemir

Ondokuz Mayıs Üniversitesi,Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D.

ÖZET

Amaç: Laparaskopi yapılan kadınlarda enfeksiyöz morbidite insidansını azaltan en etkili profilaktik antibiyotik rejiminin belirlenmesi.

Hazırlanışı: Preoperatif tek doz 1. kuşak sefalosporin uygulanan kadınlarla, antibiyotik tedavisi uygulanmayan kadınların karşılaştırıldığı, randomize çalışma.

Metod: Operasyonlar standart teknikler kullanılarak yapıldı. Laparaskopi endikasyonu olan kadınlar (n=450) rasgele iki gruba ayrıldı. Grup 1 (n=200) tek doz 1. kuşak sefalosporin aldı, 2. grup (n=250) antibiyotik tedavisi almadı. Tüm gruplar postoperatif 7 gün boyunca yara yeri enfeksiyonu, idiyatik ateş, peritonit, üriner sistem ve solunum sistemi enfeksiyonu açısından takip edildi. Postoperatif enfeksiyon ve hastanede kalış süresi değerlendirildi.

Sonuçlar: Çalışmayı tamamlayan kadınlar (n=450), grup1 (n=200) ve grup 2 (n=250) olarak ayrıldı. Postoperatif enfeksiyon prevalansı veya hastanede kalış süresi açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Hiç ölüm gerçekleşmedi. Her bir hasta taburcu olana kadar yara yeri enfeksiyonu, idiyatik ateş, peritonit, üriner sistem ve solunum sistemi enfeksiyonu açısından günlük olarak değerlendirildi. Hastanede kalış süresi gruplar arasında anlamlı fark göstermedi. (p>0.005)

Tartışma: Çalışmamızda laparaskopi öncesi enfeksiyonun önlenmesi için tek doz 2 g 1. kuşak sefalosporin uygulanması kontrol grubuyla klinik olarak eşdeğerdi. Tek doz 2 g 1. kuşak sefalosporin uygulanmasının kontrol grubuna üstünlüğü saptanmadı.

Anahtar Kelimeler: Profilaktik, antibiyotik, laparaskopi.

ABSTRACT

Objective: This study was to determine which prophylactic antibiotic regimen is most effective in reducing the incidence of infectious morbidity in women undergoing laparoscopy.

Design: Randomized, nonblinded comparative study of a single preoperative dose of first generation cephalosporins vs. the control group which did not receive the antibiotic.

Methods: The operations were performed using standard technique. Women (n = 450) with indication for laparoscopy were randomly allotted to two groups. Group 1 (n=200) received the single dose of first generation cephalosporins and group 2 (n = 250) did not received. Both groups were followed up during 7 days for detection of signs of wound infection, idiopathic fever, peritonitis and urinary tract infection, respiratory tract. Prevalence of postoperative infection, mean hospital stay

Results: Women completing the study (n = 450) were distributed into group 1 (n = 200) and group 2 (n = 250). No significant difference was found neither in the prevalence of postoperative infection nor in the mean hospital stay. No death occurred. Each patient was assessed daily until discharge to evidence wound infection, idiopathic fever, peritonitis and urinary tract infection, respiratory tract. Hospital stay did not differ significantly between groups (p>0.005).

Conclusion: In our setting, the administration of a single dose of 2 g of first generation cephalosporins before laparoscopy for prevention of infection is clinically equivalent to control group. Single dose of 2 g of first generation cephalosporin appears to offer no added benefit over control group.

Key Words: Prophylactic, Antibiotics, laparoscopy.

GİRİŞ

Jinekolojik girişimler yüksek enfeksiyon riski taşırlar. Endoserviksi geçen işlemler, endometriuma ve fallop tüplerine üst vajen ve endoserviksten mikroorganizmalar ekebilirler. Bu, endometrit ya da pelvik inflamatuvar hastalık oluşumuna neden olabilir. Bölgesel enfeksiyonlara ek olarak girişimler sırasındaki geçici bakteriyemi, kardiyak lezyonu bulunan yatkın hastalarda bakteriyel endokardite neden olabilir. Mükemmel aseptik teknik, girişimlerle ilişkili enfeksiyon insidansını dramatik olarak azaltsa da, bir çok girişim için antibiyotik profilaksisi önerilmektedir (1). Başarılı antimikrobial profilaksi, enfeksiyöz organizmaların özelliklerine ve seçilen antibiyotik rejimleriyle etkileşimlerine bağlıdır. Sistemik antibiyotiklerin doğal savunma mekanizmalarını artırdığı ancak inokulasyon zamanında enfeksiyonla savaşmak için kısa bir zaman aralığında iş gördüğü düşünülmektedir. Başarılı profilaksi için seçilen antibiyotik kadar zamanlama ve verilmiş metodu da önemlidir. Bir çok girişim için antibiyotik profilaksisi anestezi

İndüksiyonu sırasında verilmektedir. Uzun cerrahiler süresince antibiyotik ek dozları, işlem süresince yeterli seviyeleri sağlamak için antibiyotiğin yarı ömrünün bir veya iki katı aralıklarla verilmektedir. İlave veya artmış dozlar, yüksek riskli ve kan kaybının belirgin olduğu hastalarda kullanılabilir.

Birçok işlem için sefalosporinler, geniş ve uygun spektrumları ve ek olarak düşük allerji ve yan etkileri nedeniyle seçilen ajanlardır. Sefazolin (1gr dozda) uzun yarıömrü (1.8 saat), etkinliği ve makul fiyatı nedeniyle "temiz" girişimler için en yaygın kullanılan antibiyotiktir. Profilaktik antibiyotik kullanımıyla hafif cilt kızarıklığından anafilaksiye kadar değişen çeşitli yan etkiler görülebilir. İshal sıkırtır ve kullanılan ajan ve hastanın özelliklerine bağlı olarak %29'a kadar hastada görülebilir. Yatan hastalardan beta laktam kullanan yaklaşık %15'inde, klindamisin kullananların %10 ile 25'inde görüldüğü gibi ishal gelişir.

Anafilaksi nadirdir ve penisilin tedavisi kullanılan hastaların %0,2'sinde olduğu bildirilmiştir. Son bir önemli kaygı ise profilaksilerin aşırı kullanımıyla genel antibiyotiklere karşı bakteriyel rezistansı indüklemeye potansiyelidir. İyi klinik kanıtlar histerektomi ve indüklenmiş abortus gibi kesin durumlar ve diğer girişimlerde özel şartlar (histerosalpingografi esnasında dilate fallop tüplerinin bulunması gibi) antibiyotik profilaksisini desteklemektedir (1).

Profilaksi laparoskopi, laparotomi, endometrial biyopsi ve intrauterin kontraseptif alet yerleştirilmesi gibi yaygın işlemler için önerilmemektedir. Kardiyak anomalisi olan hastalar bir çok jinekolojik girişim sonrası bakteriyel endokardit riski altındadır. Protetik kalp kapağı ya da konjenital kalp hastalığı olan hastalar en yüksek risk altındadırlar ancak kardiyomyopatiye ya da edinsel kapak hastalığı olan hastalar da risklidirler. Genitoüriner veya gastrointestinal sistem cerrahisine giden hastalara önerilen rejimler, muhtemel patojenlere uygunluk kadar beklenen bakteriemi gelişme zamanı üzerine kurulurlar (1).

Bu çalışmanın amacı, operasyon öncesi tek doz intravenöz birinci jenerasyon sefalosporin verilmesinin laparoskopi sonrası enfeksiyonu önlemesi ile postoperatif dönemde izlenen bir kontrol grubunun karşılaştırılması.

MATERYAL VE METOD

Şubat 1998 ve mayıs 2004 arasında randomize, kontrollü bir çalışma yürütüldü. Çalışmaya katılan tüm kadınların, laparoskopi endikasyonları ve çalışma dışı kalma kriterleri taşımamaları, çalışmaya uygundu. Çalışma dışı bırakma kriterleri: postoperatif abse teşhisi alanlar, çalışmada kullanılan antibiyotiklere allerjisi olanlar, son 24 saat içinde antibiyotik kullanımı olanlar, antibiyotikle tedavi edilmesi gereken patolojisi bulunanlar, kabulde enfeksiyonu, ateşi olanlar, operasyon öncesi transfüzyon ihtiyacı olanlar, vücut ağırlığı >125 kg olanlar ve diabetes mellitus. Çalışmaya eklenecek vakalar klinikte görevli olan doktor tarafından seçildi. Her potansiyel vaka, klinikte çalışmaya alma veya hariç tutma kriterlerine uyum açısından değerlendirildi.

Randomizasyon çalışmanın başlangıcında yapıldı. Her iki grup randomize edilerek 1. gruba (n:200) 2 gr 1. kuşak sefalosporin ameliyattan 30 dk önce IV olarak verildi. 2. gruba (n=250) herhangi bir tedavi uygulanmadı. Her iki grupta da laparoskopi sona erer ermez mesane katateri çekildi. Her iki grupta da yara bakımı standart şema olan ameliyathanede kapatılıp 24 saat sonra açılma şeklinde yapıldı. 24 saat sonunda açılan yara hasta tarafından su ve sabunla yıkanarak temizlendi ve ek bakım uygulanmadı.

Her hasta taburculuk zamanına kadar yara yeri enfeksiyonu, idiyopatik ateş, peritonit, idrar yolu enfeksiyonu ve solunum sistemi enfeksiyonları açısından takip edildi. İkigrupta

da tüm hastalar günlük olarak şu değişiklerin değerlendirilmesi için gözlemlendi: axiller sıcaklık, yara enfeksiyonunun herhangi bir belirtisi (eritem, şişlik, akıntı ya da gerginlik), vajinal akıntı ve peritonit için peritoneal reaksiyon. İdrar yolu enfeksiyonunun klinik belirtileri takip edildi ve idrar tetkiki yapıldı. Bir anormal belirti varlığında hemoglobin ve beyaz küre sayımı üçüncü ve altıncı günlerde yapıldı.

Hastalar enfeksiyon veya komplikasyon olmazsa 2. günde taburcu edildiler ve postoperatif 7. günde cilt insizyonunun kontrolü için çağırıldılar. Hastaları doğum kliniğinden taburcu eden doktorlar verilen antibiyotiklerde değişiklik yapmamaları için hastalara verilen rejimden haberdarları fakat başka bir şekilde çalışmaya dahil olmadılar. Gruptaki vaka tek doz profilaksiyi alsa bile enfeksiyon varlığında müdahale edebilir ve diğer antibiyotikler reçete edebilirlerdi. 7. günde hastalara verilen rejimlerden habersiz olan pansuman odasında görevli doktor tarafından axiller sıcaklık ölçümü yapıldı, yarası kontrol edildi ve dikişleri alındı. Anormal bir bulgu varlığında teşhis ve vakanın değerlendirilmesi için karar vermek üzere çağırıldı.

Laparoskopi tekniği genel anesteziyle ve üç delikle batına girişle yapıldı. Bir 10 mm'lik video laparoskop umblikus altındaki girişten yerleştirildi ve sağ ve sol alt abdominal alanlardan 5 mm'lik delikler grasping forceps'ler için kullanıldı. Hiç komplikasyon saptanmadı.

Parsiyel veya total ayrılma ya da pürülan veya seröz yara akıntısı yara enfeksiyonu olarak kabul edildi. Cuff enfeksiyonu ise vücut sıcaklığı >38,5 derece olduğunda tanımlandı. Postoperatif peritonit ise tekrar operasyonla, spontan akıntıyla ya da iğne aspirasyonu ile peritoneal kavitede iltihap varlığıyla tanımlandı. Veriler fisher düzeltme ve X² testiyle veya uygunsu student t testiile karşılaştırıldı. İki grup da istatistiki olarak kıyaslandı. Farklar eğer p<0,05 ise istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Çalışmada toplam 450 kadın yer aldı. Tüm hastalar 7. günde geri geldiler. Grup 1 (n=200) ve grup 2 (n=250). Birinci grupta ortalama yaş 25,4 ve ikinci grupta ise 26,2 idi. Tablo 1, grup 1 ve grup 2 karşılaştırıldığında her iki grupta da diğer demografik farkların ve klinik faktörlerin hemen hemen aynı olduğunu göstermektedir. Yaklaşım benzerliği, yaş, parite, hemoglobin düzeyi, vücut kütle indeksi, tahmin edilen kan kaybı, operasyon süresi ve hastanede kalma süresi her iki grupta da benzerdi (Tablo 1).

Her iki grup da yara enfeksiyonunu azaltmakta benzer şekilde etkiliydi. Grup 1'de bir yara enfeksiyonu ve grup 2'de iki yara enfeksiyonu vardı. Postoperatif enfeksiyon prevalansı grup 1'de %5,5 ve grup 2'de %4'tü (OR=0,83, %95 CI= 0,24-1,81). 7. günde grup 1'de bir peritonit vakası vardı ve grup 2'de yoktu.

Tablo 1.

	Group 1 n=200	Group 2 n=250
Age(y)	25.4	26.2
Hemoglobin	12.72	12.34
Body mass index(kg/m ²)	20±3.4	19±8.7
Estimated blood loss(mL)	<250	<250
Operative time(min)	30±8.3	32±4.4
Hospital length of stay	2±1.3	2±2.3

Tablo 2.

	Group 1 n=200	Group 2 n=250
Peritonitis	1	no
Urinary tract infection	3	2
Idiopathic fever	6	6
Wound infection	1	2
Respiratory tract	No	No
Total infection	11(5.5 %)	10(4.0.8%)

Grup 1'de üç idrar yolu enfeksiyonu vardı. Grup 2'de iki idrar yolu enfeksiyonu vardı. Her iki grupta da altı vakada idiyatik ateş vardı. İki grupta da solunum yolu enfeksiyonu enfeksiyonu vakası yoktu. Yara enfeksiyonu, idiyatik ateş, peritonit ve idrar yolu enfeksiyonu, solunum yolu enfeksiyonu ve hastanede kalış süresi arasında anlamlı bir fark yoktu (p>0,005). Tablo 3 laparoskopi dağılımını göstermektedir.

TARTIŞMA

Profilaksi laparoskopi, laparotomi, endometrial biyopsi ve intrauterin kontraseptif alet yerleştirilmesi gibi yaygın işlemler için önerilmemektedir. Kardiyak anomalisi olan hastalar bir çok jinekolojik girişim sonrası bakteriyel endokardit riski altındadır (1.4).

Cormio et al, bu çalışmada, jinekolojik cerrahide antimikrobiyal profilaksiyle ilgili önceki yıllara ait çok sayıda

Tablo 3.

	Group 1 n=200	Group 2 n=250
Primary infertility	100	120
Secondary infertility	20	27
endometrioma	20	25
Tubal ligation	50	53
Cronic pelvic pain	10	25

Çalışma yazılmış fakat değişik cerrahi işlemlerle ilgili optimal bir ilaç ve plan hala bir tartışma konusudur. Bahsedilen çalışmanın amacı, iki ultra-kısa süreli antimikrobiyal profilaksi rejiminin (amoksisilin-klavulanik asit ve sefazolin) laparoskopik jinekolojik girişimler sonrası enfeksiyonları önleyiciliğini karşılaştırmaktı. Ocak 1999 ve aralık 2001 yılları arasında laparoskopik jinekolojik cerrahi için hastaneye yatırılan 360 kadın çalışmaya dahil edilmiş. Hastalar operasyondan 30 dk önce tek doz amoksisilin klavulanik asit (2,2 gr) [grup A] ve sefazolin (2 gr) [grup B] alacak şekilde randomize olarak ikiye ayrılmış. Her hasta taburculuğuna kadar günlük olarak febril durumlar ve operasyon sahası, idrar yolu ve solunum yolunun yolunda enfeksiyon varlığıyla ilgili kanıtlar açısından değerlendirilmiş. Amoksisilin-klavulanik asit grubunda (grup A) ve sefazolin grubunda (grup B) toplamda 164 ve 172 hasta geriye dönük olarak hastane taburculuğundaki profilaksik yeterlilik açısından değerlendirilebilmiş. İki grupta da cerrahi alan, idrar yolu ve solunum yolunda enfeksiyon bulguları gözlenmemiş. Sepsise bağlı ölüm kaydedilmemiş. Amoksisilin-klavulanik asit ve sefazolin ultra-kısa süreli profilaksisi elektif laparoskopik jinekolojik cerrahilerde güvenli ve etkili olarak değerlendirilmiş (2).

Kronik taşlı kolesistiti olan iki grup hastaya laparoskopik kolesistektomi yapılmış. Operasyonlar standart teknik kullanılarak yapılmış. Test grubu (36 hasta) profilaktik dozda sefuroksim almış. Kontrol grubu (17 hasta) ise antibiyotik almamış. İki grupta da postoperatif enfeksiyon saptanmamış.

Her iki gruptaki hastalarda da preoperatif hücresel immün yetmezliğin varlığı ve kontrol grubundaki hastaların ilerleyen takiplerinde muhtemel enfeksiyon gelişiminin belirtisi olması, perioperatif profilaktik antibiyotik kullanımı gerekli kılmaktadır. Standart üç doz sefuroksim uygulaması kanda ve dokularda optimal konsantrasyonu sağlayarak enfeksiyon gelişiminden korunma imkânını sağlamıştır (3).

Sonuç olarak, laparoskopi için abdominal duvara insizyon yapılmadan önce tek doz 2 gr birinci kuşak sefalosporin uygulaması, kontrol grubuyla klinik olarak eşit olsa bile önreilebilir. Profilaktik antibiyotik kullanımının ilave bir yarar sağladığı görülmemektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Anne D. Walling, M.D. ACOG Practice Bulletin. Antibiotic prophylaxis for gynecologic procedures. Obstet Gynecol January 2001,-23:1-9.
- 2- Cormio G, Bettocchi S, Ceci O, Nappi L, Di Fazio F, Cacciapuoti C, Selvaggi L. Antimicrobial prophylaxis in laparoscopic gynecologic surgery: a prospective randomized study comparing amoxicillin-clavulanic acid with cefazolin. J Chemother. 2003 Dec;15(6):574-8.
- 3- E.P. Khlebnikov, V.A. Kubyshkin, L.V. Elagina, B.S. Korniyak, G.N. Izotova, V.V. Likhvantsev, M.V. Pavlova, A.V. Vukolov
The use of cefuroxim for the prevention of postoperative infection in laparoscopic cholecystectomy
- 4- Giuliani B, Periti E, Mecacci F. Antimicrobial prophylaxis in obstetric and gynecological surgery. J Chemother. 1999 Dec;11(6):577-80.

WARFARİN SENSİTİVİTESİNE FARMAKOGENETİK BİR YAKLAŞIM

A Pharmacogenetic Approach to Warfarin Sensitivity

Dr. Ümran Çetinçelik*, Dr. Vedat Köksal, Dr. Atıf Akyol***, Dr. Başak Baksu***, Dr. İnci Davas*****

* Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2.Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Genetik Polikliniği

**Burç Moleküler Genetik Tanı ve Araştırma Laboratuvarı

*** Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2.Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

ÖZET

Warfarinin optimal dozunun belirlenmesinde yaş, cins, kilo ve birlikte kullanılan diğer ilaçlarla etkileşiminin yanısıra ilacın metabolizmasını düzenleyen CYP2C9 (Sitokrom P450 CYP2C9) genotipinin belirlenmesi de son yıllarda büyük önem kazanmıştır. Biz de over kist rüptürü nedeni ile opere edilmiş ve postoperatif dönemde yaygın ekimoz gelişmiş Warfarin kullanan olgumuzun CYP2C9*3 mutant genotipini heterozigot olarak taşıdığını saptadık. Olgumuzdaki intraabdominal kanama ve yaygın ekimozun gelişmesinde CYP2C9*1*3 mutant genotipinin etyolojik faktör olarak rol oynayabileceği ve Warfarin tedavisi alması planlanan hastalarda tedavi öncesinde CYP2C9 genotipinin belirlenmesinin faydalı olabileceğini vurgulamak istedik.

Anahtar Kelimeler: Warfarin, CYP2C9, over kist rüptürü, ekimoz.

ABSTRACT

In determining the optimal dosage of Warfarin, defining the CYP2C9 genotype (cytochrome p450 CYP2C9) which regulates the metabolism of the medicine has become very important as well as age, sex, weight and interaction with other drugs. We report the case of this patient who had an operation of an ovary cyst rupture and had developed during the post-operative period a widespread echimosis; treated on warfarin, we found out that this patient was carrying the mutant allele CYP2C9*3.

We believe that the CYP2C9*1*3 mutant genotype may contribute to the development of the intra-abdominal hemorrhage and a widespread echimosis; we also wanted to point the fact that defining the CYP2C9 genotype before to start when it's necessary the Warfarin treatment, might be usefull.

Key Words: Warfarin, CYP2C9, ovary cyst rupture, echimosis

GİRİŞ

Farmakogenetik, ilaca verilen yanıt, ilacın yan etkisi ve toksisitesinin gelişmesi bakımından bireyler veya çeşitli toplumlar arasında gözlenen farklılıkların ortaya çıkışında genetik faktörlerin katkısını inceleyen farmakoloji disiplini. Warfarin, terapötik indeksi dar, en sık ve en önemli komplikasyonu kanama olan, yaygın bir şekilde kullanılan bir oral antikoagülandır. Warfarinin optimal dozunun belirlenmesinde yaş, cins, kilo, antikoagülan verilme endikasyonu gibi faktörlerin yanısıra, ilacın metabolizmasında rol alan Sitokrom P450-CYP2C9 enziminin genotipinin belirlenmesi de son yıllarda büyük önem kazanmıştır (1).

S-Warfarinin metabolizmasından sorumlu enzim olan Sitokrom P450 CYP2C9'un, CYP2C9*1 olarak bilinen normal tipinin yanısıra, CYP2C9*2 ve CYP2C9*3 olarak adlandırılan iki fonksiyonel allelik formu daha bulunmaktadır. CYP2C9*3 varyantı, normal enzim aktivitesinin %5'inden daha azını gösterirken; CYP2C9*2 varyantı da yaklaşık %12'sini göstermektedir (2). Uzun süre antikoagülan tedavi alan hastalarda yapılan genotipleme çalışmalarında, düşük doz Warfarinle (2 mg) INR'si stabilize olmuş hastalar ile minör ya da majör kanama komplikasyonu gelişmiş hastaların CYP2C9*2 ve *3 formlarını anlamlı olarak daha yüksek oranda taşıdıkları gösterilmiştir (3-6). Biz de over kist rüptürü nedeni ile opere edilmiş ve postoperatif dönemde yaygın ekimoz gelişmiş Warfarin kullanan olguda saptadığımız CYP2C9 genotiplemesinin önemini sunduk.

OLGU

Kırk üç yaşında, G1P1 olan kadın hasta, mitral kapak replasmanı nedeniyle 13 yıldır 2,5 mg/gün Warfarin kullanmakta olup akut batın tablosu ile kliniğimize başvurdu. Yapılan eksploratif laparotomide, sağ over kist rüptürü ve batında da bir litre serbest kan izlendi. Sağ salpingoofektomi yapılarak ve hemostaz sağlanarak operasyon tamamlandı. Hastanın postoperatif biyokimya sonuçları normal olup kanama-pıhtılaşma parametrelerinden protrombin aktivitesi %18,5 (70-136), protrombin zamanı 47,7 sn., İNR 4,2, aktive parsiyel tromboplastin zamanı 60 sn. (26-40 sn.), fibrinojen 212, 7 mg/dl (200-400 mg/dl) idi. Postoperatif birinci günde tüm batın ön-yan duvarında ve insizyonu etrafında yaygın ekimozların geliştiği tespit edildi. Ekimozları nedeniyle lokal alkol pansumanı uygulandı. Warfarin kesilerek Enoxaparin 60 mg 1x1 ile birlikte geniş spektrumlu antibiyotik başlandı. Preoperatif hemogram tablosunda Hb 6,4 gr/dl, Hct %19,7, Plt 272.000/L, WBC 14.400/L olması üzerine hastaya perioperatif ve postoperatif dönemde beş ünite taze kan ve üç ünite plazma transfüzyonu yapılan hasta postoperatif onördüncü gününde şifa ile taburcu edildi. İki ay sonra yine akut batın tablosu ile gelen hastaya over kist rüptürü ön tanısı konuldu. Warfarin kullanma zorunluluğu, myoma uterusu ve tekrarlayan intraabdominal kanaması nedeni ile preoperatif hazırlığı takiben total abdominal histerektomi + unilateral salpingoofektomi uygulandı. Preoperatif dönemde Enoxaparin 60 mg 1x1 başlanan hastada postoperatif dönemde tedaviye devam edilerek yedinci gününde şifa ile taburcu edildi.

Tablo 1. Kullanılan oligo dizileri (primerler) ve restriksiyon enzimleri.

Primerler (5'-3')	Pcr ürünü (bp)	Restriksiyon enzimi	Tanmlanan Allel	Referans
aataataatgacagaggtccaga gatgc gatactatgaatttgggacttc	141	NsiI	CYP2C9*3	Sullivan (10)
tacaaatacaatgaaatatcatg ctaacaaccagactcataatg	691	AvaII	CYP2C9*2	Sullivan (10)

Hasta, öyküsünde günlük Warfarin dozunun 5 mg'a çıktığı ve Warfarinle birlikte analjezik, antibiyotik ve nonsteroid antienflamatuvar (NSAİ) kullanıldığı zamanlarda 1-2 gün süren ekimozlar tarif etmekte idi. Aile öyküsünde, hastanın teyzesinde kapak replasmanı nedeniyle Warfarin kullanımına bağlı kanama komplikasyonu geliştiği bilgisi alındı. Ayrıca hastada tekrarlayan kist rüptürüne bağlı intraabdominal kanama ve birinci operasyonundan sonra gelişen yaygın ekimozun altındaki olası nedenleri araştırmak amacıyla hastaya CYP2C9 genotipleme yapıldı.

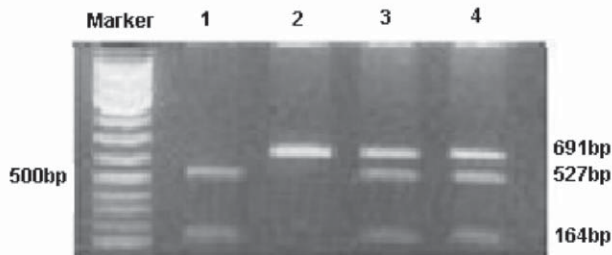
DNA İzolasyonu ve CYP2C9 Genotiplemesi:

Hastadan alınan 5cc EDTA'lı venöz kan örneğinden "Tuzla Çöktürme-Salting Out" yöntemi uygulanarak genomik DNA izolasyonu yapıldı (7). DNA ekstraksiyonunu takiben CYP2C9*2 ve CYP2C9*3 allellerine spesifik primer dizileri ile pcr yapıldı. Amplifiye olan pcr ürünleri CYP2C9*2 allelini tespit etmek için AvaII, CYP2C9*3 varyantı için de NsiI restriksiyon enzimleri ile 37°C'de 4 saat inkübe edildi. Restriksiyon işlemi tamamlandıktan sonra ürünler %3'lük agaroz-gel elektroforezinde yürütüldükten sonra UV transillüminatörde bakılarak değerlendirildikten sonra dijital kamera ile fotoğrafları çekildi.

Bu çalışmada kullanılan oligo dizileri (primerler) ile restriksiyon enzimlerine ilişkin bilgiler Tablo 1'de görülmektedir.

CYP2C9*2 Allelinin Belirlenmesi:

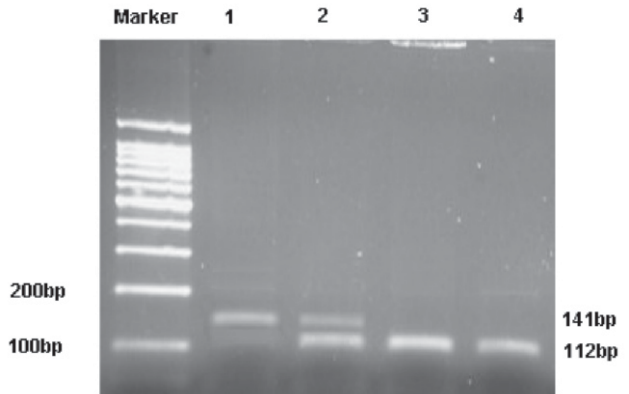
CYP2C9*2 allelini belirlemek amacıyla pcr ürünleri AvaII enzimi ile kesildi. Kesim sonucunda hastanın bu mutant alleli taşımadığı belirlendi. Şekil 1'de CYP2C9*2 alleleline ait jelin fotoğrafı görülmektedir.



Şekil 1: M: Size Marker; 1: Hasta-Homozygot normal , 2: Homozygot mutant kontrol , 3 ve 4: Heterozygot mutant kontrol

CYP2C9*3 Varyantının Belirlenmesi:

CYP2C9*3 allelini belirlemek amacıyla pcr ürünleri NsiI enzimi ile kesildi. Kesim sonucunda hastanın bu mutant alleli heterozygot olarak taşıdığı (CYP2C9*1*3 genotipi) belirlendi. Şekil 2'de CYP2C9*3 alleleline ait jelin fotoğrafı görülmektedir.



Şekil 2: M: Size Marker; 1: Homozygot mutant kontrol , 2: Hasta-Heterozygot mutant, 3 ve 4: Homozygot normal

TARTIŞMA

İlaçları metabolize eden enzimleri kodlayan genlerdeki polimorfizmler, genin ürünü olan proteinlerde amino asit değişikliğine yol açabilmekte, bu da proteinin işlevinde azalma ya da artışla sonuçlanmaktadır. Warfarin ve fenitoin gibi terapötik indeksi dar olan ilaçlar, yavaş metabolizörler tarafından alındığında plazma konsantrasyonlarının hızla normalin çok üstüne çıkmasından ve atılımının da gecikmesinden dolayı bu bireylerde ilacın yan etkileri ve toksisite daha çabuk ve daha sık olarak gözlenmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl ortalama 106.000 kişi istenmeyen ilaç reaksiyonlarından (ADR=Adverse Drug Reactions) dolayı yaşamını yitirmektedir. Bu sayı, trafik kazalarından dolayı bir yılda ölen insan sayısından beş kat daha fazladır ve ölüm nedenleri arasında da kalp hastalıkları, kanser ve inmeden sonra dördüncü sırada yer almaktadır (8).

CYP2C9*2 ve *3 allelik varyantlarının S-Warfarinin metabolizmasında yetersiz kaldığı in vitro çalışmalarda gösterilmiştir (9). Tabrizi ve arkadaşları yayınladıkları bir olgu sunumunda, atrium fibrilasyonu nedeniyle 3 mg/gün Warfarin alan doksanbir yaşındaki bir kadın hastanın sağ bacağına gelişen yaygın subkutanöz hematoma nedeniyle hastaya CYP2C9 genotiplenmesi yapmışlar ve hastanın CYP2C9*2 mutant genotipini heterozigot olarak taşıdığını tespit etmişlerdir (10). Yine, Ablin ve arkadaşları, atrium fibrilasyonu ve sağ hemiparezi ile motor afazi nedeniyle haftada 17,5 mg Warfarin kullanan seksenüç yaşındaki erkek hastanın pulmoner konjesyon nedeniyle hospitalize edildikten sonra Warfarinin kesilmesine rağmen kanama olmaksızın INR'sinin yükselmeye devam etmesi üzerine hastaya CYP2C9 genotiplenmesi yapmışlar ve hastanın CYP2C9*3 mutant formunu homozigot olarak taşıdığını tespit etmişlerdir (11). Ayrıca, uzun süre antikoagülan tedavi alan hastalarda yapılan genotipleme çalışmalarında da, düşük doz Warfarinle (2 mg) INR'si stabilize olmuş hastalar ile minör ya da majör kanama komplikasyonu gelişmiş hastaların CYP2C9*2 ve *3 formlarını anlamlı olarak daha yüksek oranda taşıdıkları konfirme edilmiştir (3-6).

Warfarinin antikoagülan etkisi 24 saat içinde ortaya çıkmakta ancak pik yapması 72-96 saate kadar uzayabilmektedir. Ayrıca geniş spektrumlu antibiyotiklerin Warfarinin antikoagülan etkisini arttırdığı da bilinmektedir (12). Kliniğimize başvurduğu gün, günlük normal Warfarin dozunu alan hastanın postoperatif birinci günden itibaren yoğun bir antibiyoterapi almasının ve hastanın CYP2C9*3 mutant allelini heterozigot olarak taşımasının, gelişen yaygın ekimozun patogeneğinde etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Farmakogenetik ile ilgili bilgilerin artması, ilaçların daha doğru ve yararlı biçimde kullanılmasına olanak sağlayacaktır. Profilaktik amaçla veya tedavi için kullanılan ilaçların dozlarının bireyselleştirilmesi, bu ilaçlardan elde edilecek tedavi yanıtını maksimum düzeye çıkaracak, yan etkiler ve toksik belirtiler gibi istenmeyen etkileri ise en aza indirecektir. Ayrıca genetik polimorfizm nedeniyle ilaçların oluşturduğu farklı plazma konsantrasyonlarından tedavi süresinin kısaltılması amacıyla da yararlanılabilir. Gelecekte rutin genotiplemenin yapılması, ilaç tedavilerinin optimum düzeyde gerçekleştirilmesinde büyük önem taşıyacaktır.

KAYNAKLAR

- 1- Lee CR: Cytochrome P450 2C9 polymorphisms: A comprehensive review of the in-vitro and human data. *Pharmacogenetics* 2002;12:251-263.
- 2- Chang TKH: Identification of polymorphically expressed CYP2C19 and the wild-type CYP2C9-Ile³⁵⁹ allele as low-K_m catalysts of cyclophosphamide and ifosfamide activation. *Pharmacogenetics* 1997;7:211-221.
- 3- Aithal GP, Day CP, Kesteven PJJ, Daly AK: Association between polymorphisms of cytochrome P450 CYP2C9 with Warfarin dose requirements and risk of bleeding complications. *Lancet* 1999;353:717-719.
- 4- Taube J, Halshall D, Baglin T: Influence of cytochrome P450 CYP2C9 polymorphisms on Warfarin sensitivity and risk of overanticoagulation in patients on long term treatment. *Blood* 2000;96:1816-1819.
- 5- Higashi M: Influence of CYP2C9 genetic variants on the risk of overanticoagulation and of bleeding event during Warfarin therapy. *JAMA* 2002;287:1690-1698.
- 6- Margaglione M, Colaizzo D, D'Andrea G, et al.: Genetic modulation of oral anticoagulation with Warfarin. *Thromb Haemost* 2000;84:775-778.
- 7- Miller SA: A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res.* 1988; 16(3):1215-1219.
- 8- Lazarou J: Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a metaanalysis of prospective studies. *JAMA* 1998;279:1200-1205.
- 9- Rettie AE: Impaired S-Warfarin metabolism catalysed by R144C allelic variant of CYP2C9. *Pharmacogenetics*, 1994;4:39-42.
- 10-Tabrizi AR: Genetic susceptibility to hemorrhagic complications during Warfarin therapy. *Surgery* 2001;129:645-646.
- 11-Ablin J: Warfarin therapy in a patient homozygous for the CYP2C9*3 allele. *IMAJ* 2002;4:139-141.
- 12-Chai JS: Improving the safety profile of Warfarin. *Seminars in Haematology*. 2002;39:179-186.

DİSTAL VAJİNAL AGENEZİNİN ULTRASONOGRAFİ İLE TANISI

Ultrasonographic Diagnosis of Absence of the Distal Two Thirds of Vagina

Dr.Banu Yüksel

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

ÖZET

Makalede primer amenore ve siklik karın ağrısı şikayetiyle hastaneye başvuran ve distal 2/3 vajinal agenezi tanısı alan 14 yaşındaki bir hasta sunulmuştur. Hastanın vajinal muayenesinde, vajinal introitus 1 cm derinliğinde ve rudimenter olarak izlenmiştir. Rektal muayenede kitle palpe edilmiştir. Ultrasonografik incelemede uterusun ve 1/3 vagenin sıvıyla distandü olduğu izlenmiştir. Hastanın intravenöz ürografisi normal olarak değerlendirilmiştir.

Anahtar kelimeler: vajinal agenez, ürogenital sinüs

ABSTRACT

A 14 years old girl was admitted to the hospital for evaluation of primary amenorrhoea and cyclic lower abdominal pain. At vaginal examination, her vaginal introitus appeared rudimentary with a depth of 1 cm and the presence of hypoplastic hymeneal ring. A globular mass was palpated at rectal examination. Transabdominal ultrasonography showed fluid distending the uterus, one third of the vagina and the pouch of Douglas. Both ovaries were normal. Intravenous urography was normal.

Key words: vaginal agenesis, urogenital sinus

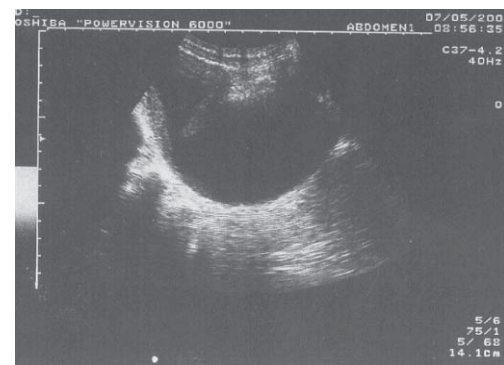
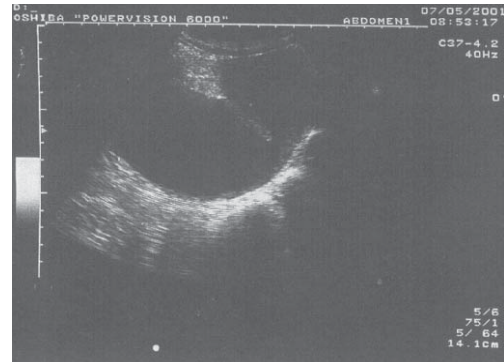
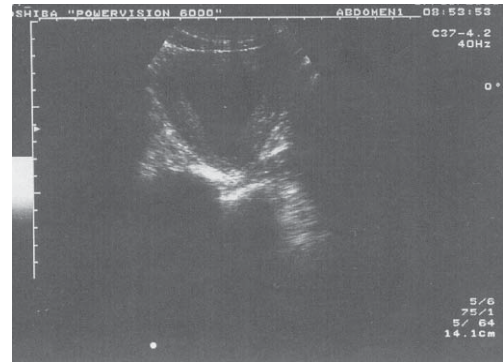
GİRİŞ

Ürogenital sinus anormallikleri geniş bir vaka yelpazesinde görülürler (1). Ancak vajen 2/3 distal kısım yokluğu kadın genital sisteminde çok seyrek görülen konjenital ürogenital sinüs defektidir (2). Genital sistem organları genellikle mevcutken, adet gecikmesi, siklik abdominal ağrı ve alt abdominal kitle sıklıkla görülen şikayetlerdir. Bazı hastalarda eşlik eden üriner sistem anormallikleri de bulunmaktadır (3). Bu vakada distal 2/3 vajen yokluğu bulunmakta olup ek olarak herhangi bir anomali bulunmamaktadır.

VAKASUNUMU

Hasta 14 yaşında olup; primer amenore ve yedi aydır siklik abdominal ağrı şikayeti mevcuttur. Boyu 153 cm ve kilosu 49 olan hastanın sekonder seks karakterlerinin gelişimi normaldir. Vajinal muayenede vajinal introitus rudimenter görünümde olup 1cm derinliktedir. Hipoplazik himenal halka bulunmaktadır. Rektal muayenede büyük bir kitle palpe edildi. Hastanın karyotip analizi 46 XX olarak normal bulundu. IVP'de herhangi bir anonali izlenmedi. Gastrointestinal sisteme ait bir anomali bulunmadı. Transabdominal ultrasonografide uterusu genişleten 69x35x24cm'lik sıvı görünümü ve vajen 1/3 proksimalini ve douglas poşunu genişleten 10x7 cm'lik sıvı görünümü mevcut idi (şekil 1).

Her iki over normal olup E2, LH ve FSH konsantrasyonları sırasıyla 80, 6.4, 5.3 idi. Klinik olarak vajen 2/3 alt kısım yokluğu tanısı konuldu. Vajinoplasti uygulandı. Vajen 2/3 alt kısmı hipoplazik himenden başlayan semilunar bir insizyonla açıldı. Daha sonra proksimal 1/3 vajeni genişleten sıvı görüldü. Toplam olarak 200ml kahverengi kan boşaltıldı. Kan direne edildikten sonra vajen köşeleri hipoplazik himen üzerine sütüre edildi. Preoperatif olarak hazırlanmış fallus topikal estrogen kremle vajene yerleştirildi. Fallus yedi gün bırakıldı. Postoperatif 9. gün hasta taburcu edildi.



TARTIŞMA

Konjenital vajen yokluğunun rapor edilen sıklığı genel popülasyonda 1/4000'dir.(4) Buna rağmen 2/3alt vajen yokluğu kadın genital sisteminin oldukça seyrek görülen bir anomalisidir. Literatürde sadece bir kaç vaka bildirilmiştir.(2)

Vajinal ageneze sıklıkla puberte yaşlarında menstruasyonun başlamasının gecikmesi ile tanı konulmaktadır. Vajinal agenez tanısı konulmasıyla genç kızlarda cinsiyeteri hakkında şüphe ve endişe başlamaktadır. Her vakanın ihtiyacına göre doğru cerrahi yaklaşım seçilmesi gerekmektedir. Başarılı bir onarım için en önemli anahtar anatomiyi iyi tariflemektir. Bütün hastalara uterus, vajen ve gonadları saptamak için ve üst genital sistem patalojisini ekarte etmek için pelvis ve abdomen ultrasonografisi yapılmalıdır.

Her iki müllerian kanal falopian tüpleri oluşturarak, uterin korpus, serviks ve üst 1/3 vajeni oluşturmak için füzyona

uğrarlar. Alt 2/3 vajen yokluğu ürogenital sinüste yanlış büyümeye veya primitif vajinal plağın kanalizasyonundaki soruna bağlı oluşabilir (5).

Vajinal atrezinin tanısında transvajinal ultrasonografinin yararı rapor edilmiştir (6). Ultrasonografinin yanında bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme teknikleride diğer kullanışlı tanı koydurucu tekniklerdir (2). Distal vajen yokluğu olan vakalarda beraberinde %25-50 oranında ürolojik anomalilerde görülmektedir (3).

Bu vakada gördüğümüz gibi, primer amenore ve sıklık abdominal ağrının bir sebebide ürogenital sinüs anomalileridir. Erken tanı ve başarılı tedavi için; müllerian anomali ile beraber ürogenital sinüs anomalileride düşünülmelidir. Ultrasonografi basit, noninvasif ve çabuk tanı koydurucu bir yöntemdir.

KAYNAKLAR

- 1- R.C. Rink. Reconstruction of high urogenital sinus. The Journal of Urology 1997; 158: 1293-1297.
- 2- Nasu K, Yoshimatsu J, Miyakawa I, Nakagawa M, Nomura M. Absence of vagina and hypoplasia of the urethra and ectopia of the ureter. J Obstet Gynaecol Res 1996; 22: 451-454.
- 3- Fore SR, Hammond CB, Parker RT, Anderson EE. Urologic and genital anomalies in patients with congenital absence of the vagina. Obstet Gynecol 1975; 46: 410-416.
- 4- Caprora V, Gallego M. Vaginal agenesis. Am J Obstet Gynecol 1976; 124: 98-107.
- 5- Langman J, Wilson DB. Embryology and congenital malformations of the female genital tract. In: Blaustein A, ed. Pathology of the female Genital, Tract, 2nd ed. New York: Springer-Verlag, 1982; 1-12.
- 6- Valdes C, Malini S, Malinak LR. Ultrasound evaluation of female genital tract anomalies: A review of 64 cases. Am J Obstet Gynecol 1984; 149: 285-290.

KANSERLİ HASTANIN PSİKOLOJİK DESTEĞİ

Psychologic Support of the Cancer Patient

Uzm.Psk.E.Mücella Kartoğlu, Dr.Ferit Saraçoğlu

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

ÖZET

Kanser günümüzdeki en öldürücü hastalıklardan birisidir. Genellikle hekimler hastalığı tedavi ederken klinik bulgu ve belirtilerin, yada ortaya çıkan komplikasyonların üzerine yoğunlaşmaktadır. Gelişen semptomların çoğu hastalığın tanısı konmadan aylar önce başlamıştır. Ancak bir kısmı cerrahi tedavi yada kemoterapiyi /radyoterapiyi takiben ortaya çıkmaktadır. Ağrı , beslenme bozuklukları ve depresyon en sık rastlanan sorunlardır. Genellikle kanser olduğunu öğrenen hastalarda depresyon gelişmekte , bu ise kendisini genellikle hastanın daha fazla ağrı duymasıyla göstermektedir. Hastalarla yapılan görüşmelerinde hekimlerin hastalarının fiziksel sorunları yanında hissettiklerini ve ruhsal durumlarını yansıtmalarını cesaretlendirmeleri , gerektiğinde hastanın uzmanlaşmış bir psikologun yardımını almalarını sağlamaları gerekmektedir. Bu yaklaşım hem hastanın hem de yakınlarının rahatlamalarını sağlarken hastanın yaşam kalitesini artırmakta , ağrı vb rahatsızlık verici semptomlarını azaltmaktadır.

Anahtar Kelimeler : Kanser, Hayat Kalitesi, Psikolojik Destek

ABSTRACT

Cancer is usually a fatal disease with many associated morbidities. Clinicians skilled in its treatment are adept at management of symptoms caused by local and systemic effects of the malignancy. Systemic complaints includes anorexia, asthenia, fatigue, dysgeusia, and diabetes. Occasionally, these symptoms may occur more than 6 months before actual diagnosis. Pain, malnutrition, and other gastrointestinal tract-related symptoms are usually the most common and problematic ones. All of these symptoms can have a negative impact on quality of life and overall survival of the patients. Usually the diagnosis of malignancy precipitates depression in patients. The result of the depression is frequently the increased pain in the patients. Both the patients and the physicians believed that the psychiatric symptoms are secondary to the disease or its treatment. Patients should be assured that there are many treatments that can be used aggressively to maintain their comfort and independence for as long as possible. Patients should also be encouraged to inform the physicians about any discomfort or medical or psychological problems they are experiencing. Professional support of the patient by a specialized psychologist can have significant beneficial impact on the total care of the patient and her relatives.

Key Words : Cancer, Psychologic support, Quality of life

Tedavideki önemli gelişmelere karşın kanser, tüm hastalıklar içerisinde en korkulan hastalık olmaya devam etmektedir. Çoğu kişi kanseri hala, ölüm, acı çekme ya da şekil bozukluğu ile birleştirmektedir. Bazı kanserli hastalar toplum tarafından dışlanmak, farklı davranılmak ya da yanlış anlaşılardan korkarlar. Sonuç olarak hastalıklarını başkalarından bir sır gibi saklamanın psikolojik yükünü de taşımaktadırlar.

Günümüzde tanı ve tedavi yöntemlerinin yaygınlaşması iletişim araçları ile yapılan eğitim çalışmalarının yoğunlaşması, insanların sağlık kurumlarına başvurularını etkilemektedir. Bu da tanımlanmış kanserli hasta sayısını önceki yıllara göre arttırmakta, ayrıca kansere daha erken tanı koyma olasılığını fazırlaştırmaktadır. Kanser tedavisindeki ilerlemeler kanser olgularının daha erken yakalanabilmeleri gibi nedenlerle kanserli hastalar daha uzun süre yaşamaktadırlar.

Bu süre içerisinde yaşam kalitesinin iyileştirilmesi, ölümcül hastalıklarla yüzleşmenin kolaylaştırılması, kronik hastalık ve tedaviler nedeniyle ortaya çıkan ruhsal destek gereksinimlerinin giderilmesi, bozulan sosyal duruma ilişkin sorunlar ve tedavi işlemlerine ilişkin daha kapsamlı bilgilendirmeler önem kazanmaktadır.

Kanser, tüm ailenin duygu ve düşünce biçimini etkileyip, ailenin psiko-sosyal dengesini bozabilir. Sonuçta hastanın ve aile üyelerinin, hatta hasta ile birlikte yaşamayan yakınlarının bile gerginlik ve stresleri artabilir. Ailenin hastalığa karşı tepkileri hastanın uyumunu da büyük ölçüde etkilemektedir.

Kanser ve ruhsal sorunların ilişkisine değinen yazılar ve çalışmaların oldukça eski olmasına karşın psiko-sosyal onkolojinin bir disiplin oluşu son on yıl içinde gerçekleşmiştir. Psiko-Sosyal Onkoloji, kanserin, ruhsal, sosyal , davranışsal ve etik özellikleri ile ilgilenen bir bilim dalıdır. Kanserde ruhsal sendromlar, bunların sıklık ve sağaltımları, psikoterapiler, hasta aileleri, kanserli hastalarla çalışan sağlık personeli, hastalığın ortaya çıkışında ve hastalığa dirençte ruhsal etkenlerin yeri, kanser ve yaşam kalitesi, psiko-sosyal onkolojinin ilgi alanları içinde yer almıştır.

Kanserli hastalara çok yönlü ve özel bir yaklaşım gerekmesine karşın, kanser kavramının hastanın yanı sıra hekim ve toplumda da duygusal gerginliğe yol açması psiko-sosyal yaklaşım konusundaki çabaları olumsuz yönde etkilemektedir.

Bazı durumlarda ise hasta için psikiyatri konsültasyonuna gitmek ek bir sıkıntı kaynağı olmakta ve hasta tarafından geri çevrililmektedir. Zor bir hastalıkla baş etme güçlükleri yanında , psikiyatriste gitmek hasta tarafından ruh sağlığına güvensizliği arttırmaktadır. Bilgilendirme ve danışmanlık ile yardımcı olunabilecek hastaları psikiyatriste gitme sıkıntısından kurtarmak ,psikiyatrik konsültasyon gerektiren hastaları diğerlerinden ayırt etmek amacıyla onkoloji birimlerinde, bilgilendiren, yönlendiren ve destekleyen danışman bulundurmamak kanserli hastalara psiko-sosyal yönden büyük bir destek sağlamaktadır. Böylece hastanın ve ailesinin, tanı ve tedavi sürecine uyumu olumlu yönde etkilenmektedir.

Kanser konusunda ulusal pek çok sorunumuz olduğu gibi psiko-sosyal onkolojide de bazı sorunlar vardır.

Bunlardan başlıcaları;

1-Hasta İle İlgili Olanlar.

Hastaların kanserle yüzleşmeleriyle ortaya çıkan uyum sorunları, kanser tanısının saklanması, ölümcüllüğün yüze vurulması ile ilgili kontrol yitimi, baş edememe korkusu, intihar eğilimleri vb. yanı sıra, hastaların genellikle hastalıkları ve tedavileri hakkında yeterli bilgileri anlamakta zorluk çektikleri görülmektedir.

2-Sağlık Personeli Ve Kanserli Hastalar Arasındaki İlişkiler.

Onkoloji ile uğraşan hekim,hemşire ve diğer sağlık personelinin psiko-sosyal onkoloji konusunda yeterli bilgiye sahip olmayışı nedeniyle, kanserli hastaya psiko-sosyal yaklaşım kusurları bulunmaktadır. Onkoloji hastaları ile çalışmak, tıbbi personelde kendilerinin ölüm, hastalık ve çaresizlik duygularını alevlendirmekte, stres faktörleri olarak depresif duygulara neden olabilmekte, bu ruh hali onların hastalarla ilişkilerini etkileyebilmektedir.

3-Psikiyatristler Ve Sağlık Personeli Arasındaki İlişkiler.

Hastaların psiko-sosyal onkolojiye yönlendirilmesindeki eksiklikler, bu birimlerin bulunmayışı, ya da bu birimler ile sağlık personeli arasında işbirliği bulunmaması, bazı sağlık personellerinin ve psikiyatristlerin bu konuya yeterli duyarlılık göstermemeleri olarak özetlenebilir.

TANIŞAMASI ve PSİKOLOJİK DESTEK

Hastalar hastalık sürecinin her aşamasında değişik psiko-sosyal sorun ve gereksinimlerle karşılaşılır. Tanı aşamasında gösterilen tepki karmaşıktır. Hastalar teşhisi öğrendikten sonra belli dönemlerden geçerler ve bu dönemler hasta için olduğu kadar hasta yakınları için de geçerlidir.

Kanser gibi prognozu kötü olan bir hastalık teşhisi almak, kuşkusuz insanlar için zorlanmalı bir dönemin başlangıcını oluşturmaktadır. Aile bireyleri ürkütücü bilgileri sindirmeye çalışırken şok tüm aile sistemini etkiler. Kaygı, zihnin hastalık ile meşgul olması,üzüntü, ajitasyon, korku, geri çekilme en çok bilinen tepkilerdir. Hasta ve aile genellikle geniş

bilgi arayışına girerek ,olağanüstü olan bu durumla baş etmeye çalışılır. Hastanın gösterdiği bazı zihinsel ve duygusal tepkiler hastalığın ciddiyetiyle bağdaşmayabilir.

Bir uyum süreci olarak işlev gören dönemlerden **inkar (yadsıma, denial)** aşamasını yaşayan hasta, hastalığını kısmen ya da tamamıyla reddedebilir. Teşhisin yanlış olabileceği, başka çareler bulunabileceği umudu ile başka doktorlara veya tıp dışı kişilere de gidebilirler.

Öfke döneminde hasta ve yakınları, yaşadıkları umutsuzluk ve çaresizlik duygularını çarpıtarak çevrelerine, tedavi ekibine yansıtırlar. **Pazarlık** döneminde ise, hastanın daha çok yaşayabilmesi, acı çekmemesi için sözler verme, adaklar adama gibi davranışlar sergilerler. Bu arada hastalıkta ve umutsuzlukta ilerleme devam eder. Geçmiş yaşantılara ilişkin suçluluk duyguları dile getirilir. **Depresyon** olarak belirtilen bu dönemde hasta yakınları için kaçınılmaz sona hazırlık belirtileri gözlenir.

Psiko-Sosyal değişimler; bedensel değişiklikler, kanserin yayılma hızı, metastaz olasılığı, organizmanın tedaviye gösterdiği duyarlılık gibi faktörlerden etkilenmektedir.

Kanser hastaları ve yakınları (özetle), teşhisi kabullenme ve reddetme, iyileşme umudu ile birlikte, çaresizlik, ölüm olayına hazırlanma ve yaşama bağlanma gibi ambivalent duygular yaşarlar.

Destek ve Tedavi.

Böylesine yoğun ve karmaşık duygular içinde olan hasta ve yakınları (ailesi) karşısında tedavi ekibinin, sıcak, kabul edici, destek verici, yönlendirici, tedaviye katılmalarını sağlayıcı bir rol içinde olmaları gerektiği bir gerçektir.

Kanser hastalarının geliştirdikleri duygusal reaksiyonlarla yaşadıkları ölüm korkusu arasında, pozitif bir ilişki bulunmaktadır. Bu gerçeği öğrenen hastaların en çok başvurdukları mekanizma “inkar” mekanizmasıdır. Ölüm korkusunun cinsiyet ve eğitimle ilgisi olmadığı, ancak duygusal denge ile yakından ilgili olduğu saptanmıştır.

Destek niteliğindeki psiko-sosyal girişimler hasta ve ailelerine doğal bir empatik yaklaşımla karakterizedir. Aktif dinleme, bilgi verme, problemlerini çözmede yardım etme biçiminde desteklenmelidir.

Hastanın kendi destek sistemlerini harekete geçirerek umudunu besleyip güçlendirmek gerekir. Burada hastanın değerleri ve sorunları üzerine odaklanılmalıdır.

Gelişmiş toplumlardaki insanlarda, daha çok maddi olgulara dayalı yoğun kaygı ve yalnızlık duygularının ön planda olduğu belirtilmektedir.

Geniş aile topluluklarının devam ettiği toplumlarda insanlar arası paylaşma, yardımlaşma, dayanışma, duygusal desteğin varlığı, panik durumunun daha düşük düzeylerde yaşanmasını sağlamaktadır. Dinsel inançlarla bağlantılı olarak kaderciliğin, bir dereceye kadar panik duygusunu azaltmakta etkili olduğu da bildirilmiştir. Bazı hastalar ise kanseri, bir ceza ya da acı çekmeyi ruhani bir zorunluluk olarak algılayabilirler. Burada destek hastanın kendisini daha iyi hissedebilmesini sağlayıcı, somut olarak yardım etme olmalıdır. Psiko-sosyal desteğin en önemli özelliği hasta ailesi ve yakınlarının yapmadığı tarafsız bir dinleyici rolünün üstlenilmiş olmasıdır.

Ölüm Riski Ve Yoğun Ağrılar İçinde Olan Ve Duygusal Sorunlarla Baş Etme Durumunda Olan Hasta Karşısında Tedavi Ekibinin Duyguları Nasıl Olmaktadır ?

Hastalarını kaybeden tedavi ekibinin başarısızlık ve çaresizlik duygularını yoğun olarak yaşadıkları görülmüştür. Bu duygulara üzüntü ve suçluluk duyguları da eklenebilmektedir. Hemşirelerin en önemli stres kaynaklarından birisinin, ölümcül hasta karşısında nasıl davranması gerektiğini bilememe olduğu belirtilmektedir.

Doktorlar ile yapılan bir araştırmada da ölüm korkusunun, genç doktorlarda diğer gruplara göre daha yüksek düzeyde yaşandığı belirtilmiştir.

Bir başka araştırmada ölümcül hasta ile karşılaşan doktorun, genellikle şu üç yanlış yaklaşıma yönelebileceği vurgulanmıştır.

1-Hastaya aşırı bağlanma, aşırı empati yapma ve kendisini aileden biri gibi hissetme.

Bu yaklaşım, doktoru yansız olmaktan alıkoyar ve yıpratır.

2-Kendisini yoğun acı duygularından korumak için yalnızca hastalığı ele alır, hastadan ve ailesinden duygusal olarak uzaklaşır. Bu da onun beklenen rolüne ters düşer.

3-Gerek eğitimin kendisinde geliştirdiği, gerek hastaların onlarda görmek istediği kurtarıcılık rolü, onda "tüm güçlülük" (omnipotans) duyguları yaratır. Bu da onu sık sık hayal kırıklığına uğratar.

Bu gibi araştırmalar gösteriyor ki kanser hastası ve ailesi ile karşılaşmak tedavi ekibi için büyük zorlamalar getirmektedir.

Tedavi Ekibinin Nasıl Bir Tavır İçerisinde Olması Gereklemektedir.?

Kanser hastalığı ile ilgili ilk duygusal zorlanma anı, hasta ve ailesinin teşhisi öğrendikleri andır. Bu ve bundan sonraki dönemlere uyum sağlamalarında doktorun tavrı çok önemlidir. Kanser teşhisinin açıklanması doktorlar için de oldukça zordur. İlk görüşmede ne söylendiği, ne yapıldığı kadar nasıl söylendiği ve nasıl yapıldığı da önemlidir. Hasta ve ailesinin duygularını açıklamasına olanak tanıyan, tepkilerini anlayışla karşılayan, güç günlerinde yalnız olmayacaklarını

hissettiren, hastalarının güvenilir ellerde olduğunu hissettiren bir yaklaşım, ailenin bu acıya giderek daha rahat bir uyum gösterebilmelerini sağlar.

Teşhisin açıklanması aşamasında;

1-Kanser hastalarının yaşam kalitelerini, önem verdikleri olguları ölçerken kültürel duyarlılık içinde olunmalıdır.

2-Hastalarına ve yakınlarına gereksindikleri bilgilerin verilmesi, tedavi sürecine uyumu ve kabulü kolaylaştırır.

3-Hastaların anlayamadığı medikal bilgiler verilmemelidir. Pek çok hastanın kaygısı, hastalığına ilişkin yanlış anlamlandırmaların sonucudur.

4-Hastaya ve yakınlarına destek olan bireylerle olan ilişkilerine dikkat edilerek, desteğin yeterli olup olmadığı belirlenmelidir.

5-Destek olan kişilere dikkat edilmelidir. Çünkü hastaya karşı neşeli, destek ve ilgi dolu olmaya çalışırken bu bireyler daha çok sarsıntı geçirirler.

6-Hasta ve yakını ilerde yapılabilecek tartışmalara hazırlanmalıdır.

7-Hasta ve aile bireyleri görüşmede hazır bulundurulmalıdır. (Bireyler psikolojik destek bulur, yanlış veya eksik bilgi alımlarının tamamlanma şansı yükselir, doktora bilgi verme fonksiyonunda zaman kazandırır).

8-Teşhis ve tedavi planı aynı zamanda açıklanmalıdır (ümitsizlik duygularını azaltmada etkili olabileceği gibi hastanın tedaviye katılımını kolaylaştırır).

9-Uygun bir ortam yaratılmalıdır.

İnsan Hastalıkları, İnsanın İnsanla İlişkisiyle İyileşecek Bir Olgudur.

Doktorun, hastayı her şeyden önce endişeleri, korkuları umutları, mutlulukları ile bir bütün olarak ele alması, sıcak, içten, anlayışlı, kısaca olumlu bir tavır içerisinde karşılaması gerektiği bildirilmektedir. Böylece hasta doktoruna güven duyabilecek, hastalığı ve tedavisi hakkında sağlıklı bilgiler alarak yersiz korkulardan arınacak, tedaviye katılarak uyum sağlayacaktır.

Hasta ve ailenin ilk şoku atlatıp hastalıkla başetmek ve önemli psikolojik kaynakları harekete geçirmek için her şeyi çok iyi anlamaları gerekir. Bunun için de zamana gereksinimleri vardır. İlk tedavi dönemi de ürkütücüdür. Hasta ve ailesi sağlık personelinin daha önce tanımadıkları halde şimdi tedavi ve bakım nedeniyle onlara bağımlı hale gelmişlerdir. Bu durum hasta ve ailenin kaygılarını arttırabilir. Bu dönemde yaşanan kaygı ve değişiklikler genellikle keder duygularının yaşanmasına neden olur. Hasta ve aile genellikle, kontrol kaybı, beden imgesi, roller ve ilişkilerde değişiklik yaşarlar. Yaşantıları hastalık ve tedavi sürecine odaklanır.

Burada tedavi ile ilgili verilecek bilgi ve destek hastanın stresini azaltmaktadır. Pek çok hasta tedavi süresince ve tedaviden sonra aktif ve üretken yaşamlarını sürdürebilmektedir.

Fakat hasta ve ailesi böyle normal dışı bir durum içerisindeyken bu durumu algılamakta zorlanabilirler. Hasta bu konuda aydınlatılmalı, olumlu ve somut örneklerle psiko-sosyal destek sağlanmalıdır. Hastaların tedavi konusunda karara varabilmeleri için anlaşılabilir bilgiye ihtiyaçları vardır. Bilgi verilirken fazla detay ve tıbbi terimlerin ağırlıklı olarak kullanılmasından kaçınılmalıdır. Hastanın kanser hakkında daha önceden ya da aynı zamanda edinmiş olduğu söylenti tarzındaki eksik ya da yanlış bilgilerin düzeltilmesi konusunda da yardım gereklidir. Daha sağlıklı olan, hastanın soru sormasını teşvik etmektedir. Hastanın bilmek istediklerini cevaplamakla gereksiz ve aşırı bilginin önüne de geçilmiş olunur. Tedaviyle ilgili konuşulurken birlikte plan yapmaya davet etmek de hastanın tedaviye odaklanmasını sağlayacağından problem çözme becerilerini kullanmasına yardımcı olacaktır.

Tedavi programları hasta ve aileye zaman ve enerji yönünden ağır beklentiler getirir ve genellikle tedavi bazı rahatsızlıklara yol açar.

Tedavinin yan etkileri, bulantı, kusma, alopesi, yorgunluk gibi sıkıntı yaratan bulgular hastanın yaşam biçiminde değişiklikler yapmasını gerektirir. Yenilikler, yaratıcılık ve destekleyici olmak bu değişiklikleri gerçekleştirmeyi kolaylaştırır. Bütün bunların sağlanabilmesi için en önemlisi hastanın tedaviyi kabul etmiş olmasıdır. Aksi halde tedavi başarıya ulaşamaz. Bazen hastalar tedaviyi baştan kabul etseler bile birkaç tedaviden sonra reddedebilirler. Bu nedenle hastaya tedavi sonuna kadar destek sağlanmalıdır. Hasta ihtiyaç duyduğu anda sağlık personeline ulaşabilecek durumda olmalıdır.

Tedavinin bitmesinden sonra düzenli kontrollerini yaptırması gereken bu süreçte de desteğe ihtiyacı vardır. Hastalar genellikle hastalıklarının tekrarlanma korkusunu yaşarlar. Basit bir hastalık bile hastalığının tekrarı olarak algılanabilir. Bu durum hastayı uyumsuz bir birey haline getirebileceği gibi aile ve yakınlarını da strese sokmakta, hatta yormaktadır. Bazen de ailenin hastadan uzaklaşmasına yol açmaktadır.

Hastalığın tekrarı ise hasta ve ailesi üzerinde ilk tanının konulmasından daha fazla duygusal etki yaratır. Bu durum tedavi ekibi için de zordur. İlk tanı ve tedavide, kanserin üstesinden gelinebilecek bir hastalık olduğu umudu taşınırken hastalığın tekrarı bu umudu kırar. Hasta ile birlikte yeni hedefler belirlenmeli ve yeni umut yolları bulunmalıdır.

Kanser hastalarının başetmek zorunda oldukları diğer bir problem kaynağı da “ağrı”dır. “Ağrı”nın ;

- ağrının algılanması
- hastanın ağrıya karşı geliştirdiği duygusal tepki gibi iki yönü vardır.

Ağrı şiddetinin algılanması, kişinin moral ve

mizacına bağlı olarak değişmektedir. Ağrı yaşantısı, fiziksel, zihinsel ve ruhsal faktörlerin birbiriyle karmaşık bir etkileşimini içeren subjektif bir yaşantıdır. Bireyden bireye, sosyal ve fiziksel etmenlerin de etkisiyle algılamada farklılıklar gösterir.

Fiziksel hastalık ile duygusal durum arasındaki ilişkinin çok güçlü olması nedeniyle sıkıntı bulguları ile depresyon bulgularını ayırt etmek güçtür. Hastanın rahatlaması, hastalıkla ilgili duygularını farketmesine olanak sağlayacağından bu aşamada uygun bir semptom kontrolü yapılması hasta için önemlidir. Model oluşturma, davranış provası, solunum egzersizi, pozitif pekiştirme gibi psikoterapi tekniklerinden yararlanılmaktadır.

Uzun ve zor bir tedavi ya da hastalığın ilerlemesiyle beraber görülen hareket kısıtlılığı, şekil bozukluğu ve enerji kaybı hastanın sosyal izolasyonuna neden olabilir. Hasta ve ailenin fiziksel ve duygusal olarak zorlanması, psikolojik ya da aile sorunları olarak kendini gösterebilir.

Araştırma bulguları kanseri yaşayan ailelerdeki rol değişikliğinin hastalık konusunda açık bir iletişim kuran ailelerde daha iyi çözümlendiğini göstermiştir. Birlikteliğe daha fazla gereksinim duyulduğundan aileler birbirleriyle iletişim için cesaretlendirilmelidir. Aile toplantıları gereksinim ve sorunların ele alınmasında önemli bir fırsat olabilir. Hasta ve ailelerin kanser tanısına tepkileri, onların daha önce yaşadıkları krizlere gösterdikleri tepkilerle benzer tepkilerdir. Herkesin başetme biçimi farklıdır. Bu farklılık her bireyin kültürel özellikleri ya da çocukluk dönemindeki yaşam deneyimleriyle ilgilidir.

Kanserin ortaya çıkması bir çok hastada kendi yaşamları üzerinde kontrollerini kaybetme duygusu yaşamalarına neden olur. Bu kontrollerin yeniden sağlanması ya da birisinin çevresine hakim olduğu duygusunu vermesi hastaya başetme gücü verebilir ve bu nedenle de psiko-sosyal desteğin önemli bir hedefidir.

Aktif ve katılımcı bir yaklaşımla yaklaşan hastalar ile hastalıklarıyla ilgili bilgi alan ve duygularını paylaşan hastalar durumlarıyla daha iyi başedebilmektedirler. Ancak bilgi, uygun kaynaklardan sağlandığı, korku ve öfke gibi olumsuz duygular artırılmadan empati yapabilen bireylerle paylaşıldığı sürece yardımcı olur

Çağdaş tıp anlayışında hastayı psiko-sosyal yönleri ile bir bütün olarak ele alma yaklaşımı, tedavi ekibinde hemşire, doktor yanında psikolog ve sosyal çalışmacıların da bulunması sonucunu getirmiştir. Özellikle kanser gibi psiko-sosyal boyutları bulunan hastalar için psiko-sosyal destek oldukça önemlidir. Ancak niceliği ve niteliği hala tartışma konusudur.

Bu konuda bireysel beklentiler çok farklıdır. Bir birey için ilk sırada yer alan bir ihtiyaç diğeri için önemsiz olabilmektedir. Sosyal desteğin dozu da çok önemlidir. Burada önemli olan nokta sosyal destek ihtiyacını ölçmek için kullanılabilecek bir ölçeğin olmadığıdır.

Sonuç olarak şu önerileri hatırlatmak isterim.

1. Hastalar tanı ve tedavileri hakkında bilinçlendirilirken onlara net ve anlayabilecekleri bilgiler verilmeli, psiko-sosyal destek sağlanmalıdır.
2. Onkoloji merkezlerinde hastaların psiko-sosyal yönleriyle ilgilenecek danışmanların muhakkak bulunması gerekmektedir.
3. Psiko-sosyal onkoloji birimlerinin olmadığı onkoloji merkezlerinde bu birimlerin kuruluşu için çaba sarf edilmelidir.
4. Onkoloji ile uğraşan hekim ve yardımcı personel, hastaya yaklaşım konusunda eğitilmeli, çeşitli seminer veya benzeri toplantılarla psiko-sosyal onkoloji konusunda bilinçlendirilmelidirler.
5. Onkoloji ekibinin stres faktörlerini azaltmak için, çalışma

sonrasında zaman zaman moral verici etkinliklere katılmalarının sağlanması, çalışma alanında uygun dinlenme odaları, molalar ve grup terapileri ile destek verilmesi uygun olacaktır.

Toplumdaki kanserle ilgili bilinçlenmeler, hastaların beklentileri, hekimlerin daha iyi hizmet sunma çabaları kanserde ruhsal sorunlara giderek daha fazla dikkat çekmekte ve bu alandaki çalışmaları daha sistemli hale getirmektedir. Günümüzde yalnız hastalığın iyileştirilmesi yeterli olmamalı, hastalık süresince hastanın konforunun sağlanması ve iyileştikten sonra iyi bir yaşam sürmesi tedavi planlarında dikkate alınmalı, sosyal olarak kanserli hastalara yönelik düzenlemeler yapmamız gerekmektedir. Ölümle yaşam arasındaki sınırdan geçen, dramatik tedaviler uygulanan, gelecekle ilgili seçenekleri daralan hastaların özel danışmanlara gereksinimleri olacaktır. Organ kaybı olan hastaların yeni yaşam biçimlerine uyumlandırılması bir başka gereksinim alanıdır. Toplumsal olarak hastalara tedaviler süresince verilmesi gereken iyi bakımın yanı sıra uzun yaşayan ve iyileşen hastalara da hazırlıklı olmalı ve onların seçeneklerini arttırmalıyız.

KAYNAKLAR

- 1-Ferzst,Ginette; K.Barg, Frances. “Kanserli Hastanın Psiko-Sosyal Desteği”, Hemşireler İçin Kanser El Kitabı. Çev:Nuran Akdemir, Amerikan Kanser Birliği, 2.Baskı,1998;175-185.
- 2-Haydaroglu A, Aran M,Elbit H,Özdemir G. “Psiko-Sosyal Onkoloji”. XIII. Ulusal Kongresi Ön Raporu,21.yy. Girerken Kanserde Ulusal Sorunlarımız,Türk Kanser Araştırma Vakfı, 1999; 42-43.

KLİNİKTE İNTRAUTERİN İNSEMINASYON UYGULAMALARI

Applications of Intrauterine Insemination in Clinic

Dr. Kazım GEZGİNÇ, Dr. Celal ÖNDER, Dr.M. Nedim ÇİÇEK

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

ÖZET

Son yıllardaki sperm hazırlama tekniklerinde sağlanan gelişmeler neticesinde intrauterin inseminasyon başarısında artış olmuştur. İntrauterin inseminasyon diğer yardımcı üreme tekniklerine göre daha ucuz ve kullanım kolaylığı olması nedeniyle en çok kullanılan yardımcı üreme tekniği olmuştur. Bu derlemede intrauterin inseminasyon ve intrauterin inseminasyonun başarısını etkileyen faktörler üzerinde durulmuştur.

Key Words: İnfertilite, İntrauterin İnseminasyon, Sperm Hazırlama.

ABSTRACT

Because of the progress achieved in the sperm preparing techniques in recent years, the success of intrauterine insemination has increased. According to other artificial reproductive techniques, intrauterine insemination is cheaper and easier, so intrauterine insemination is one of the most used technique of artificial reproductive techniques. In this review; intrauterine insemination and the factors affecting it's success have been described.

Key Words: Infertility, Intrauterine Insemination, Sperm Preparing.

Artifisyonel inseminasyon, yeterli cinsel ilişkiyi önleyen anatomik, fizyolojik ve psikolojik bozukluklar yanında yetersiz ve kalitesiz semen, kötü servikal mukus ve immünolojik infertilite gibi kısırlık nedenlerinin çözümü için de kullanılmaktadır. Artık artifisyonel inseminasyon yardımcı üreme tekniklerindeki gelişmeler nedeniyle popüleritesini kaybetmiştir. Diğer yardımcı üreme yöntemlerine göre daha ekonomik bir yöntem olduğundan birçok merkezde uygun olan hastalar belirli bir süre inseminasyon programına alınmakta, eğer başarı elde edilemezse diğer yöntemlere başvurulmaktadır.

Artifisyonel inseminasyon (Aİ), insanlarda ilk kez 1790'da Dr. John Hunter tarafından gerçekleştirilmiştir. 1866'da Marion Sims semeni direkt uterus içine enjekte ederek inseminasyon yapmıştır(1). İnsanda bilinen ilk donör inseminasyon uygulaması Jeferson Medical College'de (A.B.D) William Pancoast tarafından gerçekleştirilmiştir(2). 1950'lerden sonra artifisyonel inseminasyon bir çok merkezde kullanılmaya başlanmıştır.

ARTİFİSYEL İNSEMINASYON

Genel anlamda artifisyonel inseminasyon (Aİ); koitus yapılmadan kateter yada enjektör kullanılarak semenin (ham veya işlenmiş) halinin vagina, servikal kanal ve uterus içine bırakılması demektir (3). Tam semenin direkt olarak vajinaya verilmesi; hipospadias, retrograd ejakülasyon, ereksiyon bozuklukları ve cinsel ilişkiye engel olacak düzeyde psikoseksüel sorunların olması gibi şiddetli koital fonksiyon bozukluklarına yol açan durumlar dışında kullanılmamaktadır (3).

Artifisyonel İnseminasyonun Amacı:

Spermin kadın genital sistemi içinde ovuma ulaşmasını engelleyen vajinal asidite, servikal mukus kötülüğü. gibi

durumların aşılmasını ve optimum kalitede sağlanan spermelerin ovuma en yakın bir yere verilmesini sağlamaktır. Sperm hazırlama tekniklerindeki ilerlemeler sonucu, artifisyonel inseminasyona bağlı gelişecek komplikasyonları en az seviyeye indirmektedir (3).

Artifisyonel İnseminasyonun Sınıflaması (3):

A-Semen orjinine göre:

-Homolog artifisyonel inseminasyon: Kadının kocasından alınan semen ile yapılan inseminasyondur.

-Heterolog artifisyonel inseminasyon (Donör artifisyonel inseminasyon): Kadının kocası dışında uygun bir fertil erkekten (donör) alınarak semen ile yapılan inseminasyondur.

B-İnseminasyon yerine göre:

-İntravaginal inseminasyon: Semen serviks dış deliğine ve vajen arka forniksine bırakılır.

-İntraservikal inseminasyon: Semen servikal kanala bırakılır.

-İntrauterin inseminasyon (IUI): Semen uterus fundusuna bırakılır.

-İntraperitoneal inseminasyon: İşlenmiş spermeler posterior kulde sak'tan doğrudan periton içine verilir. Artık günümüzde kullanılmamaktadır.

Bunların dışında servikal takke kullanılarak, intrafolliküler veya fallop tüpleri içine sperm perfüzyonu şeklinde inseminasyonlarda yapılabilmektedir.

IUI Endikasyonları (3)

Kadınlara Ait Sebepler:

- Açıklanamayan infertilite: İnfertilite nedeni olarak bilinen tüm faktörlerin araştırılmasından sonra bir infertilite nedeni ortaya çıkarılamayan infertilite şeklidir. En az 2 yıl süreyle çocuk sahibi olamayan çiftler de bu gruba girerler. Nedeni açıklanamayan infertilite kriterleri şunlardır:

-
- Normal anamnez ve normal fizik muayene
 - Yeterli koital frekans
 - Normal spermiyogram (en az 3 kez)
 - Düzenli ovülatuar menstrüel siklus
 - Luteal fazın 12 günden uzun olması
 - Normal postkoital test
 - Normal hormon değerleri (FSH, LH, PRL, T, E2,P, T3, T4)
 - Normal histerosalpingografi, laparoskopi, histeroskopi
 - Bunlara rağmen infertilite süresinin 2 yılı aşması
-

• Servikal faktörler: Sürekli olarak kalın, sellüler ve sperm transportuna uygun olmayan servikal mukus

- Kronik endoservisit: Eski biopsi, servikal amputasyon, koterizasyon, diatermi veya kriyoterapi sonrası gelişen servisitler.
- Antisperm antikor pozitifliği
- Vaginusmusun varlığı
- Ovulasyon indüksiyonu tedavisine cevap veren ovuluar disfonksiyon

Erkeklerle Ait Sebepler

- Retrograd ejakülasyon
- Empotans ve ejakülatuar disfonksiyon
- Hipospadias
- Düşük ejakülatuar volüm (Hipospermi)
- Likefiye olmayan yada ileri derecede visköz sperm
- Orta derecede subnormal sperm parametreleri
- Antisperm antikorların pozitifliği
- Dondurulmuş sperm
- Başarısız intraservikal donör inseminasyonu

IUI Kontraendikasyonları (3)

- 40 yaş üzeri bayanlarda
- Tubal fonksiyonun bozukluğunda veya tubal oklüzyon durumlarında
- Akut genital bölge enfeksiyonlarında
- İleri derecede bozuk sperm parametrelerinde
- Nedeni açıklanmamış vaginal kanama durumlarında
- Geçirilmiş pelvik cerrahiye bağlı tubal fonksiyon ve açıklığın kötü etkilendiği durumlarda
- Karmaşık infertilite etyolojisi
- Gebeliğin kontraendike olduğu durumlar
- 4 kez geçirilmiş başarısız IUI denemesi sonrasında

IUI Zamanlaması (3)

İntrauterin inseminasyonun başarısında hiç şüphe yok ki en önemli faktörlerden birisi de intrauterin inseminasyonun zamanlamasıdır.

SPONTAN SİKLUSLARDA

-Mensten sonra 15 ile 18.günler 2 kez inseminasyon

Bazal Vücut Sıcaklığı (BVS) KARTLARI İLE

-Beklenen ısı yükselmesinden
1-2 gün önce başlanıp 2 kez inseminasyon

KLOMİFEN SİTRAT KULLANARAK

Siklusun 16. veya 17.günü inseminasyon

İDRAR LH TAYİNİ İLE (Günümüzde güncelliğini kayıp etmiştir.)

-Renk değişiminden sonraki gün inseminasyon

ULTRASONOGRAFİ VE HCG

-18 mm çapta 10000 IU HCG i.m. ve 24-36 saat sonra inseminasyon

IUI KOMPLİKASYONLARI (3)

1-Çoğul gebelik:

Ovulatuvar disfonksiyonu olup indüklenen hastalarda çoğul gebelik riski normal popülasyona oranla artar.

2-Uterin kramplar:

Sperm doğrudan uterus kavitesi içerisine bırakıldığı zaman seminal plazmadaki prostaglandinlerden dolayı görülebilir. Bu yıkanmış ve hazırlanmış semen örneklerinde oldukça nadirdir.

3-Pelvik enfeksiyon:

Eğer eşlerde pelvik enfeksiyon olduğu bilirse sistemik antibiyotikler IUI'dan önce verilmelidir.

4-Antisperm antikor gelişmesi:

Antikor oluşma riski bizzat IUI işlemi ile birlikte travma ile artırılabilir ve sperm antijenlerinin direkt dolaşıma geçmesine yol açar.

5-Erken spontan abortus:

IUI gebeliklerinde normal popülasyona oranla yaklaşık %10-15 arasında abortus riskinde bir artış görülmektedir. IUI gebeliklerindeki bu artışın aslında infertiliteden sorumlu faktörlere bağlı olabileceği düşünülmektedir. Bundan başka subfertil popülasyonda gebeliğin erken tespiti erken düşüklerin sıklığındaki artışa yol açabilir .

IUI Başarısını etkileyen faktörler

Postkoital Test: Rolü ve önemi konusu tartışmalıdır. Birkaç gözlemsel çalışmada postkoital test sonuçlarının gebelik oranlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (4-6). Diğer taraftan geniş çaplı kontrollü ve karşılaştırılmalı çalışmalarda postkoital test yapılmasının 24 aylık sürede gebelik oranları üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir ve postkoital testin infertilite araştırılmasında temel testlerden biri olamayacağı belirtilmiştir (7-9).

Tedavi Modalitesi: Ekspektan (gözleme/takip) tedavi kısa süreli açıklanamayan infertilitesi olan ve özellikle genç hastalara önerilmektedir. Çünkü infertil hastalarda oluşan gebeliklerin %60'ı ilk 2 yıl içerisinde oluşmaktadır. İnfertilite süresi 3 yılı geçen ve anne yaşının 35'in üzerinde olduğu durumlarda ise aylık fekundabilite %1 ile %3 arasında değişmektedir (10).

Bazı klinikler tubal kaynaklı infertilitesi olmayan hastalarını birkaç siklus IUI denedikten sonra IVF programına almaktadırlar. Daha önce bildirilen düşük gebelik oranlarına rağmen günümüzde bildirilen gebelik oranları oldukça yüksektir. Hem sperm konsantrasyonundaki artış hem de süperovülasyon neticesinde oosit sayısındaki artış bu başarıda rol oynamaktadır.

İnseminasyon Yeri: İntrauterin inseminasyon (IUI) erkek infertilitesinde ve izah edilemeyen infertilitede olduğu kadar servikal mukus, antisperm antikorlar, endometriozis ve ovülatuvar bozukluklara bağlı infertilitede oldukça etkili bir yöntemdir (11).

Ovülasyon İndüksiyonu: IUI süperovülasyon ile kombine edilerek uygulandığında gebelik oranlarında artış bildirilmektedir. Gregoriou ve arkadaşları (12) ve Crosignani ve arkadaşları (13) ovülasyon indüksiyonu sonrası IUI uygulamasının sadece IUI uygulaması veya sadece ovülasyon indüksiyonu sonrası spontan sikluslara nazaran gebelik oranları üzerinde anlamlı bir etkinliğinin olduğunu göstermişlerdir. DiMarzo ve arkadaşları (14) klomifen sitratla, gonadotropinlerle indüklenen sikluslarda ve doğal sikluslarda IUI başarısını araştırmışlar; doğal siklus + IUI uygulananlarda kümülatif gebelik oranını %21, aylık fekundabilite oranını %3.4, klomifen sitrat + IUI uygulananlarda kümülatif gebelik oranını %32.7, aylık fekundabilite oranını %6.1, gonadotropin + IUI uygulananlarda kümülatif gebelik oranını %60.7, aylık fekundabilite oranını %13 olarak bulmuşlardır.

Ovülasyon indüksiyonu ve IUI'nın ilk dört siklus kullanımının başarısız olduğu durumlarda ise diğer aktif tedavilerden olan IVF, ICSI, ZİFT ve GIFT uygulamalarına geçilebilir (15).

Uygulama Süresi: Freundl yaptığı çalışmalarında intrauterin inseminasyon tedavisinin 4 siklus uygulanmasını eğer başarılı olunamadığı durumlarda ise vakit kaybedilmeden diğer yardımcı üreme tekniklerine geçilmesini önermiştir (16).

Kadının Yaşı: Kang ve arkadaşları (17) 35 yaş ve altı bayanlarda fekundabilite oranını %20, 35-40 yaş arasında %12, 40 yaş üzerinde ise %6 olarak bulmuşlardır. Hull ve arkadaşları (18) 30 yaşından sonra fekundabilite oranının giderek azaldığını göstermişlerdir.

İnfertilite Süresi: Collins ve arkadaşları (19) infertilite

süresinin 3 yılın üzerinde ve yaşı 25'in üzerinde olduğu olgularda kümülatif gebelik oranının her yıl için %2 oranında düştüğünü göstermişlerdir. Hull ve arkadaşları (20) ise kümülatif gebelik oranının %60'ının infertilite süresinin ilk 2 yılı içerisinde geliştiğini, infertilite süresi 3 yılın üzerinde olan ve 35 yaş üzeri kadınlarda aylık fekundabilite oranının %1 ile %3 arasında olduğunu göstermişlerdir.

Vücut Kitle İndeksi: Ovülatuvar fonksiyonun etkilenmediği ve normal olarak kabul edildiği vücut kitle indeksi aralığı 20 ile 25 arasındadır (20). Wittemer ve arkadaşları (21) vücut kitle indeksinin 20'nin altında ve 25'in üstünde olduğu değerlerin her ikisinde de gebelik şansının azaldığını göstermişlerdir.

Sperm Hazırlama Tekniği:

Sperm yıkama ve hazırlama tekniklerindeki sağlanan gelişmelere paralel olarak IUI infertilite tedavisinde güvenli ve etkili bir tedavi haline gelmiştir (22).

İnsemine Edilen Spermatozoa Sayısı: Delepine ve arkadaşları (23) en iyi gebelik oranlarını 5 ile 10 milyon/mL spermatozoa insemine edilenlerde olduğunu göstermişlerdir. Westerlaken ve arkadaşları (24) sperm sayısı <2 milyon/mL iken gebelik oranını %4.6, sperm sayısı >10 milyon/mL iken %11.3 olarak belirtmişlerdir.

İnseminasyon Zamanlaması: Deaton ve arkadaşları (25) klomifen sitratla indüklenen sikluslarda bir gruba üriner LH monitörizasyonuna göre IUI uygulamışlar diğer gruba ise ultrason monitörizasyonuna ve HCG uygulamasına göre IUI uygulamışlar ve her iki gruptaki gebelik oranları arasında anlamlı bir farklılık saptamamışlardır. Zreik ve arkadaşları (26) IUI zamanlamasında üriner LH monitörizasyonu ile HCG uygulaması arasında anlamlı bir farklılık bulamamışlardır.

İnseminasyon Sıklığı: Ragni ve arkadaşları (27) klomifen sitrat veya gonadotropinlerle indüklenmiş sikluslarda 1. gruba HCG uygulamasından 34 saat sonra bir kez IUI, 2. gruba HCG uygulamasından 12 ve 34 saat sonra iki kez IUI, 3. gruba ise HCG uygulamasından 34 ve 60 saat sonra iki kez IUI uygulamışlar; gebelik oranlarını 1. grupta hasta başına %14.4 siklus başına %8.3, 2.grupta hasta başına %30.4 siklus başına %19.4, 3.grupta hasta başına %10.9 siklus başına %6.7 olarak bulmuşlardır. HCG uygulamasından 12 ve 34 saat sonra iki kez inseminasyon uygulamasının gebelik oranı üzerine HCG uygulamasından 34 saat sonra bir kez uygulanan intrauterin inseminasyona göre daha başarılı olduğunu göstermişlerdir.

Silverberg ve arkadaşları (28) HCG yapıldıktan 18 ve 42 saat sonra iki kez yapılan inseminasyon sonrasında fekundabilite oranının 34 saat sonra yapılan tek inseminasyona göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Matilsky ve arkadaşları (29) HCG uygulamasından 24 saat sonra bir kez IUI, HCG uygulamasından 24 ve 48 saat sonra iki kez inseminasyon uygulamışlar ve gebelik oranlarını 1. grupta hasta başına %9.7 siklus başına %5, 2. grupta hasta başına %37.9 siklus başına %17.9 olarak bulmuşlardır.

Cantineau ve arkadaşları (30) derlemelerinde çift IUI uygulamasının tek uygulamaya göre anlamlı bir üstünlüğünün olmadığını rapor etmişlerdir.

Erkek Faktörüne Bağlı İnfertilitede IUI:

Tüm infertil vakaların %50 kadarında erkek faktörü rol oynarken bu vakaların %30 kadarından sadece erkek faktörü sorumludur (31). Erkek faktörüne bağlı inseminasyonda önemli olan parametreler şu şekilde sıralanabilir:

Spermatozoa Sayısı: Bir milyonun altındaki sayılarla inseminasyon yapılması halinde gebelik elde edilme şansı çok azdır. Özellikle beş milyonun üzerinde inseminasyon yapılan olgularda gebelik oranlarında belirgin artış görülür (32).

Motil Sperm Sayısı: Özellikle 1-10 milyon arasında yapılan inseminasyon vakalarında gebelik oranları ile motil sperm sayısı arasında doğrudan bir ilişki gösterilmiştir (33). Eğer motil sperm sayısı bir milyonun altında ise ICSI veya IVF kullanılmalıdır.

Sperm Morfolojisi: Yapılan bir çalışmada Tygerberg strik kriterlerine göre %4 eşik değer olarak tespit edilmiştir. Çalışma sonucunda yazarlar %4'ün altında, sayı bir milyonun altında veya motil sperm sayısı %50'nin altında ise ICSI veya IVF uygulanmalıdır denilmektedir (34).

Sperm Motilitesi: Motilitenin %50'nin üzerinde olduğu durumlarda başarı belirgin olarak artar (35).

Erkek faktörüne bağlı infertilitesi olan hastalarda gebeliklerin çoğu ilk 4-6 siklus içinde gerçekleşmektedir (36).

SEMEN ÖRNEĞİNİN HAZIRLANMASI

Semen; seminal plazma, sperm, beyaz küreler,

kontamine bakteriler ve hücrel artıklardan oluşmaktadır. Semen örneğinin hazırlanmasında primer amaç; spermi seminal plazma ve kontamine bakterilerden kurtarmak hızlı ve kaliteli bir sperm popülasyonu elde etmektir.

Çok çeşitli sperm hazırlama teknikleri vardır. Bunlar; Sperm Washing, Swim-up, Fall-down, Swim-down, Glass-wool filtrasyon, Percoll gradient, Nicodenz gradient, Migrasyon-sedimentasyon teknikleridir. Kullanılan tekniğin cinsine göre işlem sırasında %10-50 arasında sperm kaybı meydana gelir. Kullanılan yöntemin komplike olması ile doğru orantılı olarak, elde edilen motil sperm sayısı artmakta, fakat totalde kaybedilen sperm sayısının fazla artmasına neden olmaktadır (36).

Açıklanamayan İnfertilite ve IUI:

Uygun kriterler ile incelendiğinde infertil çiftlerin yaklaşık %10-15 kadarı bu gruptadır. Normal çiftlerde aylık gebelik oranı %30 iken bu grup hastalarda %1,5-3 arasında değişmektedir ve dolayısıyla 3 yıllık spontan takip sonrası bu grup hastalarda gebelik gelişme oranı %60'tır. Yapılan çalışmaların sonuçlarına göre bu tip hastalara tek başına IUI veya tek başına overyen stimülasyon yapılmamalıdır (36).

Endometriyozis ve IUI: Minimal ve hafif dereceli hastalığı olanlara overyen stimülasyon ile IUI kombinasyonu sonrası gebelik oranlarında belirgin artış tespit edilmiştir (36).

Sonuç:

Sperm hazırlama tekniklerinde sağlanan gelişmeler neticesinde IUI başarısında artış elde edilmiştir. IUI diğer yardımcı üreme tekniklerine göre daha ucuz ve kullanım kolaylığı olması nedeniyle özellikle uygun endikasyonu olan hastalarda ilk basamak tedavi seçeneği olarak kullanılmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- Hanson FM, Rock J: Artificial insemination with husband's sperm. Fertil Steril 1951;2:162.
- 2- Glezerman M: Artificial insemination. In: Insler V, Lunenfeld B (eds) Infertility: Male and female. Churchill & Livinstone, Edinburgh, London, Melbourne, Newyork, 1986.
- 3- Atasü T, Şahmay S 'İnfertilite' Jinekoloji, Nobel Tıp Kitabevi, 2. Baskı, İstanbul 2001; 479-520.
- 4- Hull MGR, Savage PE, Bromham DR. Prognostic value of the postcoital test: prospective study based on time-specific conception rates. Br J Obstet Gynaecol 1982;89:299-305.
- 5- Hall LL, Montgomery Rice V. Ovulation predictors and postcoital testing. Infertil Reprod Med Clin North Am 1995;6:179-197.
- 6- Cohlen BJ, Velde ER te, Habbema JDF. Postcoital test should be performed as routine infertility test. Br Med J 1998;318:1008.
- 7- Griffith CS, Grimes DA. The validity of the postcoital test. Am J Obstet Gynecol 1990;162:615-620.
- 8- Oei SG, Helmerhorst FM, Keirse MJNC. When is the postcoital test normal: a critical appraisal. Human Reprod 1995;10: 1711-1714.
- 9- Oei SG, Helmerhorst FM, Kitty WM, Bloemenkamp FAMH, Meerpoel DEM, Keirse MJNC. Effectiveness of the postcoital test: randomised controlled trial BMJ 1998; 317:502-505.
- 10-Hull MG, Glazener CM, Kelly NJ, Conway DI, Foster PA, Hinton RA, Coulson C, Lambert PA, Watt EM, Desai KM. Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. Br Med J 1985;14;291:1693-1697.
- 11-Confino E, Frieberg J, Dudkiewicz AB, Gleicher N. Intrauterine Insemination with washed human spermatozoa. Fertil Steril 1986;46:55-60.
- 12-Gregoriou O, Vitoratos N, Papadias C, Konidaris S, Gargaropoulos A, Louridas C. Controlled ovarian hyperstimulation with or without intrauterine insemination for the treatment of unexplained infertility. Int J Gynecol Obstet 1995;48:5
- 13-Crosignani PG, Walters DE, Soliani A. The ESHRE multicenter trial on the treatment of unexplained infertility: a preliminary report. European Society of Human Reproduction and Embryology. Human Reprod 1991;6: 953-58.

- 14-DiMarzo SJ, Kennedy JF, Young PE, Hebert SA, Rosenberg DC, Villanueva B. Effect of controlled ovarian hyperstimulation on pregnancy rates after intrauterine insemination. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166: 1607-12.
- 15-Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, Al-Inany HG. Diagnosis and management of unexplained infertility: an update *Arch Gynecol Obstet* 2003; 267: 177-188.
- 16-Freundl G. The value of intrauterine insemination in fertility treatment *Fortschr Med* 1995;113(22-23):325-6.
- 17-Kang BM, Wu TC. Effect of age on intrauterine insemination with frozen donor sperm. *Obstet Gynecol* 1996; 88(1):93-8.
- 18-Hull MGR, Fleming CF, Hughes AO, McDermott A. The age-related decline in female fecundity: a qualitative controlled study of implanting capacity and survival of individual embryos after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1996;65:783-90.
- 19-Collins JA, Rowe TC. The age of the female partner is a prognostic factor in prolonged unexplained infertility: a multicenter study *Fertil Steril* 1989;52:15-20.
- 20-Tan SL, Jacobs HS. Çeviren Gülekli B 'İnfertilite sorularınız cevaplandı' Hekimler Yayın Birliği First edition 1992:76.
- 21-Wittermer C, Ohl J, Bailly M, Bettahar-Lebugle K, Nisand I. Does body mass index of infertile women have an impact on IVF Procedure and outcome. *J Assist Reprod Genet* 2000;17(10):547-52.
- 22-Rowe PJ, Comhaire FH, Hargreave TB, et al. WHO manual for the standardized investigation of the infertile couple. Cambridge University Press, 1993.
- 23-Delepine B, Abboud P, Melin MC, Pigeon F, Harika G, Quereux C, Bajolle F. Intrauterine inseminations with hyperstimulation in male infertility. *Contracept Fertil Sex* 1996;24(12):891-96.
- 24-Van der Westerlaken LA, Naaktgeboren N, Helmerhorst FM. Evaluation of pregnancy rates after intrauterine insemination according to indication, age, and sperm parameters. *J Assist Reprod Genet* 1998;15(6):359-64.
- 25-Deaton JL, Gibson M, Blackmer KM, Nakajima ST, Badger GJ, Brumsted JR. A randomized, controlled trial of clomiphene citrate and intrauterine insemination in couples with unexplained infertility or surgically corrected endometriosis. *Fertil Steril* 1990;54: 1083.
- 26-Zreik TG, Garcia-Velasco JA, Habboosh MS, Olive DL, Arici A. Prospective, randomized, crossover study to evaluate the benefit of human chorionic gonadotropin-timed versus urinary luteinizing hormone-timed intrauterine inseminations in clomiphene citrate-stimulated treatment cycles. *Fertil Steril* 1999;71: 1070-1074.
- 27-Ragni G, Maggioni P, Guermandi E, Testa A, Baroni E, Colombo M, Crosignani PG. Efficacy of double intrauterine insemination in controlled ovarian hyperstimulation cycles. *Fertil Steril* 1999;72(4):619-22.
- 28-Silverberg KM, Johnson JV, Burns WN, Schenken RS, Olive DL. A prospective, randomized trial comparing two different intrauterine insemination regimens in controlled ovarian hyperstimulation cycles. *Fertil Steril* 1992; 57: 357-61.
- 29-Matitsky M, Geslevich Y, Ben-Ami M, Ben-Shlomo I, Weiner-Megnagi T, Shalev E. Two-day IUI treatment cycles are more successful than one-day IUI cycles when using frozen-thawed donor sperm. *J Androl* 1998; 19(5):603-7.
- 30-Cantineau AE, Heineman M, Cohlen BJ. Single versus double intrauterine insemination in stimulated cycles for subfertile couples: a systematic review based on a Cochrane review. *Human Reprod* 2003;18(5):941-6.
- 31-Dodson WC, Haney AF; Controlled ovarian stimulation and intrauterine insemination for treatment of infertility. *Fertil Steril* 1991;55:457-467.
- 32-Nulsen JC, Walsh S, Dumez S, et al. A randomized and longitudinal study of human menopausal gonadotropin with intrauterine insemination in the treatment of infertility. *Obstet Gynecol* 1993;82:780
- 33-Howards SS. Treatment of male subfertility. *N Engl J Med* 1995;332:312-317.
- 34-Van Waart J, Kruger TF, Lombard CJ, Ombelet W. Predictive value of normal sperm morphology in intrauterine insemination : a structured literature review. *Hum Reprod Update* Sep-Oct; 2001;7(5):495-500.
- 35-Montanaro-Gauci M, Kruger TF, et al. Stepwise regression analysis on 495 cycles to study male and female factors impacting on pregnancy rate in an IUI program. *Andrologia* 2001;33:1-9.
- 36-Bilgin U., Yıldız A., Karabacak O. İntrauterin İnseminasyon. *Jinekoloji ve Obstetrik Bülteni* 2002; 11(2):53-59.

PERİMENAPOZAL GEÇİŞ DÖNEMİ

The Perimenopausal Transition

Dr.Nafiye Yılmaz, Dr.Ferit Saraçoğlu

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

ÖZET

Perimenapozal dönem 40 yaşından sonra başlayıp menapozdan sonraki 12. aya kadarki süreci kapsar. Çoğunlukla menapozdan birkaç yıl önce başlayan ve kişiye göre değişen bir dönemdir. Bu dönemde kadınlarda ortaya çıkan bulgu ve belirtilerin şiddeti de farklı olmaktadır. En sık rastlanan sorunlar disfonksiyonel uterus kanamaları ve vazomotor semptomlardır. Ayrıca vajinal mukoza atrofisi ve cinsel fonksiyon bozukluklarında sıklıkla görülen diğer sorunlardır. Hekimle hasta arasında kurulacak sıcak bir ilişki ve hastanın konu hakkında bilgilendirilmesi sorunların çözülmesini kolaylaştırmaktadır. Semptomlar hormon replasman tedavisiyle kolayca düzeltilenmektedir. Ancak hormon replasman tedavisinin kişiselleştirilerek hastanın risklerinin iyi belirlenmesine ihtiyaç vardır. Kontrendikasyonu olan hastalarda denenebilecek çeşitli alternatif tedaviler de mevcuttur. Perimenapozal dönemde fertilité belirgin şekilde azalsa da hastaların son adetten itibaren en az 1 yıl daha etkin bir kontrasepsiyon yöntemini kullanmaya ihtiyaçları vardır.

Anahtar Kelimeler : Perimenapoz, HRT, Sıcak Basmaları, Vazomotor Semptomlar

ABSTRACT

The perimenopause is a process that occurs in women beginning several years before the cessation of menses. The experience of perimenopause is variable in duration and symptom severity in women . Major gynecologic problems seen during the perimenopause include abnormal uterine bleeding and vasomotor symptoms. Other common gynecologic problems relevant to perimenopausal women include vaginal mucosal atrophy and sexual dysfunction. The physicianpatient relationship is an effective tool to help guide a woman through the biological and life-cycle changes that are occurring. Symptoms can be controlled effectively with estrogen replacement therapy and some other medications but must be individualized to each patient's needs and risks. Attention must be paid to reliable contraception during this transition period although fertility is significantly decreased .

Key Words: Perimenopause , Vasomotor Symptoms, Hot Flushes , HRT

Menopoz, Dünya Sağlık Örgütü tarafından “ovaryen folliküler aktivite kaybına bağlı olarak menstruasyonun kesilmesi” olarak tanımlanmıştır(1). Menopozun sözlük anlamı da “menstruasyonun kesilmesi”dir. North America Menopause Society'nin kabul ettiği perimenopoz tanımı ise menopoza geçiş ve son menstruasyondan sonraki 1 yılı da kapsayan dönemdir (2). Kadında 40 yaş civarında overlerin gonadotropinlere verdiği yanıtın azalmaya başlamasıyla karakterize olan bu devrede reproduktif çağ bitmekte, overler fonksiyon bakımından safdışı olmakta ve kadın için doğurganlığın ortadan kalktığı, üreme çağından yaşlanma sürecine geçişi gösteren, yeni bir dönem başlamaktadır. Bu dönemin süresi 2-8 yıl arasında değişmekle birlikte ortalama 4 yıldır (3,4).

Menapozal geçiş dönemi yaşın artışı ile oluşan fizyolojik değişiklikler ve yaşam tarzı ile ilgili pekçok faktörün (Egzersiz, sigara kullanımı,stres...) etkisi

sonucunda kadınlarda farklı şiddette şikayetlerin yer aldığı bir süreç olarak gözlenir. Sigara içenlerde perimenopoz ve menopoz daha erken gözlenirken, oral kontraseptif kullananlarda daha geç gözlenmektedir (5). Ovaryen fonksiyonların kaybı, ilerleyici bir süreçtir ve uzun yıllar içinde devam ederek menopozla sonuçlanır. Bazı kadınlarda ovaryen fonksiyon doğal nedenler (40 yaş altında ortaya çıkar, prematür overyan yetmezlik olarak adlandırılır), kemoterapi (radyasyon tedavileri sırasında overlerde kalıcı hasarlar meydana gelir) veya cerrahi girişim (overlerin herhangi bir nedenle çıkarılması, cerrahi menopoz) nedeniyle beklenenden daha ani ve erken kaybolur.(6,7,8)

Bu dönemle birlikte over fonksiyon azalmasına bağlı olarak görülen menstruasyon düzensizlikleri, ürogenital semptomlar, vazomotor semptomlar ,psikoseksüel fonksiyon bozuklukları ensık semptomlardır (9,10,11)(tablo1).

Tablo 1. Perimenopoz semptomları

Menstruel değişiklikler
-Siklusun uzaması (oligomenore)
-Siklusun kısalması (polimenore)
-Kanama karakterinin değişmesi (hipo-hipermenore)
-İrregular kanamalar (meno-metroraji)
Vasomotor semptomlar
-sıcak basmaları
-gece terlemeleri
-uyku düzensizlikleri
Psikolojik ve mental problemler
-Premenstruel sendromun şiddetlenmesi
-Depresyon
-İrritabilite
-Mood değişiklikleri
-Dikkat kaybı
-Unutkanlık
Seksüel disfonksiyon
-Vajinal kuruluk
-Libido azalması
-Disparoni
Somatik semptomlar
-Baş ağrısı,baş dönmesi
-Bel ve eklem ağrıları
-Çarpıntı
-Meme angorjmanı ve ağrısı
Diğer semptomlar
-Üriner inkontinens
-Kuru ve hassas cilt
-Kilo artışı

Perimenapozal dönemde gözlenen bu akut problemlerin yanında hormon seviyelerinde değişikliklerle birlikte uzun dönemde **osteoporozis ve kardiovasküler** risk artışı da karşılaşıcağımız belli problemlerdendir.

Uluslararası sınıflamaya göre menopoz semptomlarını etkileyen üç komponent vardır (12).

1. Azalan overyan aktivite
2. Sosyokültürel veya ekonomik faktörler
3. Psikolojik faktörler

Yaşlanmaya bağlı olarak birçok organ fonksiyonunda kalıcı kayıplar meydana gelir. Özellikle ürogenital, kas-iskelet ve kardiyovasküler sistemlerdeki değişimlerin en azından kabaca bilinmesi ve değerlendirilmesi, postmenopozal dönemde hangi semptom ve bulguların patolojik olabileceğinin ayırt edilmesi açısından yararlı olabilir. Örneğin yaşlanmayla birlikte beyin yapısı ve fonksiyonunda meydana gelen değişimlerle otonom düzenlemelerin bozulması sonucunda postural hipotansiyon, nöronal iletinin bozulması, hareketlerde yavaşlama, öğrenme ve yakın bellekte bozulmalar meydana gelir. Tat, dokunma, görme ve işitme duyuuları azalır, kardiyovasküler sistemdeki ateroskleroz ve kalsifikasyonlar sistolik hipertansiyona, timus atrofişiyle antikor cevabında azalmaya ve enfeksiyonlara meylin artmasına, alveol yapılarının bozulması akciğer rezervlerinde azalmaya, böbreklerden nefron kaybı glomerüler filtrasyon hızında azalmaya yol açmaktadır.(13)(tablo 2)

Tablo 2-Yaşlanmaya bağlı olarak görülen morfolojik değişimler, fizyolojik ve klinik etkileri (14)

ORGAN	MORFOLOJİK DEĞİŞİMLER	FİZYOLOJİK ETKİLER	KLİNİK ETKİLER
Santral Sinir Sistemi	Nöron sayısında azalma Beyin sapında küçülme	Nörotransmitterlerde azalma	Hareket hızı ve reaksiyon zamanında azalma Hafızada zayıflama Öğrenme hızında Yavaşlama
Damarlar	Ateroskleroz Kalsifikasyon	Damar genişleme kapasitesinin azalması	Sistolik hipertansiyon Kalp yüklenmesinde artış
Kalp	Ateroskleroz Amiloid ve kollagen birikim	Kalp atım hacminde, reseptör aktivitesinde ve ventrikül esnekliğinde azalma	Egzersiz toleransında ve kardiak rezervde azalma
İmmün sistem	Timus atrofişi	Antikor cevabında azalma	Enfeksiyonlarda artış
Endokrin sistem	Endokrin organların çap ve ağırlıklarında azalma	Hormon sekresyonu ve klirensinde azalma Reseptör sayılarında azalma	Diabetes mellitus Menopoz Hipotiroidi
Kemik ve eklemler	Kemik kütle kaybı Kıkırdak dokuda dejenerasyon	Boy kısalığı, Postür değişikliği Artrit	Ağrı İmmobilizasyon Fraktür riski
Böbrekler	Nefron kaybı Arterial skleroz	Glomeruler filtrasyon hızında azalma	İlaç toksisitesi, volüm yüklenmesi, dehidratasyon
Akciğerler	Alveol yapılarının bozulması, fonksiyon kaybı	Akciğer rezervinde azalma	Hipoksi ve hiperkapniye cevabın azalması
Cilt	Yağ azalması Kollagen kaybı	Ciltte kırılgılık, yağ yastıkçıklarında azalma	Hipotermi

Tablo 3- perimenopoza bağlı değişiklikler(14)

ORGAN VEYA SİSTEM	OLASI SEMPTOMLAR
VULVA	Atrofi,distrofi,pruritus vulva
VAGİNA	Atrofik ve enfeksiyöz vaginit,disparoni, hafif kanlı akıntılar
MESANE VE URETRA	Sistouretrit,ektropion,pollaküri,stres/urge inkontinans
UTERUS VE PELVİS TABANI	Uterovaginal prolapsus
DERİ VE MUKOZALAR	Atrofi,kuruluk ve kaşıntı,kolay travmatize olma, ağız kuruluğu, esneklik kaybı, saçlarda kuruluk ve dökülme, yüz de kılınma
VOKAL KORD	Ses karakterinde değişme ve kalınlaşma
KARDİYOVASKÜLER SİSTEM	Atheroskleroz,koroner kalp hastalığı riskinde artış
KEMİK METABOLİZMASI	Osteoporoz ve buna bağlı kırıklar
MEME	Meme çapında küçülme , Memede gevşeme ve sarkma,
NÖROENDOKRİN	sıcak basması, psikolojik semptomlar,uyku düzensizlikler

Bu bölümde perimenapozal dönemdeki fizyolojik değişiklikler ve sonuçları ele alınacaktır.

Menopoza bağlı değişimlere ait belirtiler şunlardır:

- 1) Anovulasyon ve fertilitede azalma, menstrüel kanama karakterinin bozulması,aralıklarının düzensizleşmesi.
 - 2) Vazomotor semptomların görülmesi;sıcak basması, terleme, sıkıntı hissi
 - 3) Psikolojik semptomların görülmesi; anksiyete, gerginlik, depresyon, iritabilite.
- Menopozal sendrom; iritabilite, baş ağrısı,uykusuzluk,kas ve eklem ağrıları, kol ve bacaklarda karıncalanma hissi, libido değişimleri.
- 4)Atrofik değişimler;vulva, introitus ve vagende atrofilere bağlı kaşıntı,disparoni gibi şikayetler, alt üriner sistem atrofisi ve buna bağlı olarak ortaya çıkan sık idrara çıkma hissi,idrara inkontinansı, aseptik uretrit ve sistit.
 - 5)Uzun süreli östrojen eksikliğine bağlı olarak geç dönemlerde ortaya çıkan ve hayatı tehdit edebilen kalıcı sistem değişiklikleri; kardiyovasküler sisteme ve kemik dokusuna ait değişiklikler.

Fertilitede azalma

Pekçok gelişmiş ülkede kadınların çocuk doğurma yaşı giderek artmaktadır. Anne olma yaşının artması ilerleyen yaşlarda ortaya çıkan bazı problemleri de beraberinde getirir. Menapozdan 10-15 yıl önce, 35-38 yaşlarından itibaren kadınlarda fertilitede azalma başlar. Ayrıca ilerleyen yaş ile birlikte düşük insidansı, kromozomal anomaliler ve gebelik komplikasyonlarında da artış gözlenir.

Bu süre içinde ovulasyon düzeni bozulduğu ve sıklığı giderek azaldığı için fertilité doğal olarak düşer.

Overden salınan İnhibin A ve İnhibin B'nin azalması sonuçta follikül stimulan hormon (FSH) artışı overyan folliküllerde kantitatif ve kalitatif azalmanın göstergesidir. Menstruel değişiklikler olmaksızın da oosit kalitesinde azalma ve yaşla birlikte görülen uterusla ilgili değişiklikler fertilitenin azalmasında etkili faktörlerdir.

Fertilitenin tayininde overyan rezervin belirlenmesi çok önemlidir. Overyan rezervin tesbiti için siklusun 3. günü bakılan FSH bilgi verir. FSH'nin 30 mIU/mL'den yüksek olması ve hipoöstrojenemi belirtilerinin varlığı over rezervinin azaldığını tesbit etmemizi sağlar.Bu şekilde over rezervi tayin edilirken sikluslar arası değişikliklerin olabileceği de unutulmamalıdır.

Menstruel siklus düzensizlikleri

Perimenopozdaki kadınların %90'ında mensturasyon düzensizlikleri ve premenstruel sendromun şiddetlenmesi gözlenir (9). Menopozda görülen semptom ve şikayetlerin başlıca nedenleri overlerin yaşlanması ve yaşamın ilk yıllarından itibaren başlayan ve menopoz dönemine kadar devam eden folliküler atreziye bağlı olarak overlerin fonksiyonel özelliklerini kaybetmesidir. Bu durum follikül kaynaklı İnibin'in azalmasına ve İnhibin baskısı üzerinden kalkan FSH'nin daha yüksek oranlarda salgılanmasına yol açar.

Östrojen düzeyleri azalırken LH düzeyleri normal seviyelerdedir. Gonadotropinlere dirençli folliküller, aşırı salgılanan FSH'a cevaben hızla büyürler ve folliküler faz kısalmır. Folliküllerin iyice azalması ve İnhibin'in en az düzeye inmesiyle LH da yükselmeye başlar (14-16). Hipomenore, hipermenore, anovulasyon ve fertilitide azalma, mens aralıklarının düzensizleşmesi gibi değişiklikler görülür. Siklusla ilgili düzensizlikler ,leke tarzı kanamalar yada abondan kanamalar perimenopozal kadının yaşam kalitesini de olumsuz etkiler (17). Perimenopozal dönemdeki kanama problemlerini perimenopozaya bağlamadan önce mutlaka endometrial hiperplazi veya kanser, servikal kanser, myom, polip gibi patolojiler ekarte edilmeli.

Perimenopozal 500 hastalık bir grupta hastaların % 70 'nde oligomenore/hipomenore, %18'de hipermenore/ menometroraji, % 12 'nde ani amenore tarzı menstrual siklus değişiklikleri bildirilmiştir (2).

Vazomotor semptomlar

Sıcak basması veya hot flush olarak tanımlanan bulgular, perimenopozal dönemin karakteristik bulgularıdır. Menopozdaki kadınların yaklaşık %85'inde sıcak basmaları görülür. Fizyolojisi henüz tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte östrojen eksikliğinden kaynaklandığı bilinmektedir. Östrojen azaldıkça beyinde azalan katekolamin metabolizması sonucu dopamin azalır, epinefrin çoğalır. Bunların nörotransmitter etkileri sonucu mizaç, davranış ve motor faaliyetler etkilenir; prostoglandinler epinefrinlerle birlikte anksiyeteye yol açabilir (18). Hastaların % 85 'nde haftalar aylar içinde ortaya çıkarken % 15 'nde saatler içinde atak tekrarlar. Sıcak basmaları en çok baş, boyun ve göğüs bölgesinde görülür, ciltte kırmızılık, vücut ısısında artış ve ani terlemeyle karakterizedir. Birkaç saniye-dakika sürebilir ve beraberinde sıklıkla bulantı, baş dönmesi, baş ağrısı ve çarpıntı hissi bulunur. Belirtiler geceleri daha çok ortaya çıkar ve uyku durumunu etkiler; stres durumlarında daha sık, serin ortamlarda daha hafif ve kısa süreli olarak seyreder. Alkol, sigara, sıcak yiyecek ve içecekler atakları artırır (19,20).

Sıcak basmaları esnasında periferik vazodilatasyon meydana gelir, bu olay deride renk kızarıklığı ve ateş basması hissi şeklinde yansır. Bu esnada periferik vücut ısısı yaklaşık 0,3-0,5°C artış gösterir, ancak derin dokularda vazodilatasyon ve santral ısı artışı olmaz. Bununla birlikte sıcak basması geçince santral ısıda hafif bir düşme olur ve kişi bunu ürperme, üşüme şeklinde algılar. Massachusetts çalışmasında ateş basmasının insidansı perimenopozal dönemde %10, postmenopozal dönemde ise %50 oranında tesbit edilmiştir (21,22). Doğal menopozlularda %37-50, cerrahi menopozlularda %70-90 oranında görülmektedir (23).

Psikolojik semptomlar

Menopozal dönemde hormonal değişikliklerin ve bu döneme özgü psikosozal sorunların ruhsal belirtilere yol açabileceği öne sürülmüştür. Başlıca emosyonel belirtiler depresyon, irritabilite,

sık ve kolay ağlama, anksiyete, halsizlik, gerginlik, sinirlilik, uyku problemleri, iştah artışı, isteksizlik, baygınlık hissi, dispne, unutkanlık ve dikkat toplama güçlüğüdür. Bu belirtilere ek olarak bu dönemde karşılaşılan yaşlanma ve çocuk doğurma yeteneğinin kaybolması psikolojisinin yanısıra cinsel yönden kadınlık fonksiyonlarının azalması endişesi, evden çocukların ayrılması, eşe ait sağlık problemleri ve emeklilik gibi durumlar da değişik psikolojik semptomlar yaratmaktadır.

Uyku problemleri perimenopozda premenopozal dönemdeki kadınlardan 2 kat daha fazla görülür. 'Sleep disorder breathing syndrome' uykuda apne atakları ile seyreden bir tablodur ve perimenopozal dönemde premenopozal döneme göre daha sık görülür. Uykusuzluk geçici yada kronik olarak görülebilir, sıklığı haftada 3 den fazla ve 1 aydan uzun süreli ise kronik uykusuzluk olarak kabul edilir ve tedavisi gerekir. Sadece hormonal eksiklik değil kadınların yaşam kalitesinin bozulması, yaşlanma psikolojisi, yaşlanma ile beraber aile fertleri ve çocuklarla ilgili endişeler, sıcak basmaları, terleme ve çarpıntı gibi uyku kalitesini bozan faktörler de uyku problemlerine neden olmaktadır. Hormon replasman tedavisi alan kadınlarda bu semptomların gerilediği bildirilmiştir. Mood değişiklikleri perimenopozal dönemde % 10 oranda gözlenir. Mood değişikliği olan kadınların anamnezlerinde daha sağlıksız oldukları, psikosomatik şikayetlerin daha çok olduğu, premenstruel sendromun daha fazla görüldüğü rapor edilmiştir. Mood değişikliklerine zemin hazırlayan diğer faktörler tedavi edilmemiş vazomotor semptomlar, kronik hastalıklar, beslenme eksiklikleri, daha önceden varolan depresyon, hipotroidi, stresli yaşam tarzı sosyoekonomik faktörler olarak bildirilmiştir. Hormon replasman tedavisi alan kadınlarda bu semptomların gerilediği bildirilmiştir (24).

Menopozal sendrom: İritabilite, baş ağrısı, uykusuzluk, kas ve eklem ağrıları, kol ve bacaklarda karıncalanma hissi, libido değişimleri, iştah değişiklikleri, çarpıntı hissi görülür. Östrojen, uykuya geçişi kolaylaştıran ve uykunun REM (Rapid Eye Movement) fazını hem sayı hem de süre olarak arttıran bir hormondur. Bu yüzden postmenopozal kadınlarda uykuya geçiş süresi uzadığı gibi, uyku esnasında olması gereken REM fazı süresi de kısalmır, kadın kendini yorgun hissederek uyanır (14).

26 çalışmalı bir Cochrane review'de östrojenin depresif mood üzerine anlamlı oranda tedavi edici etkisi olduğu, progesteronun bu olumlu etkiyi azalttığı bildirilmiştir (25).

Depresyon karşımıza üç farklı tablo halinde çıkabilir:

1) depresif mood olarak görebiliriz genellikle geçicidir ve tedaviye ihtiyaç duymaz ve disfori olarak adlandırılır 2) semptom olarak depresyon; genellikle yaşamsal olaylar karşısında kısa süreli olarak gözlenir ve genellikle tedaviye ihtiyaç duymaz, distimi olarak adlandırılır 3) major depresyon klinik olarak ciddi bir tablodur ve tedaviye ihtiyaç duyar. perimenopozal dönemde hormonal dengesizlik ve pekçok faktör depresif tablonun gözlenme sıklığını artırabilir.

Perimenopozla birlikte kognitif değişiklikler de gözlenir. Östrojen, progesteron ve androjenler beyinde nörotransmitterler aracılığı ile dikkat ve hafıza gibi kognitif fonksiyonlara olumlu etki sağlarlar, perimenopozla birlikte östrojende azalma dikkat eksikliği ve hafıza ile ilgili fonksiyon kaybı ve zayıflamasına yol açar, cerrahi menopozlularda doğal menopozlulara göre daha hızlı ve şiddetli kognitif fonksiyon kaybı ve zayıflığı gözlenmiştir (26).

Estrojenin nöroprotektif etkisi de pekçok çalışma tarafından bildirilmiştir (27). Perimenopozal dönemde baş ağrısı ve migren ataklarının artışı gözlenir, bunun nedeni östrojen seviyesinde azalma ve artan serebral vazospazmdır. Kadınlarda migren ve tension type baş ağrısı ensik görülen baş ağrısı tipidir. Sigara, alkol, kafein, hızlı yemek yeme alışkanlığı yeterli sıvı almama, gürültü ve fazla ışık gibi çevresel faktörler, uyku düzensizlikleri, stres, anksiyete, progesteronlu HRT migren ataklarını ağırlaştırır. Çarpıntı, karın şişkinliği, konstipasyon diğer somatik semptomlardır.

Pelvik Organ Değişiklikleri:

-VULVA: Östrojen reseptörleri içeren, gelişimi esnasında ve reproduktif çağda östrojen etkisi altında bulunan vulvada atrofi gelişir, pubis kılları azalır, vulva derisi incelenerek parlak bir görünüm alır. Vulvada kaşıntı ile seyreden distrofiler, en sık görülen semptomlardır ve ileri evrelerde introitusta darlıklara neden olur. Cilt ve ciltaltı dokusunun incelmeyeine bağlı olarak labium minuslar hemen hemen kaybolur, labium majuslar ise küçülür. Vulvadaki atrofının klinik önemi, bu zeminden çıkması muhtemel olan ve ileri yaşlarda insidansı artan skuamöz hücreli kanserlerdir. Vulva distrofileriyle birlikte ilk muayene sırasında skuamöz hücreli karsinomun hastaların % 5'inde bulunabileceği veya 3-5 yıl içinde % 5'inde gelişebileceği unutulmamalıdır (14).

-VAJEN: Östrojen reseptörleri açısından zengin olan vagina çok katlı yassı epitelini bazal tabakadan superfisiyel tabakaya kadar geliştiren östrojenin azalmasıyla birlikte vagenin rugaları düzleşir, epitel katları parabolik olarak inceler, küçük peteşial kanamalar görülür. Postmenopozal kanamaların %15'inde neden, vagen travmalarıdır (28). Bağ dokusundaki zayıflama sonucu vajenin çok katlı yassı epitelini inceler, esnekliği kaybolur, daralır ve kısalır, epitelin glikojen depolama özelliği kaybolur ve buna bağlı olarak laktobasiller azalır, laktik asit sentezi yavaşlar, vagen florası değişir. Vajinada kuruluk, yanma hissi, dispareni, akıntı, kaşıntı, rijidite ve kanama gibi semptomları olan senil (atrofik) vajinit, floranın bozulmasına bağlı olarak enfeksiyöz vaginitler gelişir.

-SERVİKS: Endoservikal glandlarda atrofi sonucu mukus miktarı ve viskozite azalır, serviksin çapı ve uzunluğu azalır, serviks atrofiye uğrar. Transformasyon zonu servikal kanalın içine doğru girer ve dışarıdan bakıldığında görülmez. Bu durum, serviks kanserinin en sık görüldüğü transformasyon zonunun kolposkopik olarak incelenmesinde zorluk yaratabilir. Ayrıca epitelin glikojen depolama özelliği de azaldığından,

şüpheli lezyonları tanımak için yapılan Schiller testinde zemin, reproduktif döneme göre daha az iyot tutar.

-UTERUS: Büyük oranda östrojen reseptörü bulunduran myometrium ve endometrium tabakalarından dolayı uterus, menopozda östrojen eksikliğinden en çok etkilenen organlardandır. Uterusun toplam ağırlığı 100 gramdan 50-60 grama kadar düşer, endometrium ve myometrium atrofiye uğrar. Endometriumda gelişen atrofik değişiklikler bazen kanamalara yol açar, ancak, endometrium kanseri atrofik zeminden de gelişebileceği için, her postmenopozal kanamanın ayırıcı tanısı mutlaka yapılmalıdır. Endometrium damarlarında sklerotik değişiklikler meydana gelir, kan akımı azalır ve enfeksiyon riski artar.

-TUBA UTERİNA: Tubalar da östrojen reseptörleri içerdiklerinden postmenopozal dönemde atrofiye uğrarlar, uzunlukları ve çapları azalır, sekresyon ve hareket yetenekleri bozulur.

-PELVİS TABANI: Östrojen reseptörlerinden zengin olan pelvis tabanındaki yapılar, postmenopozal dönemde tonus ve esnekliklerini kaybederler ve pelvis organlarını yerlerinde tutma özellikleri zayıflar. Böylece pelvis statığı bozulur, sistosel, rektosel, enterosel, uterus prolapsusu ortaya çıkar.

-ALT ÜRİNER SİSTEM: Embriyolojik kökenlerinin aynı olması nedeniyle alt üriner sistem de, genital organlar gibi, klimakterik değişikliklerden en çok etkilenen yapılarıdır. Yoğun östrojen reseptörü içeren mesane ve üretra gibi alt üriner sisteme ait mukozalarda atrofi sonucu vasküler yapı ve bağ dokusu zayıflar ve sonuçta üretral sendrom (idrar sıklığı, disüri, hematüri, inkontinans, kesik kesik idrar yapma ve noktüri ile karakterizedir, idrar kültürü negatiftir), stres inkontinans, urge inkontinans ve daha ileride atrofik daralmalara bağlı idrar yapma güçlükleri ortaya çıkar. Östrojen kaybıyla birlikte yaşa bağlı doku esnekliğinin azalması sonucu uterusun aşağı sarkması, sistosel ve rektosel insidansını artırır. USA'de 50-64 yaş grubu kadınlarda inkontinans %10-30 olarak bildirilirken aynı yaş grubu erkeklerde bu oran %1.5-5 olarak bildirilmiştir. Yaşla birlikte östrojen eksikliği, pelvik kas ,nöronal yapı ve ligamanlardaki doğal yalanma, obesite, sigara, alkol ve kafein gibi mesane iritanları, enfeksiyon ajanları, geçirilmiş travmatik doğum anamnezi gibi multiple faktörler perimenopozal üriner semptomlardan sorumludur

Östrojen eksikliği sonunda mukozal atrofi ve üretrada kısılma, vajinal atrofi ve asidite kaybı sonunda enfeksiyona yatkınlık gibi faktörler sık üriner enfeksiyona yol açar.

Tekrarlayıcı idrar yolları enfeksiyonları, postmenopozal östrojen uygulamasıyla etkili biçimde tedavi edilir. Gerçek stres inkontinansın östrojen uygulamasıyla tedavi edilemeyeceği söylene de, östrojen tedavisinin üretral mukoza üzerine direkt etkisiyle hastaların %50'den fazlasında iyileşme sağlanacağını bildiren araştırmalar vardır (29).

Urge inkontinans,yaşlı kadınlarda östrojen eksikliğine bağlı istem dışı idrar kaçırma nedenleri arasında %70 oranında görülür. Detrüsör kas fonksiyon bozukluğu nedeniyle hasta, tuvalete yetişmeden idrar kaçırdığını ifade eder.

Gerçek stres inkontinans, organik bir bozukluk olmaksızın mesane içi basıncı ile uretra kapanma basıncı arasındaki denge bozukluğu ve uretrovezikal açının bozulması sonucu,öksürme, aksırma, gülme, ıkmıma gibi karın içi basıncın arttığı durumlarda idrar kaçırma olayıdır. Menopozdan sonra uretra kapanma basıncında meydana gelen yaklaşık %30'luk azalmayla birlikte bağ dokusu ve pelvis tabanındaki zayıflamaya bağlı olarak ortaya çıkar ve en sık görülen şikayetlerdendir .

Ekstrapelvik Organ ve Sistem Değişiklikleri:

-MEMEYE AİT DEĞİŞİKLİKLER:Meme gelişmesi ve fonksiyonları için gerekli olan hormonlar östrojen, progesteron ve prolaktindir. Postmenopozal dönemde östrojen ve progesteron sekresyonu azaldığından memenin duktal ve glandüler yapılarında ilerleyici atrofik gelişmeler olur, meme boyutları küçülür ve esnekliği kaybolur, parankim yağ dokusuyla dolar, meme başı düzleşir. Mastalji, meme başı akıntısı ve memede kitle en sık rastlanan problemlerdir. Menopozdaki mastalji non-siklidir, menstruasyonla bağlantılı değildir, kronik ve tek taraflı olup memenin orta kadranslarında ve periareolar bölgededir,daha çok yanma şeklindedir. Meme başı akıntısı kitleyle birlikte olabilir; eğer kitle varsa, kanser olup olmadığı araştırılmalıdır. Solid kitle mevcutsa veya kitle olmadığı halde mammografide meme kanseri belirtileri varsa biopsi yapılmalıdır .

-CİLDE AİT DEĞİŞİKLİKLER:Cilt, büyük oranda östrojen reseptörü içeren ve dış etkenlere en fazla maruz kalan dokudur, dolayısıyla postmenopozal dönemde östrojenin de azalmasıyla birlikte ciltte menopozun ilk 5 yılı içinde cilt kollajeninde % 30 oranında azalma gözlenir. Epidermis, menopozdan sonra incelmeye başlar ve buna bağlı olarak ciltaltı kapiller damarları belirginleşerek gözle görünür hale gelir. Ciltaltı yağ dokusu ve kollagen azalır, cildin elastikliği kaybolur, yağ ve ter bezlerinin fonksiyonlarının yavaşlamasına bağlı olarak kuruluk ve kaşıntı görülür, frajil hale gelen cilt kolay travmatize olur ve yara iyileşme süreci uzar, saçlar kurudur ve kolay kırılır, androjen/östrojen oranının artmasıyla yüz, çene ve dudaklarda kıllanmalar olur. Ciltte pigmentasyon artışı gözlenir, kaşıntı mevcuttur.

Dış problemleri, bukkal epitel atrofileri, ağızda kötü tat hissi, bukkal mukozada inflamatuvar yanıt artışı, sensitivite artışı ve gingivitis de östrojen eksikliğine bağlı gözlenen diğer problemlerdir (30,31).

Menstruel siklus ve perimenopozal değişimlerin etlikediği bir diğer organ da gözdür. Kornea, lens ve konjunktiva perimenopozal değişikliklerden çok etkilenir. Işığa karşı sensitivite artışı, gözlerde kızarıklık, yanma, batma, yabancı

cisim hissi, katarakt insidansında artış gözlenir. Yapılan çalışmalarda HRT alanlarda katarakt oluşumuna karşı koruyucu etkinlik gösterilmiştir.

-KİLO ARTIŞI: Perimenopozal dönemde sık rastlanan bir başka şikayet ise kilo artışıdır. Perimenopozal dönemde kadın metabolizmasının yavaşlaması, yeme ve egzersiz alışkanlıklarının değişmesi, kalori ihtiyacının değişmesi, hormonal, nöropeptit maddeler ve genetik pekçok faktör bundan sorumludur (32). Menopoz ve menopozda hormon replasman redavisi (HRT) kullanımının kilo artışı ile ilişkisini araştıran pekçok çalışma olmasına rağmen, menopozun ve ERT veya HRT'nin kilo artırıcı etkisi kanıtlanamamıştır (33).

-CİNSEL FONKSİYONLARA AİT DEĞİŞİKLİKLER: Östrojen eksikliği nedeni ile vasküler, kaslar, nöronal ve mukozal yapılarıdaki anatomik değişiklikler yanı sıra testosteron seviyesindeki azalmaya bağlı libido azalması , yaşlanma psikolojisi, sosyokültürel endişeler, psikolojik olarak kendini yaşlı hissetme, menpoza girmek üzere olan kadında kendi vücudunu beğenmemenin getirdiği psikik faktörler, geçirilmiş ameliyatlara (histerektomi, mastektomi gibi organ kayıplarının etkisi), eş ve çocuklara ait endişeler, uyku bozuklukları ve sonunda gelen yorgunluk ve iritabilite, vazomotor semptomlar, inkontinans, eşe ait psikolojik ve anatomik disfonksiyonlar (ereksiyon problemleri gibi) kronik hastalık nedeni ile alınan bazı ilaçlar (bazı antidepresanlar ve antihipertansifler) gibi problemler seksüel fonksiyonları olumsuz etkilemektedir (34,27). Histerektomi-ooforektomili hastalarda % 40-50 oranında testosteron azalması gözlenirken, ooforektomisiz histerektomilerde de 3 yıl içinde vakaların % 40 'nda gelişen over atrofisi ile androjen seviyesinde azalma ve libido kaybı ve sonunda cinsel disfonksiyon gözlenebilir (2).

-KEMİK DOKUSUNA AİT DEĞİŞİKLİKLER: İnsanlarda yaklaşık 30-35 yaşlarında tamamlanan azami kemik kütlesi, daha sonra ırksal (beyaz ırktan olma) ve coğrafi özellikler, kötü beslenme, inaktivasyon,uzun süreli immobilizasyon, endokrin ve metabolik hastalıklar (hipotiroidi, hipertiroidi, Cushing hastalığı,malabsorbsiyon, kronik böbrek yetmezliği, kronik hepatik yetmezlik, romatoid artrit, hiperkalsiüri, renal tubuler asidoz, konnektif doku hastalığı vb.), erken menopoz, steroid ve heparin gibi ilaçların kullanımı, sigara ve alkol kullanımı gibi birçok genetik ve çevresel faktöre bağlı olarak, değişen hızlarda azalmaya başlar. Belirli bir eşik düzeyine inildiğinde ise osteoporoz veya kırık riskine girer. Azami kütlenin seviyesi ile bu kütlenin kayıp hızı, o kişideki kemik yapısının sağlamlığını ve osteoporoz girme riskini belirleyen iki önemli faktördür (Tablo 5).

Yaş arttıkça osteoporoz sıklığı da atmaktadır,50-59 yaş grubunda %4 görülürken, 80 yaş üzerinde %50 oranında gözlenir.Kalça ve vertebra kırıklarının %90'dan fazlası 65-84 yaş grubu kadınlarda görülmektedir.Yıllık kemik kitle kaybı premenopozda %0.5 iken perimenopozal dönemde östrojen bağımlı olarak % 5-7 olmaktadır (2).

Osteoporoz, dünyada en çok görülen hastalıktır ve iki tiptir. Primer osteoporoz yaşla ve hormonal denge ile ilgilidir: Tip 1 osteoporoz, ani östrojen azalmasına bağlı olarak ortaya çıkar ve özellikle trabeküler kemik yapısında görülür. Tip 2 osteoporoz ise 65 yaşın üstündeki kadın ve erkeklerde doğrudan yaşlılığa bağlı olarak trabeküler ve kortikal kemiklerde yavaş ve ilerleyici kemik kitle kaybı şeklinde ortaya çıkar ve senil osteoporoz olarak adlandırılır. Bir de bazı hastalıklara ve ilaç kullanımına sekonder gelişen osteoporoz mevcuttur.

Postmenopozal dönemde kas kuvvetinde kalıcı azalmalar olur ve bu azalmalar boy, ağırlık ve fiziksel aktivitelerle etkilenir. Postmenopozal dönemin en önemli sağlık problemlerinden biri olan osteoporoz, uzun süre asemptomatik seyrettiğinden, klinik bulgu verdiğinde çok ilerlemiş olur. Osteoporozun hem doğal hem de cerrahi menopoza eşlik ettiği açıkça gösterilmiştir (35).

Postmenopozal osteoporoz, Tip 1 osteoporozdur ve menopozu takiben ilk 3-5 yıllık dönemde hızlı bir kemik kaybından sonra 15-20 yıl içinde gelişerek yerleşir ve daha sonra senil osteoporoz şeklinde devam eder. İlk etkilenen ve östrojen değişimlerine en hassas olan kemik türü trabeküler kemikler olduğu için, ilk kayıp ve spontan fraktürler, büyük oranda trabeküler yapı içeren vertebralarda ortaya çıkar. İlk kırıklar genelde torakolomber vertebralarda (T12-L3) spontan çökme kırığı şeklinde görülür. Her bir vertebra çökme kırığı, yaklaşık 1 cm boy kısalığına neden olur. ayrıca vertebral kolon aksı bozulur ve dorsal kifoz yerleşir. Toraks deformasyonu gelişirse fonksiyonel solunum bozuklukları oluşur. Altmışlı yaşlarda ön kol kırıkları (colles kırıkları), daha ileri yaşlarda ise proksimal femur kırıkları ön plana çıkar. Proksimal femur kırıklarının morbidite ve mortalitesi yüksektir.

Tablo 5. Osteoporoz risk faktörleri

Female
Erken yaşda menopoza
Ailede osteoporoz anamnezi
Beyaz ve Asya ırkı
İnce kemik yapı
Nulliparite
Hyperthyroidi
Yaşam tarzı
1. Egzersiz azlığı
2. Sigara
3. Aşırı alkol kullanımı
4. Güneş maruziyetinin az olması
Diet
1. Yağdan zengin diet
2. Yetersiz kalsiyum ve D vit alımı
3. Aşırı kafein alımı

-KARDİOVASKÜLER SİSTEME AİT DEĞİŞİKLİKLER: Kardiyovasküler hastalıklar birçok ülkede hem erkekler hem de kadınlar arasında en sık ölüm nedenidir. Birçok kardiyovasküler hastalık, major damarlardaki aterosklerozdan kaynaklanır. Her iki cinsiyet için de sigara kullanımı, hipertansiyon, soygeçmiş, kolesterol düzeyleri, diyabet ve obezite belli başlı risk faktörleridir. Farklı olarak kadınlarda psikososyal stres de kardiyovasküler hastalık gelişiminde önemli rol oynar. Stres, normal siklusdaki östrojeni azaltarak etkilerken sigara, HDL kolesterolde düşme ve trombosit agregasyonunda artmaya yol açarak etkili olur. Diyabet östrojenin kardiyoprotektif etkisini azaltırken hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi ve diastolik disfonksiyon yaparak kardiyovasküler riski artırır. Yüksek total kolesterol ve LDL kolesterolün koroner kalp hastalığına yol açtığı konusunda genel görüş birliği vardır. Trigliseridlerin rolü ise tartışmalıdır (36,37).

Reproduktif dönemdeki kadınlar kardiyovasküler hastalıklara karşı korunmaktadır ve koroner kalp hastalığının morbidite ve mortalite riski, aynı yaş grubundaki erkeklerden daha azdır. Postmenopozal dönemdeki kadınlarda ise bu oran belirgin derecede artmaktadır. Bu korunmanın mekanizması oldukça karmaşıktır ancak en önemli nedenlerden bir tanesi, östrojen etkisiyle sağlanan yüksek HDL değerleridir. Total kolesterol ve LDL menopozdan önce daha düşük seviyelerdeyken postmenopozal dönemde hızla artmaya başlarlar.

Kadınlarda ovaryen fonksiyonun kaybı, vücutta bazı metabolik değişiklikler oluşturur. Bunlar; lipid ve lipoprotein metabolizmasındaki değişiklikler, glikoz ve insülin metabolizmasındaki değişiklikler, vücut yağ dağılımındaki değişiklikler, koagülasyon ve fibrinolizis mekanizmasındaki değişiklikler ve vasküler yapıdaki değişikliklerdir (38).

Menopozda en önemli değişiklikler lipid ve lipoprotein metabolizmasında görülür. 20-50 yaşındaki kadınlar düşük plazma LDL, VLDL ve özellikle yüksek plazma HDL seviyeleri ile iyi bir lipid profiline sahiptirler. Menopozla birlikte total kolesterol, trigliserid ve LDL düzeyleri artar, HDL düzeyleri ise minimal de olsa azalır. HDL düzeyindeki azalma, LDL ve kolesterol düzeyindeki yükselmeye göre daha fazla kardiyovasküler hastalık riski oluşturur (39). (Tablo 6).

Fibrinojen ve Faktör VII düzeylerinde artış, koroner kalp hastalığı riskini artırır. Premenopozal kadınlarda fibrinojen ve Faktör VII düzeyleri düşüken postmenopozal dönemde seviyeleri artar ve bu değişimler aterosklerotik plak oluşumunu hızlandırır. Menopozla birlikte pankreas insülin sekresyonunda ve insülin klirensinde bir azalma oluşur, insülin rezistansı ve hiperinsülinemi gözlenir. Hiperinsülinemi direkt olarak aterogenezi uyarak koroner kalp hastalığına yol açan bir faktördür (38).

Menopozdan sonra damar endotelinden salgılanan ve damar düz kasında vazokonstriksiyon yapan endotelin-1 sentezi artar,

endotel kaynaklı gevçetici faktör azalır. Sonuçta postmenopozal dönemde damar direncinde artış izlenir. Östrojenin kalp kası üzerindeki direkt inotrop etkisi de menopozla birlikte azaldığından, myokard kontraktilitesi yavaşlar, atım hacmi düşer ve sol ventrikül hipertrofisi gelişir (39).

Literatürde azalan östrojen seviyelerinin ventriküler repolarizasyon hızını yavaşlattığı ve aritmilere yol açtığı gösterilmiştir, hastaların çarpıntı semptomları araştırıldığında aritmiler saptanabilir.

-SOLUNUM SİSTEMİ:İlerleyen yaşla birlikte pulmoner rezerv azalır, fonksiyonel rezidüel kapasite artarken vital kapasite, FCV ve FEV₁ azalır. Amfizem gelişimi daha sık görülürken trakeada öksürük refleksi, larengeal refleks ve mukus miktarındaki lokal değişikliklerle pnömoniye yatkınlık artar .

-GASTROİNTESTİNAL SİSTEM:Sindirim bozuklukları sıkça görülmeye başlanır. İntestinal mukozada atrofi, gastrik sekresyonda artış olur. Safra taşı, kanser ve divertiküloz insidansında yükselme vardır .

Tablo 6- Postmenopozal dönemde lipid profili değişiklikleri

ADI	DEĞİŞİM
HDL KOLESTEROL	Azalır
LDL KOLESTEROL	Artar
TOTAL KOLESTEROL	Artar
TRİGLİSERİD	Artar

Perimenopozal geçiş döneminin takibi

North American Menopause Society' nin görüşü perimenopozal geçiş dönemi ve bu dönemin takibi bayanların fiziksel ve psikolojik olarak taramalarının yapılması ve yaşam tarzlarının değiştirilmesi ile optimal sağlık şartlarının sağlanması sayesinde pekçok kronik hastalık insidansının azaltılması açısından önem arz etmektedir (Tablo 7) (40,41,42).

Perimenopozal dönemde hem semptomlara yönelik hem de kontraseptif amaçlı düşük doz oral kontraseptif kullanımı pekçok çalışma tarafından desteklenmiştir (9,43,44). (Tablo 8). 35 yaş üzerinde sigara kullanan, derin ven trombozu anamnezi olan, kardiyak risk grubunda olan ,tanı konmamış uterus kanaması olan hormone bağımlı neoplazisi olanlar için oral kontraseptif kullanımı kontrendikedir (45).

Tablo 7. Perimenopozal dönemde tarama programı

Meme Kanseri	20 yaş ve üzeri bütün kadınlarda kendi kendine aylık meme muayenesi
	Rutin meme muayenesi 1. 20-39 yaş 3 yıl ara ile 1. 40 yaş üzeri yıllık muayene
	Mammografi 1. 40 yaş üzeri yıllık
Kolon Kanseri	50 yaş ve üzeri 1. 5 yıl ara ile gaitada gizli kan veya 2. Kolonoskopi 10 yıl ara ile veya 3. 5-10 yılda bir ba ile kolon grafisi 4. her tarama muayenesinde rectal tuşe
Servikal Kanseri	18 yaş üzeri ve seksüel aktif kadınlarda yıllık PAP smear
	3 kez ardarda normal sonuç sonrası smear sıklığı na klinik duruma göre karar verilir
Kalp hastalığı	Yıllık takibi
	45 yaşından sonar 5 yıl ara ile lipid profil
Troid fonksiyonu	35 yaş üzerinde 5 yıl ara ile troid fonksiyonu
Diabetes	45 yaş üzerinde 3 yıl ara ile kan şekeri takibi

Perimenopozal dönemde farmakolojik tedavilerin yanısıra bayanların kendileri bazı semptomlarını hafifletebilirler. Disparoni ve vajinal kuruluğu önlemek için vajinal kuruluğu önleyici lubrikanlar kullanılabilir, vasomotor semptomları artıran kafein, sıcak ortam, stress gibi faktörlerden kaçınılabilirler, yine vasomotor semptomlar için günde 400-1200 IU E vitamini kullanılabilirler, baş ağrısı özellikle migreni agreve eden faktörlerden uzak durabilirler, inkontinens gibi pelvic kas zayıflığına bağlı semptomlar için Kegel egzersizi gibi egzersizleri uygulayabilirler. Fiziksel ve psikolojik pekçok semptomu azaltmak için yaşam tarzını değiştirmek, egzersiz yapmak, beslenme ve diete dikkat etmek, sigara ve kafein gibi agreve eden faktörlerden mümkün olduğunca uzaklaşmak bireysel olarak yapılabilecek ve faydası kanıtlanmış tedavi edici faktörlerdir (46). Yağ oranı düşük, lifli, meyve ve sebzeden zengin diet ateroskleroz hipertansiyon, diabetes mellitus ve bazı kanserler riski azaltır, kilo artışı önler (47). Yeterli kalsiyum alımı kemik dansitesinin idame ettirilmesi açısından önemlidir, The National Osteoporosis Foundation tarafından önerilen günlük kalsiyum ihtiyacı 1200 mg/gün elementer kalsiyumdur. Kalsiyum emilimi için yeterince D vitamini de diete alınmalı, diete alınamıyorsa 400-800 IU/ gün D vit alınmalı (48). Haftada 3 kez yapılan orta derece aerobik egzersizleri hem kilo artışı önlemede, hem vasomotor semptomları hafifletmede, hem de koroner kalp hastalıkları riskini azaltmada etkilidir (49).

Tablo 8. Perimenopozal dönemde düşük doz oral kontraseptif kullanımı

Kontrasepsiyon
Siklus kontrolü 1. irregular kanamaları azaltır 2. kan kaybını azaltır 3. pelvic ağrıyı azaltır 4. premenstrual sendromu azaltır
Perimenopozal semptomlar geriler
Endometrial hiperplaziyi önler
Over ve endometrium kanser riskini azaltır
Kemik dansitesinin devamını sağlar
PID riskini azaltır
Benign meme hastalığı insidansını azaltır

KAYNAKLAR

- 1- Burger HG: The menopausal transition, Baill Clin Obstet Gynaecol. 10:347-359, 1996
- 2- North American Menopause Society. The Menopause Guidebook. Available at: www.menopause.org/consedu/guidebook.html. Accessed September 5, 2000.
- 3- Cutler WB, Garcia CR. The Medical Management of Menopause and Premenopause: Their Endocrinologic Basis. Philadelphia, Pa: JB Lippincott; 1984.
- 4- Treloar AE. Menstrual cyclicity and the premenopause. Maturitas. 1981;3:249-64
- 5- Van Noord PAH, Dubas JS, Dorland M, et al. Age of natural menopause in a population-based screening cohort: the role of menarche, fecundity, and lifestyle factors. Fertil Steril. 1997;68:95-102.
- 6- Hard WW: Menopoz. Novak Jinekoloji, Ed Berde JS, Çeviri Ed Erk A, Sayfa: 981-1008, Nobel Tıp Kitabevleri, Ankara. 1998
- 7- Coulam CB, Anderson SC, Annegan JF: Incidence of premature ovarian failure. Obstet Gynaecol, 67:604-609, 1989
- 8- Özet Temel ve Klinik Bilimler, Ed Saraçoğlu ÖF, Güneş Kitabevi Yayınları, Cilt 2, S:456 Ankara, 1996
- 9- Sulak PJ. The perimenopause: a critical time in a woman's life. Int J Fertil Menopausal Stud. 1996;41(2):85-9.
- 10- Nachtigall LE. The symptoms of perimenopause. Clin Obstet Gynecol. 1998;41:921-7.
- 11- Overton C, Katz M. Helping women through the perimenopause. The Practitioner. 1999;243:502-9.
- 12- Utian WH: Menopause in modern perspective. Appleton-Century crofts New York, 1980
- 13- Roberts D, Van Amelsworth T, Murphy D: Hormone Replacement Therapy and Brain. The management of Menopause. Ed. Studd J, The Millenium Review 2000, p. 103-114, London, The Panthenon Publishing Group, 2000
- 14- Ertüngealp E, Seyisoğlu H: Klimakterium ve Menopoz. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Güneş Kitabevi, 22:1319-1351, Ankara. 1996
- 15- Ertüngealp E, Seyisoğlu H.: Menopoz ve Osteoporoz, Ulusal Menopoz ve Osteoporoz Derneği Yayını, İstanbul, 2000
- 16- Berek JS, Adashi EY, Hillard PA: Novak Jinekoloji, Çev Ed Erk A, Sayfa: 981-1011, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 1998
- 17- Li S, Lanuza D, Gulanick M, et al. Perimenopause: the transition into menopause. Health Care Women Int. 1996;17(4):293-306.
- 18- Cook MJ. Perimenopause: an opportunity for health promotion. J Obstet Gynecol Neonatal Nurse. 1993;22(3):223-8.
- 19- LeBoeuf FJ, Carter SG. Discomforts of the perimenopause. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs. 1996;25(2):173-80.
- 20- Kronenberg F. Hot flashes: epidemiology and physiology. Ann NY Acad Sci. 1990;592:52
- 21- Mc Kinlay SM, Bigano NL, Mc Kinlay JB: Smoking and age at menopause. Ann Intern Med. 103:350, 1985
- 22- Kronenberg F, Bernard RM: Modulation of menopausal hot flushes by ambient temperature. J Therm Biol 17:43, 1992
- 23- Haffner SM, Stern MP, Hasuda HP: The role of behavioral variables and fat patterning in explaining ethnic differences in serum lipids and lipoproteins. American J Epidemiol 123:830-839; 1986
- 24- Kirtly Parker Jones, Menopause: new management options, Clin Obstet Gyn, 43, (1), 2000
- 25- The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-973496. In: The Cochrane Library, Issue 1, 2000. Oxford: Update Software
- 26- Nappi RE, Memory functioning at menopause: Gynecol Obstet Invest, 47:29-36, 1999

- 27-Female sexual dysfunction a reality during the climacteric Source: XVII FIGO World Congress: Santiago, Chile; 2-7 November 2003
- 28-Hammond CB:Climacterium.In Scott JR,Di Saia PJ, Hammond CB, Spellacy WN (eds) Danforth's Obstet and Gynaecol. 7th Ed.Lippincott Company, Philadelphia,Ch:48:905-926,1994
- 29-Bhatia NN,Bergman A,Karram MM: Effects of estrogen on urethral function in women with urinary incontinence. Obstet Gynaecol. 160:176;1989
- 30-Lichtman R. Perimenopausal hormone replacement therapy. J Nurse Midwifery. 1991;36(1):30-43.
- 31-Harper DC. Perimenopause and Aging. In: Lichtman R, Papera S, eds. Gynecology Well-Woman Care. Norwalk,Conn: Prentice Hall; 1990.
- 32-Milewicz A, Bidzinska B, Sidorowicz A. Perimenopausal obesity. Gynecol Endocrinol. 1996;10:285-91.
- 33-Norman RJ, Flight IHK, Rees MCP, Oestrogen and progestogen hormone replacement therapy for peri-menopausal and post-menopausal women: weight and body fat distribution , *The Cochrane Library*, Issue 2, 2003. Oxford: Update Software.)
- 34-Jodi Godfrey Meisler, M.S., R.D. Toward Optimal Health: The Experts Provide a Current Perspective on Perimenopause ,J Womens Health 12(7):609-615, 2003. © 2003 Mary Ann Liebert,
- 35-Speroff L:Menopause and Postmenopausal Hormone Therapy.In Gloss RH,Case NG,Speroff L(eds).Clin Gynaecol Endocrinology and Infertility.5th Ed.Williams &Wilkins, Baltimore,1996,Ch:18:583-650
- 36-Beale MC,Collins P: The menopause and cardiovascular system. Baill Clin Obstet Gynaecol. 10:483-513;1996
- 37-Krauss RM: Lipids and lipoproteins and effects of hormone replacement. Treatment of the postmenopausal women.1stEd. Lobo RA (ed).Raven Press, New York, 235-242;1994
- 38-Stevenson JC: Metabolic effects of the menopause and estrogen replacement. Baill Clin Obstet Gynaecol 10:449-467;1996
- 39-Stevenson JC,Crook D,Godsland IF: Influence of age and menopause on serum lipids and lipoproteins in healthy women. Atherosclerosis 98:83-90; 1993
- 40-Wenger NK. Postmenopausal hormone use for cardioprotection: what we know and what we must learn. Curr OpinCardiol. 1999;14:292-7.
- 41.-American College of Obstetrics and Gynecology. Health Maintenance for Perimenopausal Women. ACOG TechnicalBulletin #210. Washington, DC: ACOG; 1995.
- 42-Santoro N, Brown JR, Adel T, Skurnick JH. Characterization of reproductive hormonal dynamics in the perimenopause. J Clin Endocrinol Metab. 1996;81:1495-501.
- 43-Shaaban MM. The perimenopause and contraception. Maturitas. 1996;23(2):181-92.
- 44-Van Winter JT, Bernard ME. Oral contraceptive use during the perimenopausal years. Am Fam Physician.1998;58:1373-7,1381-2.
- 45-Physician's Desk Reference, 54th Ed. Montvale, NJ: Medical Economics Co; 2000.
- 46-Thacker HL, Booher DL. Management of perimenopause: focus on alternative therapies. Cleve Clin J Med.1999;66(4):213-8.
- 47-American College of Obstetrics and Gynecology. Health Maintenance for Perimenopausal Women. ACOG TechnicalBulletin #210. Washington, DC: ACOG; 1995.
- 48-National Osteoporosis Foundation. Osteoporosis: Impact and Overview. Available at www.nof.org/physguide/impact_and_overview.htm. Accessed September 12, 2000
- 49-Jacobs Institute of Women's Health Expert Panel of Menopausal Counseling. Guidelines for Counseling Women on theManagement of Menopause. Washington, DC: Jacobs Institute of Women's Health; June 2000.

PERİMENOPAZAL HASTALARDA CİMICİFUGA RACEMOSA EKSTRESİ VE İNTRANAZAL ÖSTROJEN TEDAVİSİNİN KLİMAKTERİK SEMPTOMLAR ÜZERİNE ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Comparison of the Effects of Intranasal Estrogen and Cimicifuga Racemosa Extract Administration on the Vasomotor Symptoms

Dr. Bülent ERGUN, Dr. Süleyman AKHAN, Dr. Hande DELİER, Dr. Cem İYİBOZKURT

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

ÖZET

Estrojen kullanımına ait yan etkilerin abartılı bir şekilde medyaya yansması sonucu hormon replasman tedavisi kullanmak istemeyen kadınlar için çeşitli alternatif tedaviler önerilmektedir. Bunlar arasında cimicifuga racemosa ekstreleriyle yapılan gözlemsel çalışmalar vazomotor semptomları azalttığını hatta kemik yoğunluğunu artırırken lipid seviyesini düşürdüğünü de göstermektedir. Ancak cimicifuga racemosa kullanımının gerçekten kardiyovasküler sistemi olumlu etkileyip etkilemediği yada kırıkları önleyip önlemediği bilinmemektedir. Sunulan çalışmada perimenopozal kadınlarda intranasal estrogen uygulamasıyla cimicifuga racemosa ekstresi tedavisinin vazomotor semptomlar üzerindeki etkileri karşılaştırılmaktadır. 12 haftalık tedavi sonunda her iki hasta grubunda da vazomotor semptomların önemli oranda azaldığı görülmektedir. Gruplar arasındaki farkta önemsizdir. Ancak cimicifuga racemosa ekstresinin estrogenin yerine geçen bir tedavi olarak görülmemesi yalnızca ve alternatif tedavi gereken hastalara verilmesi daha uygundur.

Anahtar Kelimeler: Estrojen, Cimicifuga Racemosa, Vazomotor semptomlar

ABSTRACT

With growing concern about the use of hormone replacement therapy, some women are looking for alternative treatments for menopausal symptoms and preventing post-menopausal cardiovascular disease and osteoporosis. In observational trials, cimicifuga racemosa extract has been associated with decreased vasomotor symptoms, lower lipid levels, and increase bone density. However, large amounts of it must be consumed, and it is not clear whether cimicifuga racemosa consumption causes a decrease in cardiovascular events or fractures. In the present study cimicifuga racemosa and intranasal estrogen application was compared for their effect on the vasomotor symptoms. It is found that in both group vasomotor symptoms was significantly decreased after 12 weeks of administration. However it should be accepted that cimicifuga racemosa is an alternative treatment not a substitute of estrogens.

Key Words: Estrogen, cimicifuga racemosa, vasomotor symptoms

AMAÇ

Perimenopozal dönem birçok kadın ve onları takip eden klinisyenler için geçirilmesi zor bir dönemdir. Kadınların önemli bir bölümü overlerin fonksiyonunu kaybetmesinin uzun ve yavaş bir süreç olacağını öngörmektedir; ancak gerçekte hormonal kaosu hüküm sürdüğü, ovülasyonun düzensiz olduğu ve ateş basmaları ile vazomotor semptomların ağır geçtiği çalkantılı bir perimenopozal dönem yaşayan kadınların sayısı da az değildir.

Menopoz Dernekleri Konseyi üyeleri perimenopozal dönemi menopozun endokrinolojik, biyolojik ve klinik şikayetlerin başladığı dönemden menopozdan 1 yıl sonrasına kadar uzanan süreç olarak tanımlamışlardır (1). Ortalama başlangıç yaşı 47.5 ve kapsadığı dönem genellikle adet kesilmesinden 3-5 yıl öncesi ile kesilmesinden sonraki 1 yıl arasındadır. Bu dönemdeki ovaryan folikül sayısının azalmasına bağlı olarak azalan östradiol, fizyolojik feedback mekanizmanın da bozulmasına sebep olur ve serum folikül stimulan hormon (FSH) ve luteinizan hormon (LH) seviyeleri artar. Perimenopozda birçok kadında bu fizyolojik değişimin bir sonucu olarak ortaya çıkan vazomotor semptomlar nedeniyle yaşam kalitesi çok olumsuz etkilenir (2). Östrojen seviyelerinin düşmesinin bir diğer önemli olumsuz sonucu da kemik erimesinin artmasıdır (3).

Perimenopoz ile başlayan ve giderek azalan östrojenin postmenopozal hormon tedavisi (PHT) ile düşük dozlarla yerine konulması vazomotor semptomların giderilmesi ve kemik erimesinin önüne geçilmesinde denenecek en etkili tedavi seçeneğidir. Tedavide verilecek östrojenin tipi, verilmiş şekli, tolerabilitesi ve kullanım kolaylığı tedavinin devamlılığını ve başarısını etkileyen değişkenlerdir. Ancak son zamanlarda yayınlanan bir randomize, kör ve kontrollü bir klinik çalışmada 5 yıl üzerinde verilen PHT'nin yararı gösterilememiş ve erken dönemde inme, venöz tromboemboli riskinde artış ile kullanım süresinin uzunluğu ile doğru orantılı olarak meme kanserinin arttığı gösterilmiştir (4). Ayrıca PHT'nin kadınlardaki kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu olduğu iddiası da henüz kanıtlanabilmiş değildir (5). Durum, ailesinde meme kanseri hikayesi olan kadınlardaki tedavi seçeneklerinin net ortaya çıkmamış olması ile daha da karmaşık bir hal almaktadır.

PHT kullanması kontraendike olan veya kullanmak istemeyen hastaların sayısı azımsanamayacak kadar çoktur. Bu kadınlarda klimakterik semptomların giderilmesinde yaşam şeklinde değişiklikler, bitkisel tedaviler, egzersiz, antidepresanlar gibi birçok tedavi metodu denenmiştir. Son yıllarda fiziksel ve psikolojik klimakterik şikayetlerin tedavisinde artan oranlarda Cimicifuga racemosa ekstraktları

önerilmektedir (6). Bu ajanın klimakterik şikayetler üzerine etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Bazı otörler hipotalamus veya nörotransmitterler üzerine baskılayıcı bir etki ileri sürerken (7), diğerleri de C. racemosa'nın fitoöstrojen içerdiğini ortaya atmışlardır (8). Ancak bugüne kadar C racemosa'nın içinde herhangi bir fitoöstrojene rastlanmamıştır. Randomize prospektif yapılmış bir çalışmada Cimicifuga racemosa ekstraktlarının meme kanserli hastalardaki sıcak basmalarını azalttığı gösterilmiş (9), ve bir diğer plasebo kontrollü prospektif randomize çalışmada ise bu ekstraktların klimakterik şikayetleri azaltmada en az konjuge östrojenler kadar, plasebodan ise anlamlı düzeyde etkin olduğu sonucuna varılmıştır (10).

Biz bu prospektif randomize çalışmada klimakterik şikayeti olan hastalarda yan etki, tolerabilite ve kullanım kolaylığı olan intranasal östrojen preparatı ile cimicifuga racemosa ekstraktının bu semptomlar üzerine olan etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

MATERYAL ve METOD

Çalışmaya alınmak üzere orta-ağır klimakterik şikayetleri olan beyaz ırktan 37-55 yaş arasındaki İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Polikliniğine 2003 yılı içinde başvuran hastalar tarandı. Kupperman İndeksi 18 veya üzerinde olan, önceki hafta içinde 3 veya daha fazla ateş basması geçiren hastalar çalışmaya alındı. Tüm hastalara rutin jinekolojik muayene ve transvaginal ultrason yapıldı. Endometrial kalınlık ölçüldü. Serum FSH, LH, östradiol ölçümü yapıldı. PAP smear, mammografi, karaciğer enzimleri (AST, ALT), lipid profili, açlık kan şekeri testleri uygulandı. Testleri normal çıkmayan, dahili hastalıkları bulunan, daha önce postmenopozal hormon tedavisi almış, nazal tedaviyi tolere edemeyecek veya alerjik riniti olan, ateş basmalarını azaltabilecek bitkisel tedavi veya ilaçlar kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastalara çalışma hakkında detaylı bilgi verildi, olası yan etkiler ve tüm alternatif tedaviler anlatıldı. Çalışma koşullarını kabul eden 42 hasta çalışma protokolüne alındı.

Bu tek merkezli, prospektif randomize çalışmada 42 hastanın 22'sine günde iki defa toplam 40 mg Cimicifuga racemosa (black cohosh) ekstresi (Remixin tablet, Bio-lina), ve kalan 20'sine intranasal östradiol hemihidrat 300 µg/gün (Aerodiol sprej, Servier) ile ayda 10 gün süreyle 10 mg/gün didrogesteron verildi. Tedavi 12 hafta kesintisiz olarak sürdürüldü.

Intranazal östrojen veya Cimicifuga racemosa ekstresi tedavilerinin klimakterik semptomları azaltmadaki başarısı Kupperman indeksi ile değerlendirildi. Kupperman indeksi sıcak basmaları, terlemeler, uyku bozuklukları ve sinirlilik hali gibi klimakterik semptomları farklı ağırlıktaki 11 sorudan oluşan bir form ile değerlendirilerek sayısal bir değer olarak yansıtan bir parametredir (11). Çalışmaya alınan her hastanın

çalışma başlangıcında ve 12 hafta sonunda şikayetlerine göre Kupperman indeksi hesaplandı.

Bazal demografik ve klinik parametreler, değişkene göre student-t testi, Fisher exact testi veya Mann Whitney-U test kullanılarak karşılaştırıldı. Kupperman indeksi ise student-t test (tek taraflı ve eşlenmiş örneklemeler için çift taraflı) kullanılarak karşılaştırıldı. Sonuçlarda p değerinin 0.05'in altında olması istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya katılan 42 hasta randomize edilerek günde iki defa toplam 40 mg Cimicifuga racemosa (black cohosh) ekstresi (Remixin tablet, Bio-lina) (n = 22), veya intranasal östradiol hemihidrat 300 µg/gün (Aerodiol sprej, Servier) ile ayda 10 gün süreyle 10 mg/gün didrogesteron (n = 20) aldı. Çalışmaya katılan tüm hastaların ortalama yaş, menstrüel 2.-3. gün FSH, LH ve östradiol düzeyleri ve erken proliferatif dönemdeki endometrium kalınlıkları sırasıyla, 44.8 yıl, 35.6 IU/L, 22.9 IU/L, 34.4 pmol/L, ve 5.1 mm/2 idi. İntranazal östrojen ve Cimicifuga racemosa gruplarındaki hastaların klinik özellikleri ve bazal tetkikleri (yaş, FSH, LH ve östradiol düzeyleri ve endometrium kalınlığı) arasında anlamlı fark bulunmadı (p>0.05) (Tablo-1).

Tablo-1: Çalışma gruplarının klinik özelliklerinin karşılaştırılması (*C. racemosa grubunda 4 vakada östradiol değerleri yüksek çıktığından standart sapmayı bozan bu aşırı değerler çıkartılarak hesaplama yapıldı)

	İntranazal Östrojen Grubu	Cimicifuga racemosa Grubu	P
Yaş (yıl)	45.5±3.2	44.1±2.9	NS
Endometrial kalınlık (mm/2)	4.8	5.4	NS
FSH (IU/ml)	36.8	34.4	NS
LH (IU/ml)	22.4	23.6	NS
Östradiol (pmol/L)	33.6	35.2*	NS

Kupperman indeksinin 12 haftalık tedavi sonrasında hem intranasal östrojen hem de Cimicifuga racemosa grubunda büyük oranda ve istatistiki olarak anlamlı derecede azaldığı gözlemlendi (p<0.01). Cimicifuga racemosa ekstresi alan grupta tedavi öncesinde ve sonrasında Kupperman indeks skorları sırasıyla 32.8 ve 7.3 (Z=-4.11, p<0.0001) idi ve Kupperman indeks skoru %77.6 azaldı. İntranazal östrojen alan grupta ise tedavi öncesinde ve sonrasında Kupperman indeks skorları sırasıyla 36.7 ve 4.8 (Z=-3.52, p<0.0001) idi ve klimakterik semptomlarda %87.1 oranında azalma sağlandı (Tablo-2).

Tablo-2: Kupperman indeksinin her tedavi öncesi ve sonrası ile iki çeşit tedavi arası karşılaştırmalı değerlendirilmesi

		İntranazal östradiol	Cimicifuga racemosa	
Kupperman İndeksi	Tedavi öncesi	36.7	32.8	p=0.12 (NS)
	Tedavi sonrası	4.8	7.3	p=0.09 (NS)
		p<0.001	p<0.001	

Her iki grup arasında hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası Kupperman indeks skorları benzerlik göstermekteydi (sırasıyla, p=0.117 ve p=0.091) ve intranazal östrojen grubunda Kupperman indeksinin yansıttığı klimakterik semptomlarda sağlanan azalma daha fazla olmasına rağmen bu farkın istatistiksel anlamı yoktu (Tablo-2).

SONUÇ

Bu çalışma klimakterik şikayetlerin giderilmesinde intranazal östradiol ve cimicifuga racemosa tedavilerinin etkinliğini karşılaştırmalı olarak araştırılan ilk çalışmadır. Her iki preparat da 12 haftalık tedavi sonrasında Kupperman indeksini anlamlı olarak düşürerek perimenopozal kadınlarda vazomotor semptomları azaltmışlardır. İki grup arasında klimakterik şikayetlerin azalması yönünden yapılan karşılaştırmalı değerlendirmede istatistiksel anlamlı fark bulunamamakla birlikte intranazal östrojen grubunda Kupperman indeksindeki düşüş Cimicifuga racemosa ekstraktı kullananlara göre daha fazladır (intranazal östrojen grubu %87.1, Cimicifuga racemosa grubu %77.6).

Daha önce yapılan doz belirleme çalışmalarda intranazal östradiolün klimakterik şikayetleri azaltmak için 12 hafta süreyle ve 300 µg/gün dozunda verilmesi gerektiği ortaya konulmuştur (12). Bu nedenle biz de çalışmamızda aynı dozu kullandık. Takip eden çalışmalarla perimenopoz dönemindeki bu semptomları intranazal östradiolün plaseboya göre daha etkin; 2 mg/gün oral ve transdermal östrojenlerle karşılaştırıldığında en az bu ajanlar kadar azalttığı birçok yayında gösterilmiştir (13-18). Özsoy ve arkadaşlarının çalışmasında intranazal östradiol Kupperman indeksini 24 haftalık bir tedavi sonunda 30'dan 8.8'e indirirken bizim çalışmamızda da aşağı yukarı aynı oranda bir azalma 12 hafta içerisinde gözlemlenmiştir (16).

Cimicifuga racemosa ekstraktlarının klimakterik şikayetler üzerine olumlu etkileri ise östrojenlerinki kadar berrak değildir. Menopause dergisinde 2004 yılında yayımlanan NAMS'ın (North American Menopause Society) görüşlerini yansıtan yazıda klimakterik şikayetlerin tedavisinde bu ekstraktların kullanımını destekleyen veya etkisiz olduğunu gösteren yeterli kanıt bulunmadığı savunularak hafif vazomotor semptomların tedavisinde kullanımının endike olabileceği görüşü ortaya atılmıştır (9,19). Cimicifuga racemosa ekstraktının plasebodan daha etkin olmadığını savunan derlemeler de mevcuttur (20). Wuttke ve arkadaşlarının

yayınladığı randomize kontrollü çift kör bir çalışmada Cimicifuga preparatının vazomotor semptomları gidermede plasebodan daha fazla ve en az konjuge östrojenler kadar etkili olduğu bulunmuştur (10). Bu çalışmanın sonuçları bizim çalışmamızın sonuçları ile uyumluluk göstermektedir. Cimicifuga ekstraktının klimakterik şikayetleri azaltmasının içinde bulunan selektif östrojen reseptör modülatörü işlevi gören maddeler içermesine bağlı olduğu iddia edilmiştir (21). Yapılan çalışmaların bir derlemesinde ise bu bitkisel ilaçların kullanımının son derece güvenli olduğu ifade edilmiştir (22). Biz de Remixin kullanan hastalarımızda herhangi bir yan etkiye rastlamadık. Literatürde bu ilacın önerilen kullanım süresinin 6 ay olması ilacın olası yan etkilerinden korkulmasından ziyade kadınların 6 ay arayla kontrole gelmesini teşvik etmek olarak açıklanmaktadır (23).

Kullandığımız ilaçların klimakterik şikayetler üzerine maksimal etkilerini değerlendirebilmek için ilaçları literatür ile uyumlu olarak 12 hafta kullandık. Ancak çalışmamızda plasebo kullanımının olmaması ve çalışmanın çeşitli nedenlerle çift kör olarak gerçekleştirilememesi çalışmanın gücünü azaltmaktadır. Yine de her iki ilaçla Kupperman indeksinde görülen düşüşlerin benzer ve istatistiksel olarak anlamlı olması prospektif çalışmamız için dikkate değer bir sonuçtur.

Sonuç olarak Cimicifuga racemosa ekstraktları, PHT'de kullanılan ve östrojen içeren preparatların bire bir alternatifi olarak görülmemelidir. Ancak vazomotor semptomları olan ve herhangi bir nedenle östrojen kullanmayan veya kullanmak istemeyen perimenopozal kadınlarda klimakterik şikayetlerin azaltılmasında etkili bir alternatif tedavi seçeneği olabilir.

KAYNAKLAR

- 1- Taylor M. Alternative medicine and the perimenopause: An evidence based review. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2002;29:555-573
- 2- Daly E, Gray A, Barlow D, et al. Measuring the impact of menopausal symptoms in quality of life. *Br Med J* 1993;307:836-840
- 3- Riggs BL, Melton LJ. The prevention and treatment of osteoporosis. *N Engl J Med* 1992;327:620-7
- 4- Writing group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *J Am Med Assoc* 2002;288(3):321-33
- 5- Hulley S, et al. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone replacement therapy. Heart and estrogen/progestin replacement study follow-up (HERS II), *J Am Med Assoc* 2002;288(1):58-66
- 6- Lizke E, Boblitz N, Henneicke-von Zepelin HH. Therapy of climacteric complaints with *Cimicifuga racemosa*: data on effect and efficacy from a randomized controlled double blind study, In: Rietbrock N, Donath MF, Loew D, Roots I, Schulz V, editors. *Phitopharmaka VI*. Darmstadt:Steinkopff, 2002:247-57
- 7- Einer-Jensen N, Zhao J, Andersen KP, Kristoffersen K. *Cimicifuga* and *Melbroisa* lack oestrogenic effects in mice and rats. *Maturitas* 1996;25:149-53
- 8- Kruse SO, Löhning A, Pauli GF, Winterhoff H, Nahrstedt A. Fukiic and piscidic acid esters from the rhizome of *Cimicifuga racemosa* and the in vitro estrogenic activity of fukinolic acid. *Planta Med* 1999;65(8):763-4
- 9- Munoz GH, Pluchino S. *Cimicifuga racemosa* for the treatment of hot flushes in women surviving breast cancer. *Maturitas* 2003;44 suppl 1:S59-S65
- 10- Wuttke W, Seidlova-Wuttke D, Gorkow C. The *Cimicifuga* preparation BNO 1055 vs conjugated estrogens in a double-blind placebo controlled study: effects on menopause symptoms and bone markers. *Maturitas* 2003;44 suppl 1:S67-77
- 11- Kupperman HS, Blatt MHG, Wiesbader H, Filler W. Comparative clinical evaluation of estrogenic preparations by the menopausal and amenorrheal indices. *J Clin Endocrinol* 1953;13:688-703
- 12- Panay N, Toth K, Pelissier C, Studd J. Dose ranging studies of a novel intranasal estrogen replacement therapy. *Maturitas* 2001;38 suppl 1:S15-S22
- 13- Dooley M, Spencer CM, Ormrod D. Estradiol-intranasal: a review of its use in management of menopause. *Drugs* 2001;61(15):2243-62
- 14- Lopes P, et al. Aerodiol versus the transdermal route: perspectives for patient preferences. *Maturitas* 2001;38 suppl 1:S31-S39
- 15- Lopes P, et al. Randomized comparison of intranasal and transdermal estradiol. *Obstet Gynecol* 2000;96:906-912
- 16- Özsoy M, Oral B, Özsoy D. Clinical equivalence of intranasal estradiol and oral estrogens for postmenopausal symptoms. *Int J Gynecol Obstet* 2002;79:143-146
- 17- Doren M, et al. Therapeutic value and long term safety of pulsed estrogen therapy. *Maturitas* 2001;38 suppl 1:S23-30
- 18- Rozenbaum H, et al. Efficacy and tolerability of pulsed estrogen therapy; a 12 week double-blind placebo controlled study in a highly symptomatic postmenopausal women. *Climacteric* 2002;5(3):249-58
- 19- NAMS. Treatment of menopause associated vasomotor symptoms: position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2004;11(1):11-33
- 20- Amato P, Marcus DM. Review of alternative therapies for treatment of menopausal symptoms. *Climacteric* 2003;6(4):278-84
- 21- Seidlova-Wuttke D, et al. Evidence for selective estrogen receptor modulator activity in a black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) extracts; comparison with estradiol 17- β . *Eur J Endocrinol* 2003;149(4):351-62
- 22- Dog TL, Powell KL, Weisman SM. Critical evaluation of the safety of *Cimicifuga racemosa* in menopause symptomatic relief. *Menopause* 2003;10(4):299-313
- 23- Blumenthal M. The use of black cohosh to treat symptoms of menopause. *Sexuality Reproduction and Menopause* 2004;2(1):27-34

HEKİM VE HEMŞİRELERİN MENAPOZ VE HORMON REPLASMAN TEDAVİSİNE İLİŞKİN GÖRÜŞLERİ

The Menopause and Hormone Replacement Therapy From the Point of View of the Physicians and Nurses

Dr. Cihan Öztöpcü, Dr. Filiz Aslan, Dr. Fırat Bulut, Dr. Cemal Atalay, Dr. Ferit Saraçoğlu

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

ÖZET

Amaç: Hekim ve hemşirelerin menapoz ve HRT hakkındaki görüşlerinin belirlenmesi

Materyal-Metod: Çalışma 15 Haziran 2002 ile 15 Ağustos 2002 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma hastanesinde çalışan doktor ve hemşireler arasında yapılmıştır. Menapoz ve HRT ile ilgili olarak oluşturulan sorgulamaya 183 kadın doktor, 288 erkek doktor ve 366 hemşire katılmıştır.

Sonuçlar: Menapoza girmiş olan doktor annelerinde HRT kullanımı (%26), hemşire annelerinden (%13,4) istatistiki olarak fazla bulunmuştur. Menapozal sorunlar arasında vazomotor bulgular ve osteoporoz tüm katılımcılar tarafından bilinirken, iskemik kalp hastalıkları, Alzheimer, genitoüriner şikayetler ve cilt kuruluğu daha az bilinen sorunlar olarak saptanmıştır. Katılımcılar arasında HRT'nin kullanılması, süresi, fayda ve riskleri konusunda ise değişik görüşler bildirilmiştir.

Tartışma: Sorgulamaya katılan bütün katılımcılar HRT ile ilgili olarak pozitif görüş bildirmişlerse de, faydaları, zararları, endikasyonları ve kontrendikasyonları konusunda kesin bilgiye sahip olmadıklarını ifade etmişlerdir. HRT kullanımının uyumunun artırılmasında doktor ve hemşirelerin bu konudaki bilgilerinin artırılması ve yenilenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hormon replasman tedavisi, Menapoz

ABSTRACT

Objective: To study the opinions of physicians and nurses for the menopause and hormone replacement therapy (HRT).

Study Design: The study was conducted in Ankara Numune Education and Research Hospital between 15th June 2002 and 15th August 2002. A questionnaire was given to all physicians and nurses who wanted to participate the study, regarding personal background characteristics, symptoms and problems of menopause, indications, benefits, risks and duration of HRT. 183 female physicians, 288 male physicians and 336 nurses replied the survey.

Results: HRT use by the mothers of physicians (26,0%) was significantly more than use of nurses' mothers (13,4%). Vasomotor symptoms and osteoporosis were the problems that were known by nearly all participants. But small percents of participants regarded ischaemic heart disease, Alzheimer's disease, urinary difficulties, vaginal problems and skin dryness as postmenopausal problems. There were differences in their views on benefits, risks and duration of HRT.

Conclusion: Participants were positively inclined to hormone replacement therapy, but there were uncertainties in their opinions about the indications, benefits, risks, contraindications and duration of HRT. To optimize HRT use and compliance in the society, physicians and nurses may need to improve their knowledge about menopause and HRT.

Key Words: Hormone replacement therapy, Menopause.

GİRİŞ

Artan yaşam süresi kadınların yaşamlarının üçte birini menapoz sonrası dönemde geçirmelerine neden olmaktadır. Menapoz sonrasında östrojen eksikliğine bağlı ortaya çıkan semptomların giderilmesinde hormon replasman tedavisi (HRT) temel tedavi prensiplerinin başında gelir.

Öte yandan hormonun kişiden kişiye değişebilen olası etkileri de olabilmektedir. HRT'nin mutlak ve göreceli kontrendikasyonları ile artırdığı riskler konusunda yapılan çalışmalar tıbbi literatürde önemli bir yer oluşturmaktadır. Yürütülmüş randomize, kontrollü çalışmaların sonuçları, HRT'nin lipit profilini düzelttiğini, kemik mineral yoğunluğunu artırdığını göstermektedir. Gözlemsel çalışmaların sonuçları da, HRT ile osteoporoz ve kırık riskinde azalma, meme kanseri riskinde artma olarak bildirilmektedir (1). Bunlara ek olarak HRT'nin yaşam kalitesinde belirgin bir düzelme sağlaması da önemli bir noktadır.

Çağımızın kadını her konuda bilinçli olmalı, kendi sağlığını korumaya yönelik seçenekler konusunda bilgilendirilmelidir. HRT de menapoz ve sonrasında kadınların yaşamlarında önemli yer tutan bir kavramdır. Bu seçenekle tanışmak ve kullanıp kullanmamak konusunda kendi tercihini yapmak her kadının en doğal hakkıdır. Kadınların bu konu hakkında bilgilendirmelerinde, menapozda ve menapoz sonrası dönemde ortaya çıkabilecek sorunlarla başa çıkmalarında, bunların tedavisinden ve en son bilimsel gelişmelerden haberdar olmalarında en önemli rol hekimlere düşmektedir.

Literatürde kadınların menapoz ve sonrasına yönelik algılarını, HRT kullanımlarını, HRT'ye karşı tutumlarını, hekimlerin HRT'ye tutumlarını ve ilacı reçete etme alışkanlıklarını araştıran yurtdışı yayınlar vardır. Kadınlar arasında yapılan çalışmalar, HRT hakkında çeşitli çekinceler ve kanser yaptığına ilişkin korkular olduğunu göstermektedir.

Potansiyel yararları çok olmasına karşın HRT alan kadın sayısı, 50-60 yaş arasında %15-20 civarındadır. Bunların %30'u da ilk bir yıl içinde tedaviyi bırakmaktadır (2). Kadınların HRT almamasını ya da başlanan tedaviyi kısa sürede kesmelerini etkileyen çok sayıda etken olduğu ve bu etkenlerin hastaya, hekime, ilacın kendisine ve medyaya bağlı olduğu düşünülmektedir (3). Kadınların kendi inançları ve menapozu algılayışları seçimlerini belirlemektedir. Bunların ne kadarının hekimlerin tutumlarından etkilendiği araştırılması gereken bir konudur.

Sağlık hizmetini veren hekimin bu hizmeti almaya hazır kadını yönlendirmesi hekimin konu hakkındaki bilgisine, tedaviye güvenine, yeterliliğine ve istekliliğine bağlıdır. Kadınların uyumunu arttırmak için hekimlerin HRT'nin yararları, olası yan etkileri, riskleri konusunda hastalarını bilgilendirmeleri gerekmektedir. Hekimlerin menapoz ve HRT hakkında bilgi sahibi olmaları sağlık hizmetlerinin kalitesini arttırmak için gereklidir (3).

MATERYAL ve METOD

Çalışma; 15 Haziran - 15 Ağustos 2002 tarihlerinde Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesinde kendilerine ulaşılabilen hekimler ve hemşireler arasında yürütüldü. Görüşülen kişilerden çalışmaya katılmayı kabul edenler araştırma kapsamına alındı. Her bireye tek tek ulaşılarak çalışma hakkında kısa bir bilgi verildikten sonra elden soru formu verilmesi planlandı. Hekimlerin ve hemşirelerin menapoz ile HRT hakkındaki görüşlerini araştıran bir soru formu geliştirildi. Bu formun hazırlanmasında tıbbi yayınlardaki ve kitaplardaki bilgilerden de yararlanıldı. 807 kişi (471 hekim, 336 hemşire) soru formlarını doldurup geri vererek çalışmaya katıldı.

Anket sonuçlarına ilişkin tanımlayıcı istatistik sonuçları hekimleri ve hemşireleri gösteren dağılım tabloları olarak verildikten sonra, hekimler ve hemşireler iki ayrı grup olarak alındı ve görüşleri arasında istatistiksel fark olup olmadığı kendi içlerindeki bağımsız değişkenlere göre test edildi.

Toplanan verilerin istatistiksel değerlendirmesi için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) ver 10.0 bilgisayar programı kullanıldı. Nominal değişkenlerden oluşan veriler olduğu için ki-kare testi uygulandı ve $p < 0,05$ olan p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Sağlık Bakanlığı Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesinde çalışmakta olup araştırma kapsamına alınan 807 kişinin 471'i (%58,4) hekim, 336'ı (%41,6) hemşireydi (Tablo 1). Araştırma kapsamına alınan 471 hekimin %38,9'u kadın, %61,1'i erkekti. Hekimlerin %40,8'i 20-29 yaş, %30,4'ü de 30-34 yaş grubunda yer almaktaydı. Araştırma kapsamına alınan hemşirelerin %32,4'ü 20-29, %24,7'i 35-39 yaş, %18,2'i 30-34 yaş, %15,2'i de 40-44 yaş grubundaydı.

Uzmanlaşma durumlarına göre incelendiğinde çalışmaya katılan hekimlerin %56,3'ü asistan, %38,8'i uzmandı; pratisyen hekimler ise %4,9'du.

Tablo 1. Araştırma Kapsamına Alınan Kişilerin Mesleklerine Göre Dağılımı

Meslek	Sayı	%
Hekim	471	58,4
Hemşire	336	41,6
Toplam	708	100,0

Menapozda olan anne sayısı 593'tü. Annesi doğal menapoza giren 471 kişinin 105'i annesinin menapoz yaşını belirtmemiş; kalan 366 kişinin annelerinin ortalama menapoz yaşı 47,844,49 olarak hesaplandı. Annesi menapozda olan hekimlerin %26,0'nın, hemşirelerin %13,4'nün annesi HRT alıyordu. Yapılan istatistiksel analizde meslek ile annelerinin hormon replasman tedavisi alma durumları arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (Tablo 2).

Tablo 2. Araştırma Kapsamına Alınanların Mesleklerine Göre Annelerinin HRT Alma Durumları

Meslek (n= 593)	Annesinin HRT Alma Durumu			
	HRT alıyor		HRT almıyor	
	n	%	n	%
Hekim	92	26,0	262	74,0
Hemşire	32	13,4	207	86,6

Menapoza bağlı ortaya çıktığı düşünülen yakınmalar arasında en çok bilinenleri vazomotor belirtilerdi. Hekimler de hemşireler de bunları yüksek yüzdelerde belirtmişti. Duygudurum bozuklukları, kadın hekimlerin %86,3'ü, erkek hekimlerin %80,9'u tarafından yakınma olarak görülürken, hemşirelerin %45,6'ı tarafından işaretlenmişti. Hemşirelerin %19,3'ü, kadın hekimlerin %63,7'i, erkeklerin %55,1'i disparuniyi yakınmalar arasında belirtti. Vazomotor belirtiler dışındaki yakınmalar hem hekimler hem de hemşireler tarafından giderek azalan yüzdelerde belirtilmişti (Tablo 3).

Menapoza bağlı ortaya çıktığı düşünülen sağlık sorunları arasında osteoporoz, en çok belirtildi (hekimlerin %57,7'i, hemşirelerin %63,1'i). Hekimlerin %43,4'ü koroner arter hastalıklarını belirtirken hemşirelerin %9,3'ü için söz konusuydu. Hemşirelerin %11,5'i psikolojik sorun / anksiyete yanıtını verdi (Tablo 4).

Menapoza bağlı ortaya çıkan sağlık sorunları bulunduğunu düşünen kadın hekimlerin %94,3'ü, erkeklerin %91,2'i, hemşirelerin %86,3'ü bu sorunlara karşı ya da onlardan korunmak için HRT önerilmesinden yanaydı. Hemşirelerin %19,2'i bu konuda fikri olmadığını dile getirdi (Tablo 5).

Tablo 3.

Araştırma Kapsamına Alınan Hekimlerin ve Hemşirelerin Menapoza Bağlı Ortaya Çıktığını Düşündükleri Yakınmalar

Menapoza Bağlı Ortaya Çıktığı Düşünülen Yakınmalar	Hekim		Hemşire
	Kadın	Erkek	
	(n = 182)	(n = 283)	(n = 316)
	%	%	%
Ateş basması	98,9	99,6	98,7
Sinirlilik	89,6	94,0	93,0
Uyku bozukluklar	90,7	92,6	82,3
Terleme	95,1	85,5	91,5
Duygudurum bozuklukları	86,3	80,9	45,6
Kemik ağrıları	76,9	73,5	70,6
Çarpıntı	73,6	73,9	74,1
Disparoni	63,7	55,1	19,3
Dikkat boz./Unutkanlık	45,6	54,1	44,0
Sık idrara çıkma	31,9	35,0	15,8
Deride Kuruluk	45,6	49,5	18,0

Tablo 4. Araştırma Kapsamına Alınan Hekimlerin ve Hemşirelerin Menapoza Bağlı Ortaya Çıktığını ya da Arttığını Düşündükleri Sağlık Sorunları

Menapoza Bağlı Ortaya Çıktığı/Arttığı Düşünülen Sağlık sorunları	Hekim		Hemşire
	Kadın	Erkek	
	(n = 175)	(n = 260)	(n = 227)
	%	%	%
Osteoporoz	57,7	63,1	52,0
KAH	43,4	39,6	9,3
Psikolojik sorun/anksiete	7,4	10,4	11,5
GUS sorunlar	4,6	5,4	1,3
Hipertansiyon	6,3	1,9	2,2
Hiperlipidemi	4,0	1,9	-
Bilişsel bozukluk/demans	1,7	0,4	-
Göz bulgusu	-	0,4	-
Sorunu belirtmemiş	22,9	21,5	36,6

Menapoza bağlı ortaya çıkan sorunlara HRT önerilmesine ilişkin görüşleri bakımından hekimler arasında uzmanlaşma durumuna göre farklılık bulunmamıştır. Menapoza bağlı ortaya çıkan sorunlara HRT önerilmesine ilişkin görüşleri bakımından hekimler arasında dallarına göre de fark bulunmamıştır.

Tablo 5. Araştırma Kapsamına Alınan Hekimlerin ve Hemşirelerin Menapoza Bağlı Ortaya Çıktığını ya da Arttığını Düşündükleri Sağlık Sorunlarına HRT Önerilip Önerilmemesine İlişkin Görüşleri

Belirttiğiniz sağlık sorunlarına karşı ya da bunlardan korunmak için HRT önerilmeli midir, önerilmemeli midir?	Hekim		Hemşire
	Kadın	Erkek	
	(n = 175)	(n = 260)	(n = 227)
	%	%	%
Önerilmeli	94,3	91,2	86,3
Önerilmemeli	2,9	3,1	0,9
Fikri yok	2,9	5,8	19,2

Hemşirelerin %61,3'nün HRT başlanmasıyla ilgili herhangi bir kontrendikasyon olup olmadığı konusunda fikri yoktu, %34,5'i ise kontrendikasyon olduğunu düşünüyordu. Hemşirelerin %25,0'nin HRT'nin nasıl bir seçenek olduğu konusunda fikri yoktu. HRT'nin hem koruyucu hem de tedavi edici bir seçenek olduğunu düşünenler hekimlerin de hemşirelerin de yaklaşık üçte biriydi (Tablo 6).

Tablo 6. Araştırma Kapsamına Alınan Hekimlerin ve Hemşirelerin HRT'nin Nasıl Bir Seçenek Olduğuna İlişkin Görüşleri

Menapoz sırasında ve sonrasında ortaya çıkan komplikasyonlar açısından HRT sizce nasıl bir seçenektir.	Hekim		Hemşire
	Kadın	Erkek	
	(n = 182)	(n = 288)	(n = 336)
	%	%	%
Koruyucu	53,3	50,0	30,4
Tedavi edici	2,7	1,7	9,5
Her ikisi	37,9	41,7	35,1
Fikri yok	6,0	6,6	25,0

Menapoza girmiş bütün kadınlara HRT başlanması gerektiğini düşünenler; kadın hekimlerin %57,4'ü, erkeklerin %55,2'i, hemşirelerin ise %44,0'üydü (Tablo 7).

Tablo 7. Araştırma Kapsamına Alınan Hekimlerin ve Hemşirelerin Kimlere HRT Başlanacağına İlişkin Görüşleri

Kontrendikasyon yoksa hormon replasman tedavisi kimlere başlanır?	Hekim		Hemşire
	Kadın	Erkek	
	(n = 183)	(n = 288)	(n = 336)
	%	%	%
Menapoza girmiş bütün kadınlara	57,4	55,2	44,0
Osteoporoz riski olanlara	33,3	30,2	21,7
Cerrahi ile menapoza girenlere	30,1	31,6	20,5
Menapoza erken giren kadınlara	28,4	25,3	26,5
Menapozda v.m. belirti olanlara	23,0	25,0	20,2
> 60 yaş osteoporoz kınğı olanlara	9,3	11,1	4,8
Fikri yok	3,8	4,2	22,6

* v.m. belirti: Vazomotor belirti

Hemşirelerin %89,6'u HRT'nin ne kadar süre verileceği konusunda fikir sahibi değildi. Süre belirten 35 hemşirenin %57,1'i ömür boyu yanıtını verdi. Hekimlerin ise yarısına yakını süre belirtmişti; kadın hekimlerin %58,8'i, erkeklerin de %72,6'ı ömür boyu verilmesinden yanaydı (Tablo 8).

Tablo 8. Araştırma Kapsamına Alınan Hekimlerin ve Hemşirelerin HRT İçin Belirttikleri Süre

Hormon Replasman Tedavisi için Belirtilen Süre	Hekim		Hemşire (n = 35) %
	Kadın (n = 80) %	Erkek (n = 135) %	
≤ 5 yıl	18,8	15,6	28,6
6-10 yıl	10,0	6,7	5,7
11 -15 yıl	5,0	2,2	-
Ömür boyu	58,8	72,6	57,1
Süre olarak gruplanamayan	7,5	3,0	8,6

Hemşirelerin % 49,4'ü HRT'nin azalttığı herhangi bir risk olup olmadığı konusunda fikir sahibi değildi. Hem hekimlerin hem de hemşirelerin içinde fikri olanlar da, azalan riskler arasında en çok osteoporozu seçmişti. İskemik kalp hastalığı riskinin azaldığını düşünenler, hemşirelerin 33,7'i, kadın hekimlerin %76,4'ü, erkeklerin 67,7'siydi (Tablo 9).

Tablo 9. Araştırma Kapsamına Alınan Hekimlerin ve Hemşirelerin HRT'nin Azalttığını Düşündükleri Riskler

HRT'nin Azalttığı Düşünülen Riskler	Hekim		Hemşire (n = 163) %
	Kadın (n = 174) %	Erkek (n =257) %	
Osteoporoz	98,9	97,3	92,0
Ürogenital atrofi	81,6	75,9	28,2
El bileği, omur, kalça kırığı	71,8	72,8	52,8
İskemik kalp hastalığı	76,4	67,7	33,7
Depresyon	56,3	62,3	60,7
Deri yaşlanması	40,8	39,7	24,5
Serebrovasküler olay	24,7	32,7	11,0
Diş kaybı	29,3	24,9	24,5
Endometrium kanseri	15,5	20,2	22,1
Serviks kanseri	16,7	19,1	24,5
Alzheimer hastalığı	14,9	13,6	11,7
Romatoid artrit	8,0	8,9	12,5
Kolon kanseri	4,6	5,4	4,3

HRT'nin artırdığı risk olup olmadığı konusunda hemşirelerin %60,1'nin fikri yoktu. HRT ile artan risk bulunduğunu düşünen hemşirelerin % %76,9'u kilo almayı , %36,8'i endometrium kanserini işaretlemişti. Hekimler ise en çok endometrium kanserinin artan risk olarak görüyordu (Tablo 10).

Tablo 10. Araştırma Kapsamına Alınan Hekimlerin ve Hemşirelerin HRT'nin Artırdığını Düşündükleri Riskler

HRT'nin Artırdığı Düşünülen Riskler	Hekim		Hemşire (n = 117) %
	Kadın (n =160) %	Erkek (n =230) %	
Endometrium kanseri	70,0	63,0	36,8
Kolelitiazis	37,5	43,0	12,0
Kilo alma	51,3	46,1	76,9
Serebrovasküler olay	31,9	27,8	14,5
Serviks kanseri	13,8	21,3	17,1
İskemik kalp hastalığı	8,1	17,0	17,1
SLE	6,9	10,9	6,0
Depresyon	11,3	7,0	18,8
Kolon kanseri	1,9	3,0	3,4
Alzheimer hastalığı	1,3	1,3	1,7

HRT ile meme kanseri arasında ilişki olduğunu düşünen hekimlerin yaklaşık üçte birinin bu ilişki konusunda fikri yoktu. Hemşirelerin %67,6'nın ilişki olup olmadığı konusunda fikri yoktu; ilişki olduğunu düşünen 90 hemşirenin yarısı ilişkinin nasıl olduğu konusunda fikir sahibi değildi (Tablo 11).

Tablo 11. Araştırma Kapsamına Alınan Hekimlerin ve Hemşirelerin HRT ile Meme Kanseri Arasında Olduğunu Düşündükleri İlişki

HRT ile meme kanseri arasında nasıl bir ilişki vardır?	Hekim		Hemşire (n = 90) %
	Kadın (n = 150) %	Erkek (n =220) %	
> 10 yıl HRT uygulananlarda RR artar	50,7	53,7	28,9
HRT meme kanserine neden olur	12,7	11,8	21,1
Fikri yok	36,7	34,5	50,0

TARTIŞMA

Yaşamlarının üçte birlik bölümünü menapoz sonrası dönemde geçiren kadınların menapozla birlikte ortaya çıkan sağlık sorunları ve artan riskler konusunda bilgi sahibi olmaları, kendi sağlıklarını koruyacak davranışlar geliştirmeleri açısından yararlıdır. Bu sağlık sorunlarından ve risklerden korunmada önerilen önemli seçeneklerden birisi de HRT dir. Menapozda ve menapoz sonrası dönemde olan kadınların menapozla ortaya çıkan sorunlara ilişkin bilgilerini, genel sağlık durumlarını, alışkanlıklarını ve HRT'den haberi olup olmadıklarını, haberi olanların ise ne kadarının bu seçeneği uyguladığını gösteren geniş bir çalışma bizim bildiğimiz kadarıyla Türkiye'de yapılmamıştır.

Kadınların menapoz ve HRT'ye ilişkin bilgilerini ve tutumlarını etkileyen pek çok etken bulunmaktadır. Sağlık personelinin bilgi ve tutumlarının sağlık hizmeti verdikleri kadınların davranışlarını etkileyen etkenlerden biri olduğu düşünüldüğü için bu çalışmada bir eğitim araştırma hastanesindeki hekimlerin ve hemşirelerin menapoz ve HRT'ye ilişkin görüşleri ve sağlığa ilişkin bazı özellikleri incelenmiştir. Araştırma kapsamına alınan sağlık personelinin annelerinin menapoz durumlarına ilişkin sorular da sorulmuştur. Doğal menapoza giren annelerin ortalama menapoz yaşı 47,84 4,49 bulunmuştur. Bu değer literatürde belirtilen 46,5 yaşla uyumludur (4). Menapoz sonrasındaki annelerin HRT alıp almadıkları incelendiğinde, hekimlerin %26'nın, hemşirelerin %13,4'nün annelerinin hormon aldığı gözlemlendi, hekimlerin anneleri ile hemşirelerin anneleri arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Türkiye'de postmenapozal kadınların ne kadarının HRT aldığını ortaya koyan geniş kapsamlı bir çalışma olmadığı için yurtdışı yayınlardaki yüzdeler gözden geçirildi. Postmenapozal HRT alımı ABD için farklı yayınlara ve bölgelere göre %30-38 arasında değişmektedir (5,6). İngiltere ve Fransa için %8-25, Finlandiya için %15, İsveç için de %21 oranı belirtilmektedir (6).

ABD'de postmenapozal 50-74 yaş arasındaki kadınlar arasında yapılan bir çalışma da, %37,6'nın HRT kullanmakta olduğunu göstermiştir. Bu çalışma; bölge ve eğitim gibi etkenlerin kardiyovasküler risk gibi klinik etkenlerden daha çok HRT kullanımıyla ilgili olduğunu ortaya koymuştur. İyi eğitim görenlerin daha rahat makale okudukları, hekimleriyle ilacın yararlarını ve risklerini tartışabildikleri düşünülmüştür (1). İsveç'te 4525 postmenapozal kadını kapsayan bir çalışmada da kadınların %21'nin halen HRT kullandığı, %20'nin geçmişte kullandığını bildirilmiştir. HRT almayanların gerekçeleri arasında; %24 yan etki (kanser dahil) korkusu, %26 menapoza bağlı belirti olmaması, %21 menapozun doğal bir süreç olduğunu düşüncesi, %7 hekiminin kullanmama önerisi, %22 ise kanama korkusu yer alıyor (6).

Bu rakamlar genel popülasyona ait rakamlardır. Bizim çalışmamızda hemşirelerin annelerinde hormon kullanımı bu ülkelerin normal popülasyonunun kullanımına göre düşük,

hekimlerin annelerinin hormon kullanımı ise bu ülkelerinkine yakın bulunmuştur.

İngiltere'de menapoz sonrası dönemdeki kadın hekimlerin HRT alımını araştıran bir çalışmada hormon kullanmış (kullanıp kesmiş olanlar da dahil) olan kadınların sıklığı %52 olarak belirtilmektedir (7). ABD'deki postmenapozal bayan hekimlerin %47,4'ü HRT almaktadır (8). İsveç'teki bir çalışmada ise postmenapozal dönemdeki bayan hekimlerden pratisyenlerin %72'i, jinekologların %88'i HRT kullanmaktadır. Sonuç olarak bayan doktorlar ve doktorların eşleri, daha fazla oranda hormon kullanmaktadır (9). Bu bilgi, HRT'ye hasta uyumunu tartışırken önemli görülmüştür.

Çalışmamızdaki annelerin kendilerine özgü pek çok etken HRT almalarını etkiliyor olabilir; ama hekim veya hemşire olmanın veya hekim/hemşire annesi olmanın HRT'den haberi olmak ve hormon kullanmak konusunda popülasyondaki diğer kadınlara göre fark yaratıp yaratmadığı da araştırılması gereken bir konudur. Bu çalışmada çeşitli değişkenlere göre sağlık personelinin annelerinin HRT alma durumları da araştırılmıştır. Hekimlerin uzmanlaşma durumu, uzmanlık dalları, annelerinin HRT almalarını etkilememektedir. Hemşireler için de aynı sonuç söz konusudur.

Kadınların hormon kullanımını etkileyen pek çok etken olduğu bilinmektedir. Fransa'da postmenapozal kadınlar arasında yapılan bir çalışmada hormon kullananlar kullanmayanlardan daha genç, gelirleri fazla, sıcak basması yakınmaları daha çok bulunmuş; eğitim düzeyi, meslek, osteoporoz riski arasındaki ilişki bulunmamıştır (10).

Etkin ve uygun bir HRT için kadınların menapozu algılayışları, bu sürecin vücut görünümüne ve cinselliklerine etkisi de bir başka çalışma konusu olmuştur. Kadınların menapozu genelde olumsuz, yaşlanma belirtisi, yaşamın deprese edici evresi olarak algıladığını, dişiliklerini ve biyolojik kimliklerini yitirmiş gibi hissettiklerini bildiren bir çalışmada katılanların çoğu, osteoporoz ve KVS hastalıkları gibi 20-30 yılı bulan uzun dönemde ortaya çıkabilecek olası sorunlar için endişe duymamaktadır. Onun yerine görünümüne ve cinsel kimlikleri konusunda endişeleri vardır. Bu kadınların hepsi HRT almaktadır. Çoğu, HRT hakkında hekiminden yetersiz bilgi aldığını belirtmektedir (11). Bir başka yayında da hekimlerin hastalarının menapoza yönelik tutumlarından haberdar olup olmadıkları hem hastalara hem de hekimlerine sorularak incelenmiştir: Sonucunda HRT hakkında daha az bilgisi olan hekimlerin hastalarının tutumlarından daha az, bayan hekimlerin de erkeklerden daha fazla haberdar olduğu bulunmuştur. Hormon kullanımını artırmak için hekimlerin hastalarının tutumlarına dikkat etmesi gerekir (12). HRT'ye başlayıp başlamama kararı dışında ikinci bir sorun da, başlanan hormon tedavisinin sürmesi yani ilaca ve tedaviye uyumdur. İlaça başlayanların çok azı bunu sürdürmektedir. Hasta-hekim iletişiminin etkinliğinin HRT'ye uyumu olumlu

etkileyip etkilemediği de araştırılmıştır. Uyum çok bileşenli bir kavram olarak ele alınmış; hasta-hekim iletişimi, hastanın hekimine, onun önerilerine güveni, tedaviye karar vermede hastanın katılımı, hastanın kendi etkinliği, izlemeler bileşenler arasında sıralanmıştır. Sonuçta hekim hasta iletişimi, ilaca ilk başlama kararında, yazılan reçeteyi kullanmalarında ve tedaviye uyumun sürmesinde önemli görülmüştür (13). Uyumu artırmak için kadınların yeterince bilgilendirilmesinin ve her bireye ayrı yaklaşımın gerekliliği vurgulanmıştır (6).

HRT'nin gerekliliği, uzun dönemdeki yararları konusunda kadınlarla yeterince tartışılmadığı da gözlenmiştir. Kadınların hormonu reddetmesinde 'kansere korkusu' en önemli neden olarak görülmekte, ilacın kesilmesinde de vajinal kanama görülmesi rol oynamaktadır. Cerrahi menapozla girenler, endometrium kanseri riski ve çekilme kanaması olmadığı için, doğal menapozla girenlerden daha uzun süre hormon kullanmaktadır. Kadınların korkularını ortadan kaldıracak etkin bir hasta-hekim iletişimi için bunu etkileyen engellerin belirlenmesinin, uygun stratejiler geliştirilmesinin, hastaya yönelik eğitim kaynaklarının kullanılmasının gerekliliği vurgulanmaktadır (13).

Bir başka çalışmanın sonuçlarına göre ise, kadınların çoğu, HRT'nin etkileri konusunda doğru bilgilendirilmiştir; ama yan etkileri konusunda yanlış inançları vardır. Katılanların %59'u daha ileri bilgilendirme istemekte, %80'i de menapozla girmeden önce bilgilendirilmiş olmayı istediğini dile getirmektedir, %61'i televizyondan, magazinlerden ve gazetelerden bilgi edinmiştir. Sonuçlar, ileri bir sağlık eğitiminin gerekliliğini göstermektedir, medya önemli bir bilgi kaynağı olduğuna göre eğitim materyallerinin hazırlanmasında medya ile işbirliği içinde olmanın gerekliliği vurgulanmaktadır (14).

Perimenapozal dönemdeki kadınların HRT hakkındaki bilgisini, görüşlerini ve deneyimlerini inceleyen diğer bir çalışmada da katılanların %90'ı HRT hakkında bir şeyler duymuştu. En çok da medya kaynağıydı. Yalnızca 1/4'ü yakınmaları nedeniyle genel pratisyenine tedavi için başvurmuştu. Çoğu HRT'nin sıcak basmasına ve osteoporozla karşı yararlı olduğunu düşünüyor, yarısından fazlası kanser konusunda kaygı duyuyordu. Bu çalışmada ilginç olan ise geçmişte hormon kullanmış sonra kesmiş olan 54 kişinin 13'ü ilacı kesmesinde hekiminin önerisinin ana neden olduğunu bildiriyordu (15).

Tüm bu ve benzeri çalışmaların sonuçları göstermektedir ki; hekimlerin HRT'nin yaygınlaşmasında, sürdürülmesinde, kadın sağlığının korunmasında hem doğrudan hem de dolaylı olarak önemli rolü bulunmaktadır. Gelişmiş ülkelerin yayınları hep 'gereksinimleri olan kadın' ve 'bu gereksinimlere yanıt veren hekim' kavramlarını dile getirmektedir.

Türkiye'de kadınların menapozla ilgili duygu ve düşüncelerini araştıran bir çalışmada menapozun hormonla ilgili bir değişiklik olduğunu düşünenler deneklerin yarısıdır; yüksek eğitim görenler arasında bu düşünce orta ve düşük eğitim görenlerin iki katıdır (16). Bu çalışmada katılımcıların HRT hakkındaki görüşleri yoktur. Ayrıca orta yaş dönemini ve menapozu, kadınların menapozla ilgili belirtilerini, tutumlarını inceleyen çalışmalar da mevcuttur (17). Öte yandan, HRT hakkında kadınların bilgi düzeylerini, hormon kullanımlarını, ilaca uyumlarını ortaya koyan çalışmalara gerek duyulmaktadır. Türkiye'de 'HRT'ye uyum', üzerinde ayrıca çalışılması gereken bir konudur. Bu çalışmada, kadının hormona başlayıp başlamama kararını verebilmesinde ve başlanan tedaviyi sürdürmesinde hekimin rolünün önemli olduğu sonucundan yola çıkarak, hekimlerin menapoz ve HRT'ye yönelik bakış açıları incelenmiştir. Sağlık personelinin görüşlerinin bilinmesinin, onların eğitimlerine katkı sağlayacak programlar ve hasta-hekim iletişimi geliştirmek için yararlı olacağı düşünülmüştür.

Sağlıkla ilgili koruyucu ilkeleri sağlık personelinin önce kendisinde ve yakınlarında geliştirmesi önemlidir. Bu da, beraberinde sağlık personelinin menapoz ve HRT konusundaki görüşlerinin ne olduğu sorusunu gündeme getirmektedir. Menapozla bağlı yakınmaları ve menapoz sonrasında gelişen sağlık sorunlarını, bunlardan korunmak için HRT'nin rolünü, HRT'nin azalttığı ve artırdığı riskleri, HRT'nin kontrendikasyonlarını hekimlerin ve hemşirelerin ne kadarı bilmektedir? Hekimlerin ve hemşirelerin çalıştıkları kliniklere başvuran hastaların çeşitli yakınmaları arasında menapozla bağlı olanlarının ayırt edilmesi, onlara danışmanlık verilmesi, menapoz sonrasında gelişen olası sağlık sorunlarına yönelik koruyucu hekimlik yaklaşımı, sağlık hizmetlerinin kalitesinin artırılması ve kadın sağlığının korunması açısından önemlidir.

Bu çalışmada araştırma kapsamına alınan hekimlerin neredeyse hepsi, hemşirelerin de %94'ü; kadınlarda menapozla bağlı ortaya çıkan yakınmalar olduğunun farkındadır. Her iki grubun da en çok belirttiği yakınmalar; ateş basması, sinirlilik, uyku bozuklukları, terleme gibi vazomotor belirtilerdir. Bunun dışındaki, farklı sistemlere özgü yakınmalar söz konusu olduğunda, bunların belirtilme yüzdesi hem hekimler hem de hemşireler arasında azalmaktadır. En az dile getirilen yakınmalar disparuni, dikkat bozukluğu / unutkanlık, deride kuruluk ve sık idrara çıkmadır. Hemşirelerin %98,7'si ateş basmasını yakınma olarak görürken disparuni için %19,3, deride kuruluk için %18, sık idrara çıkma için de %15,8 sonucu gözlenmiştir. Bu kadar düşük olmasa da hekimler için de aynı düşüş söz konusudur. Duygudurum bozukluğu, kadın hekimlerin %86,3'ü, erkeklerin %80,9'u, hemşirelerin ise %45,6'ı tarafından yakınma olarak düşünülmüştür. Menapozun az bilinen yakınmaları kolaylıkla gözden kaçabilmektedir. Bu sorun, tanı gecikmesine, zaman kaybına ve maliyet artışına neden olabilir.

Perimenapozal dönemde görülen vazomotor belirtilerin, yaşam kalitesini etkilediği bilinmesine karşın, 6 ay-5 yıl sürüyor olması (18,19), çeşitli yayınlarda kültürden kültüre değiştiğinin bildirilmesi (17); menapoz sonrası artan diğer sistemlere ilişkin sağlık sorunlarından korunmayı daha öncelikli hedef haline getirmektedir. Araştırmamızdaki bulgular, postmenapozal sağlık sorunlarının yeterince bilinmediğini göstermektedir.

Hekimlerin en sık belirttiği postmenapozal sağlık sorunu osteoporozdur. KAH'nı sorun olarak belirtenlerin sayısı ise çok daha düşüktür. Bilişsel bozukluk/demans ise %1-2 arasında belirtilmiştir. Hemşirelerin ise %35,6'nın menapoz sonrasında ortaya çıkan sorun olup olmadığına ilişkin hiçbir fikri yoktur. Sorun olduğunu düşünen 227 hemşirenin 144'ü sorunun adını belirtmiştir, belirtilenler arasında osteoporoz en sık olanıdır, diğer sorunların yüzdesi çok düşüktür ve çeşitli değişkenlere göre hemşireler arasında fark yoktur.

Belirtilen bu sağlık sorunlarına karşı ya da bunlardan korunmak için HRT önerilmesine hekimler de hemşireler de karşı görünmemektedir ancak endikasyonları konusunda değişik görüşlere sahiptirler. Menapoza girmiş bütün kadınlara (kontrendikasyon yoksa) HRT başlanacağını belirtenler, hekimlerin %56,1'i, hemşirelerin %44'dür. HRT'nin ne kadar süre verileceği konusunda hekimlerin yarısından fazlasının, hemşirelerin de %89,6'nın fikri yoktur. HRT için süre belirtenlerin yarısından fazlası ömür boyu yanıtını vermiştir. İsveç'teki jinekologların ve genel pratisyenlerin görüşlerini araştıran bir çalışmada pratisyenlerin %15'i, jinekologların %2'si HRT'nin avantajları ve dezavantajlarını ayırt etme gücünü çekmektedir. Hemen hemen tamamı sıcak basmasını, gece terlemesini ve osteoporozu HRT endikasyonu kabul etmektedir (9).

Çalışmamızda üzerinde durulması gereken bir konu da, menapoz sonrası artan sorun olarak KAH düşük sıklıkta belirtilirken, HRT'nin azalttığı riskler çoktan seçmeli olarak sorulduğunda iskemik kalp hastalıkları seçeneğini işaretleyenlerin yüzdesi daha fazladır. Yanıtın soru formundaki seçeneklerden seçilmesi hekimlere fikirleri olup da aklına gelmeyen kavramları hatırlatmış olabilir. Ürogenital atrofi riskinin azalması seçeneğinin ikinci sıklıkta işaretlenmiş olması da bu durumla açıklanabilir. Öte yandan, Alzheimer hastalığı, romatoid artrit ve kolon kanseri en az sıklıkta düşünülen seçeneklerdir. Osteoporoz ise genel olarak bütün dal hekimleri ve hemşireler arasında bilinen bir sorundur.

Hem hekimlerin hem de hemşirelerin endometrium kanserini, serviks kanserini %15-20 arasında sıklıkta HRT ile azalan risk olarak görmesi de üzerinde düşünülmesi gereken bir sorundur. HRT ile artan riskler sorulduğunda alınan yanıtlar arasında serebrovasküler olay, serviks kanseri, depresyon, kolon kanseri, Alzheimer hastalığı da yer almaktadır.

Bir başka sorun da; erkek hekimlerin %46,1'nin, bayan hekimlerin %51,3'nün, hemşirelerin de %76,9'nun HRT ile kilo alındığını düşünüyor olmasıdır. Hekimlerin ve hemşirelerin bu görüşlerinin kendilerine danışan kadın hastalarına ne denli yansıdığı da ayrı bir araştırma konusudur. Meme kanseri ile HRT arasında ilişki olup olmadığı sorusuna hekimlerin dörtte üçü 'ilişki vardır' yanıtını vermiştir. Hemşirelerin de %67,6'nın bu konuda fikri yoktur.

Araştırma kapsamına alınan hekim ve hemşirelerin menapoz sonrası en sık görülen hastalık ve en sık görülen kanser sorularına verdikleri yanıtlar da değişkendir; en sık görülen hastalık olarak KAH, hekimlerin %10'u, hemşirelerin de %2,4'ü tarafından düşünülmektedir. Hemşirelerin %54,2'i en sık görülen kanser konusunda fikir sahibi değildir; %16,4'ü meme kanseri, %12,5'i de meme kanseri+endometrium kanseri yanıtını vermiştir.

Hemminki ve arkadaşları; HRT'nin ne kadar popüler olduğunu anlamada hekimlerin görüşlerinin önemli olduğunu düşünmüş, farklı dallardan hekimlerin (jinekologlar, dahiliyeciler, genel pratisyenler ve uzmanlığı olmayanların) HRT hakkındaki görüşlerini araştırmışlardır. HRT'nin yararları ve zararları konusunda görüşleri ile reçete alışkanlıkları sorulmuş ve son literatürle kıyaslanmıştır. Hekimlerin 1/4'ü hormonun osteoporoz riski olan herkese korunma amaçlı verilmesi gerektiğini belirtmiştir. Çoğu, uzun süreli tedaviden yana olduklarını dile getirmiştir. Jinekologlar HRT hakkında en olumlu düşünceleri olan grupken diğer hekimlerin görüşlerinde ise hormonun uzun erimli etkileri konusunda belirsizlikler mevcuttur. Sonuçta farklı dal hekimlerinin HRT'ye karşı tutumları ve görüşleri değişkenlik göstermektedir. Bu durum, jinekologların daha fazla postmenapozal popülasyon izlemesine, klinik literatüre daha kolay adapte olmalarına ve ilaç firmalarının bu gruba olan ilaç tanıtımlarına bağlanmaktadır (20).

ABD'ye ait bir yayında menapoz hormon tedavisi ve menapozun sonuçlarından korunma konusunda kadınlara bilgi ve seçenek sunanlar arasında jinekologlar, dahiliyeciler, aile hekimleri sayılmaktadır. Bu dalların eğitimle ilgili altyapıları, HRT'ye ya da diğer seçeneklere yaklaşımlarını belirlemektedir. Bu yazıda 425 birinci basamak hizmeti veren kişi arasında yapılmış bir başka çalışmadan söz edilmektedir, %99'u osteoporozdan, %96'sı KVS hastalıklarından, %30'u Alzheimer hastalığından ve dış kaybindan korunmada HRT'nin yararlı olduğunu düşünmektedir. Jinekologlar Alzheimer konusunda yararlı olduğunu diğerlerinden daha fazla belirtmektedir. Kadınlar da erkeklerden daha fazla olarak Alzheimer konusundaki yararını dile getirmektedir. Hekimlere HRT hakkında danışmanlık konusunda onları neyin engellediği sorulduğunda %81'i zaman yetersizliğini belirtmekte, %40'ı yeterli bilgi olmamasını bir engel olarak, %14'ü de yeterli bilgi olmamasını birinci derece engel görmektedir (21).

İngiltere'de konsültan jinekologlar ve genel pratisyenler arasında yürütülen ve yine HRT hakkındaki görüşleri araştıran bir çalışmada jinekologların %64'ü, pratisyenlerin de %56'sı hormonun bütün kadınlara verilmesi gerektiğini belirtmiş. Katılanların çoğu HRT'nin 10 yıldan az süre önerilmesinden yanadır. Menapoz belirtileri, erken doğal ve cerrahi menopoz, osteoporoz tedavi endikasyonları arasındadır; ama çok azı osteoporozu endikasyon olarak görmektedir. Her iki grup da HRT'nin iskemik kalp hastalığı riskini azalttığını düşünmektedir; ama SVO için daha az görüş birliği vardır. Konsültanların dörtte biri HRT'nin kendileri tarafından başlanması gerektiğini düşünürken, genel pratisyenlerin %4'ü bu görüşü paylaşmaktadır. Her iki grubun %30'u mamografiye gerek duymakta; ama %10'dan azı daha ayrıntılı tetkikleri gerekli görmektedir. Genel pratisyenler trombozu ve SVO'ı diğer gruptan daha fazla kontrendikasyon olarak belirtmektedir (22).

Yukarıdaki çalışmada genel pratisyenlerin görüşlerinin araştırılmasının nedeni, İngiltere'deki kadınların büyük kısmının HRT'yi birinci basamakta alıyor, çok azının hastane kliniklerine refere ediliyor olması olarak belirtiliyor. Türkiye açısından düşünüldüğünde birinci basamakta çalışan pratisyen hekimlerin çalıştıkları sağlık ocaklarının laboratuvar ve izlem olanakları kısıtlıdır. Menapoz ve HRT hakkındaki görüşlerini ve bilgilerini

araştıran bir çalışma yoktur. Menapoz polikliniği olan hastanelerde tedavileri başlanan ve izlemleri süren kadınlar, hastanelerin iş yükü fazla olduğu için kronik hastalık ilaçları gibi sürekli kullandıkları ilaçları sağlık ocağındaki pratisyenlere reçete ettirmektedir. Hastanede verilen tedaviye uyumu etkileyen bir etken olup olmadığını araştırmak açısından pratisyenlerin görüşlerini öğrenmek kadar kadınların pratisyen hekimden aldıkları danışmanlık hizmetinin de ayrıca incelenmesi gereklidir.

Bu çalışma; bir eğitim araştırma hastanesinde ileriye yönelik sağlık hizmeti kalitesini artırmak ve eğitim programları geliştirmek için hekimlerin görüşlerinin bilinmesi bakımından önemlidir. Araştırma kapsamına alınan hekimlerin ve hemşirelerin menopoz ve HRT'ye ilişkin görüşlerinin bilinmesi, sağlık hizmetlerinde kaçırılan fırsatları belirlemek için gereklidir. Her klinik dalın kendisine danışan menapoza girmiş kadını ilgili bölümlere yönlendirebilecek ve kadınların hormona uyumunu etkileyen kavramlara yönelik sorularını yanıtlayabilecek temel bir bilgiye sahip olmasında yarar vardır. Hekimlerin ve hemşirelerin kendi önyargılarından ve çekincelerinden arınmaları hizmet verdikleri postmenopozal kadın popülasyonunu da olumlu etkileyecektir.

KAYNAKLAR

- 1- Keating NL, Cleary PD, Rossi AS, Zaslavsky AM, Ayanian JZ. Use of Hormone Replacement Therapy by Postmenopausal Women in the United States. *Ann Intern Med* 1999; 130: 545-553.
- 2- Domoney CL, Studd J. Continuation with hormone replacement therapy. (In) *The Management of the Menopause. The Millennium Review* 2000. Edt. Studd J. p.35-48, London, UK: Parthenon Publishing, 2000.
- 3- Rymer J. Relative and absolute contraindications to hormone replacement therapy. (In) *The Management of the Menopause. The Millennium Review* 2000. Edt. Studd J. p.21-26, London, UK: Parthenon Publishing, 2000.
- 4- Atasü T. Menapoz ve Hormon Replasman Tedavisinin Tarihçesine Bir Bakış. *Menapoz-Tedavisi ve Kanseri*. Edt. Atasü T. s.1-12, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Yayını, 2001.
- 5- Manson JE, Martin KA. Postmenopausal Hormone Replacement Therapy. *N Engl J Med* 2001; 345: 34-40.
- 6- Mattsson L-A, Stadberg E, Milsom I. Management of hormone replacement therapy: the Swedish experience. *Eur J Obstet Gynecol Repro Biol* 1996; 64 (suppl 1): 3-5.
- 7- Isaacs AJ, Britton AR, McPherson K. Why do women doctors in the UK take hormone replacement therapy? *J Epidemiol Community Health* 1997; 51: 373-377.
- 8- McNagny SE, Wenger NK, Frank E. Personal Use of Postmenopausal Hormone Replacement Therapy by Women Physicians in the United States. *Ann Intern Med* 1997; 127:1093-1096.
- 9- Andersson K, Pedersen AT, Mattsson L-A, Milsom I. Swedish gynecologists' and general practitioners' views on the climacteric period: Knowledge, attitudes and management strategies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77: 909-916.
- 10- Fauconnier A, Ringa V, Delanoë D, Falissard B, Bréart G. Use of hormone replacement therapy : women's representations of menopause and beauty care practices. *Maturitas* 2000; 35: 215-228.
- 11- Graziottin A. HRT: the woman's perspective. *Int J Gynecol Obstet* 1996; 52 suppl 1: 11-16.
- 12- Ghali WA, Freund KM, Boss RD, Ryan CA, Moskowitz MA. Menopausal Hormone Therapy: Physician Awareness of Patient Attitudes. *Am J Med* 1997; 103:3-10.
- 13- Sarrel PM. Improving adherence to hormone replacement therapy with effective patient-physician communication. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 337-340.
- 14- Roberts PJ. The menopause and hormone replacement therapy: views of women in general practice receiving hormone replacement therapy. *Br J Gen Pract* 1991; 41: 421-424.
- 15- Kadri AZ. Hormone replacement therapy- a survey of perimenopausal women in a community setting. *Br J Gen Pract* 1991; 41: 109-112.
- 16- Peykerli G, Ekşi A, Vehid HE. Bir Grup Türk Kadınının Menapozla İlgili Duygu ve Düşünceleri. *Menapoz- Tedavisi ve Kanseri*. Edt. Atasü T. s.35-45, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Yayını, 2001.
- 17- Bayraktar R, Uçanok Z. Orta Yaş Gelişimi Çerçevesinde Menapozun Değerlendirilmesi. *Sağlık Psikolojisi*. Edt. Okyayuz ÜH. 1. Baskı, s.189-199, Ankara: Türk Psikologlar Derneği Yayını, 1999.
- 18- Lobo RA. Menopause Management for the Millennium. *Medscape Women's Health. Clinical Management* Vol.01. <http://www.medscape.com/Medscape/WomensHealth/ClinicalMgmt/CM.v01/public/index.CM.v01.html>
- 19- Bachmann GA. Vasomotor flushes in menopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180 (3 Pt 2): s312-s316.
- 20- Hemminki E, Topo P, Malin M, Kangas I. Physicians' views on hormone therapy around and after menopause. *Maturitas* 1993; 16: 163-173.
- 21- Jones KP. Hormone Replacement Therapy: Making a 45-Year Plan. *Clin Obstet Gynecol* 2000; 43(1): 213-218.
- 22- Norman SG, Studd JWW. A survey of views on hormone replacement therapy. *British J Obstet Gynaecol* 1994; Vol. 101: 879-887.