



kadın doğum

THE TURKISH JOURNAL OF OBSTETRICS and
GYNECOLOGY

dergisi

CİLT : 3
VOLUME:3

SAYI : 1
NUMBER:1

YIL: 2004
YEAR:2004

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 Sitki 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 yayınlanır.
Bir yıllık abone ücreti 2004 yılı için 50.000.000 TL (35 US \$) dir.
Bir sayı 16.500.000 TL dir (10 US \$).
Abonman Şartları : Abone olmak için abone ücreti
Garanti Bankası Kızılay Şubesi ,TL. Hesap No: 6688495 - 682043
USD Hesap No: 9095704 - 682043
hesabına yatırıp havale makbuzu yada fotokopisini fakslayınız
yada posta ile gönderiniz.

Baskı : Karaca Matbaası , Ankara Tel: 230 19 97 - 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\$)

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

İÇİNDEKİLER

Gonadotropin Releasing Hormon Analogları (Agonistler/Antagonistler) ve İn Vitro Fertilizasyon Sikluslarında Kullanımı.....	330
Dr.Meriç Karacan, Dr.Teksen Çamlıbel	
Acil Sezaryen Histerektomi Yapılan Olgularda Maternal Morbidite	345
Dr.Mehmet A. Osmanağaoğlu, Dr.Selen Osmanağaoğlu, Dr.Mehmet Özeren, Dr.Hasan Akyüz, Dr.Hasan Bozkaya	
Diabetes İnsipitus ve Gebelik Olgu Sunumu.....	349
Dr. Birgül Gürbüz, Dr.Serap Yaltı, Dr.Yasemin Çakar	
Nadir Görülen Bir Sezaryen Komplikasyonu: Uterokutanöz fistül. Olgu Sunumu.....	351
Dr. Zeki Salar, Dr.İnanç Mendilcioğlu, Dr.Mine Üner, Dr.Ömür Taşkın	
Omfalosel ve Nöral Tüp Defekti:Olgu Sunumu.....	353
Dr. Metin İngeç, Dr. Yakup Kumtepe, Dr.Süleyman Çoşgun, Dr.Sedat Kadanah	
Prematür Ovaryan Yetmezlikli Bir Ektopik Gebelik Olgusu.....	356
Dr. Birgül Gürbüz, Dr.Serap Yaltı, Dr.Yasemin Çakar, Dr. Sadiye Eren	
Makroskopik Servikal Lezyonlu Hastaların Servikal Kanser Taramasında Kolposkopinin Yeri.....	359
Dr. Alparslan Baksu, Dr.Özlem Üçpınar , Dr.Damlanur Sakız, Dr.Meltem Tekelioğlu,Dr.Arzu Özkan, Dr.Nimet Gökerl	
Anormal Uterin Kanamalı Kadınların Değerlendirilmesinde Transvaginal Ultrasonografi, Sonohisterografi ve Histeroskopinin Karşılaştırılması.....	363
Dr. Alparslan Baksu, Dr. Yeşim Yerçok, Dr.Meltem Tekelioğlu, Dr.Sibel Özsoy, Dr. Nimet Göker	
Patolojik İncelemede Myoma Uteri Saptanan Hastalarda Preoperatif Serum CA 125 ve CA 19-9 Düzeyleri	368
Dr.Mehmet Yılmaz, Dr. Veysel Fenkci, Dr.Serhan Cevrioğlu, Dr.Çiğdem Tokyol, Dr.Mustafa Serteser, Dr.Hakan Çoksüer	
Primer Amenore İle Başvuran Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi.....	371
Dr.Yüksel Arıkan, Dr.Ferit Söylemez	
Postmenapozal Kanamalı Hastalarda Servikal Patolojilerin Araştırılması.....	373
Dr. Selahattin Kumru, Dr.Bilgin Gürateş, Dr.Mehmet Şimşek, Dr.Burçin Kavak	
Postmenopozal Dönemde Değişik Hormon Replasman Tedavilerinin Serum Lipidleri Üzerine Olan Etkilerinin Simvastatin İle Karşılaştırılması.....	376
Dr. Cihan Öztöçü, Dr.Candan Ofloğlu, Dr.Fırat Bulut, Dr.Ferit Saraçoğlu	
Postmenapozal Osteoporozlu Hastalarda Değişik Dozlardaki Risedronat ve Alendronat Tedavilerinin Kemik Mineral Dansitesi ve C Telopektitler Üzerindeki Etkinliklerinin Karşılaştırılması.....	381
Dr. Ferit Saraçoğlu, Dr. Tayfun Çok, Dr.Fırat Bulut, Dr.Cemal Atalay	
Postmenopozal Dönemde Verilen Farklı Hormon Replasman Tedavilerinin Serum Androjen Düzeylerine Etkileri.....	387
Dr. Ferit Saraçoğlu, Dr.Özen Okay, Dr.Cemal Atalay	
8 Nolu Ana-Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Merkezi’ne Gelen Kadınlarda Doğurganlık Hızı ve Düşük Oranları	393
Dr. Taner Turan, Dr.Nafiye Karakaş Yılmaz, Dr.Gülnur Karataş, Dr.Gülendam Temürtürkan	
Doğum İzleminde Partograf Kullanımının Yeri Önemi.....	399
.Emre Yanıkerem	

HAKEM HEYETİ LİSTESİ

Prof. Dr. Cemalettin Akgüreş	Doç. Dr. Remzi Gökdeniz	Prof. Dr. Erdiñç Özkinay
Doç. Dr. Tarık Aksu	Klk. Şefi Nimet Göker	Prof. Dr. Zafer Öner
Prof. Dr. Aytekin Altıntaş	Doç. Dr. Nermin Göğüş	Doç. Dr. Aydın Özşaran
Prof. Dr. Tansu Arasil	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 Öztöçü
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 Aytaç	Prof. Dr. Timur Gürkan	Doç. Dr. Feride Şahin
Prof. Dr. Sevim Balcı	Prof. Dr. Rıfat Gürsoy	Prof. Dr. Yılmaz Şahin
Doç. Dr. Özcan Balat	Doç. Dr. Osman Haldundevelioğlu	Doç. Dr. Dursun Ali Şenses
Prof. Dr. İskender Başer	Prof. Dr. Hikmet Hassa	Prof. Dr. Turgay Şener
Doç. Dr. Merih Bayram	Doç. Dr. İsmail Mete İtil	Prof. Dr. Halis Şimşek
Prof. Dr. Yusuf Bayraktar	Prof. Dr. Sedat Kadanalı	Doç. Dr. M.Zeki Taner
Prof. Dr. Tugan Beşe	Doç. Dr. Ayşe Kafkaslı	Prof. Dr. Ömür Taşkın
Prof. Dr. Tufan Bilgin	Doç. Dr. Semih Kaleli	Prof. Dr. Erol Tavmergen
Prof. Dr. Lügen Cengiz	Uz. Dr. Murat Kalemli	Prof. Dr. A. Başar Tekin
Prof. Dr. Candan Cengiz	Prof. Dr. Mansur Kamacı	Prof. Dr. Zafer Selçuk Tuncer
Doç. Dr. Metin Çapar	Prof. Dr. Onur Karabacak	Doç. Dr. Cem Turan
Doç. Dr. Ali Çetin	Prof. Dr. Zehra Neşe Kavak	Prof. Dr. Mehpere 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 Çolakoglu	Doç. Dr. Melahat Dönmez Kesim	Doç. Dr. Gürkan Uncu
Klk. Şefi İnci Davas	Prof. Dr. Yalçın Kimya	Doç. Dr. Bülent Urman
Doç. Dr. Fuat Demirci	Doç. Dr. İdris Koçak	Prof. Dr. Turhan Uslu
Doç. Dr. Süleyman Cansun Demir	Prof. Dr. Arif Kökçü	Doç. Dr. Orhan Ünal
Prof. Dr. Fuat Demirkan	Uz. Dr. Rifat Köse	Prof. Dr. Mine Üner
Prof. Dr. Namık Demir	Doç. Dr. Esra Kuşçu	Prof. Dr. Cihat Ünlü
Klk. Şefi Bayazıt Dikmen	Prof. Dr. M.Tezer Kutluk	Prof. Dr. Mehmet Ali Vardar
Doç. Dr. Serdar Dilbaz	Doç. Dr. Tansu Küçük	Doç. Dr. Ömer Tarık Yalçın
Prof. Dr. Saffet Dilek	Prof. Dr. Mustafa Küçük	Prof. Dr. Atilla Yıldırım
Prof. Dr. Uğur Dilmen	Prof. Dr. Rıza Madazlı	Uz. Dr. Uzun Yıldırım
Prof. Dr. Tekin Durukan	Doç. Dr. Tamer Mungan	Prof. Dr. Hüseyin Yılmaz
Uz. Dr. Tamer Ecer	Doç. Dr. İptisam İpek Müderris	Uz. Dr. Nafiye Yılmaz
Prof. Dr. Mithar Erenus	Prof. Dr. Ergün Onur	Uz. Dr. Ayçağ Yorgancı
Doç. Dr. Ali Ergün	Doç. Dr. Özyay 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:

Genellikle gebelerin ve yeni doğum yapan annelerin en güvendiği kişi onu takip eden ve doğumunu yaptıran doktorlarıdır. Dokuz ay boyunca süren kontroller sırasında sıkça görüşülmekte, gerektiğinde telefon konuşmaları yapılmakta ve aileyle, doktor-hasta ilişkisinin ötesinde bir dostluk ilişkisi kurulmaktadır.

Emzirme hepimizin çok önemseddiği ve annelere tavsiye ettiği beslenme şeklidir. Hatta doğum yapan annelere bebeklerine anne sütü vermeleri için çeşitli özendirici programlar ve eğitimler uygulanmaktadır. UNESCO öncülüğünde bebek dostu hastaneler kavramı geliştirilmiş ve ülkemizde de yaygınlaştırılmıştır. Anne sütü pek çok mineral ve vitamin açısından yeterlidir ancak bebeğin ihtiyacı kadar D vitamini içermemektedir. Günlük olarak anne sütünden alınabilen D-vit. miktarı 20-25 IU/litre dir. Mevcut D-vit şiddetli bir eksikliğe neden olacak bir durum değildir ama raşitizmin gelişmesini de engelleyemez. Bu nedenle özellikle yalnız anne sütü alan bebeklerde D vitamini açığa ortaya çıkmakta o nedenle ülkemizde raşitizm vakaları ortadan kaldırılamamaktadır. Bugün için anne sütünde D vitamini oranını artırmak imkanı da bulunmamaktadır. Halbuki 2. aydan sonra bir bebeğin ortalama D vit. İhtiyacı günlük 200 IU dir. Yani anne sütündeki miktarın yaklaşık on katına ihtiyaç vardır. Vit D miktarı anne sütünde ihtiyacın altında olsa bile bebeğin barsaklarından inek sütündekinden daha fazla emilmektedir.

D vitamini metabolizmasında güneş ışığının yeri herkesçe bilinmektedir. Ancak dermatologlar özellikle 6. aydan önce çocukların doğrudan güneş ışığına maruz kalmamalarını önermektedir. Güneşe maruz kalmak bu çocuklarda cilt yanıklarını ve cilt kanseri oranını artırmaktadır. Nitekim ülkemizde son yıllarda cilt kanserleri en sık görülen ilk 5 kanser arasına girmiştir. Dünyamızda ozon tabakasındaki delikler yada incelmeler göz önüne alındığında hangi bölgelerde, ne süreyle gün ışığı alınmasının zarar vermeyeceğini bilmek zordur. Yine bulutlu ve soğuk günlerde, yüksek bölgelerde yada yüksek binalarda yaşayanlarda , güneş ışığı miktarını etkileyen hava kirlenmelerinin olduğu yerlerde ne kadar güneşte kalmanın yeterli olacağı da belirsizdir. Pencere camlarının güneş ışığının etkili olmasını engellediğini de pek çok anne bilmemektedir.

Bazı Avrupa ülkelerinde insanların 60-70 yıl boyunca sürekli D vitamini aldığı bilinmektedir. Bunlarda bugüne kadar rapor edilmiş herhangi bir olumsuz etki yoktur. Yine Avrupa'da üretilen bebek mamalarına bol miktarda D vitamini ve çeşitli katkıları eklenmektedir.

Güneşli Afrika ülkelerinde yaşayan ve çıplak gezen insanların günde 1000 IÜ D vitamini aldıkları bilinmektedir. Bu insanlarda kanda 100-140 nmol/litre lik bir D vit seviyesi sağlanmaktadır. Bu sağlam bir iskelet yapısı oluşturma yanında özellikle enfeksiyon ajanlarından kaynaklanan yabancı cisimlere karşı otoimmün reaksiyonların kontrolünü de sağlar.

Çocuklarda vit D eksikliğinin giderilmesi ülkemizde hala çok yüksek , % 11 civarında görülen Raşitizm oranını gelişmiş ülkeler seviyesine düşürecektir. Bunun yanı sıra çocuklarımızda zirve kemik kütllesi artacağından özellikle yaşlılıkta ve postmenapozal dönemde osteoporoza daha az rastlanacaktır. Bu amaçla TC Sağlık bakanlığı ilk 5 yaş içindeki çocuklara ücretsiz Vit D vermeye başlamıştır. Bu demirden sonra (Demir Gibi Türkiye projesi) verilen ikinci bir ek koruyucu tedavidir. Bu olumlu projeleri hayata geçiren başta AÇS ve AP Genel Müdürü sayın Dr.Rifat Köse ve Genel Md.Mv. Ecz.Münip Üstündağ olmak üzere tüm yetkilileri kutluyorum.

Doç.Dr.Ferit Saraçoğlu

Editör

Editor@kadindogumdergisi.com

GONADOTROPIN RELEASING HORMON ANALOGLARI (AGONİSTLER/ANTAGONİSTLER) ve IN VITRO FERTİLİZASYON SİKLUSLARINDA KULLANIMI

Use of GnRH analogues (agonists and antagonists) in In vitro fertilization-Embryo transfer cycles: A review

Dr.Meriç KARACAN (*), Dr.Teksen ÇAMLİBEL()**

(*) Jinemed-Kalamış Tıp Merkezi

(**) Kadir Has Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD

ÖZET

GnRH molekülünün 1971 yılında tanımlanmasından sonra önce agonistler ardından antagonistler IVF sikluslarında kullanıma girmiştir. Özellikle prematür LH yükselmesini önlemek amacıyla kullanılan ve doğal GnRH'dan daha güçlü olan bu ilaçlar aynı zamanda hipofiz dışı etkileri ile de tartışma konusu olmuşlardır. Yazımızda son gelişmeler ışığında agonist ve antagonistlerin IVF'de başarı üzerine etkilerini ve halen bu konuda tartışmalı olan noktaları detaylı olarak irdelemeyi amaçladık.

Anahtar sözcükler: GnRH agonistleri, GnRH antagonistleri, IVF

ABSTRACT

Following unraveling of chemical structure of GnRH molecule in 1971, agonists and antagonists have been commonly used in IVF cycles for the prevention of LH surge. Although, these drugs have higher biopotency and longer half-life than native GnRH, benefits and side effects (especially influences on extrapituitary tissues) of GnRH analogues are still debatable. In this review, we aimed at presenting the role of GnRH analogues (agonists and antagonists) in IVF cycles including recent comparative studies.

GİRİŞ

Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH) hipotalamustan salgılanan ve ön hipofizi uyarak gonadotropinlerin (FSH,LH) salgılanmasını sağlayan 10 aminoasitten yapılmış polipeptid bir hormondur. Kimyasal yapısı ilk kez 1971 yılında ortaya konmuş ve daha sonra in vitro koşullarda sentez edilmiştir. (Bu çalışma Nobel Ödülü kazanmıştır). Hipotalamusun özellikle arkuat nükleus bölümünden 56 aminoasitlik GAP (GnRH associated peptide) adı verilen bir peptid hormon ile beraber salgılanır. GnRH'un içinde bulunduğu prohormon 8. kromozomun kısa kolunda bulunan gen tarafından kodlanır, 92 aminoasitten yapılmıştır, akson uçlarında enzimlerle parçalanarak iki aktif komponente (GnRH ve GAP) ayrılır ve ön hipofizde kan dolaşımına verilir (1). Her iki hormonda FSH ve LH üzerine farklı derecelerde uyarıcı etki yaparlar. GAP prolaktin salınımını inhibe eder ve gonadotropin salınımını uyarır, ancak fizyolojik etkileri detaylı olarak bilinmemektedir.

GnRH pulsaları 71-216 dakikada bir olarak değişir, foliküler fazın sonlarında daha sık ve luteal fazın sonlarında daha seyrek olur. GnRH pulsalarının nasıl düzenlendiği net olarak aydınlatılamamakla beraber stres, diyet ve iklimsel değişikliklerden etkilendiği bilinmektedir. Estrogen hipofiz ve hipotalamus düzeyinde etki ederek gonadotropinlerin pulsalarının amplitüdünü değiştirebilir, pulsaların frekansı üzerine

etkisi yoktur. Plazma estradiol düzeyi belli bir noktayı aşınca hipofiz üzerinde GnRH reseptör sayısını artırır, inhibitör etki tersine döner ve preovulatuvar FSH ve LH piki olur. Preovulatuvar gonadotropin piki için estradiol hem hipotalamusta hem de hipofiz üzerinde etkili olmaktadır. FSH ve LH pulsaları GnRH pulsalarına paralellik gösterir. Ovulasyon sonrasında korpus luteumdan salgılanan progesteron ise GnRH pulsalarını azaltır, buna karşın GnRH ve LH amplitüdü artar, böylece korpus luteumun devamlılığı için ortamda LH varlığı sağlanmış olur.

GnRH Agonistleri (GnRH-a)

GnRH'nun yapısının belirlenmesinden sonra 1980'li yılların başında agonistler ve 90'ların sonlarına doğru antagonistler kullanıma girmiştir. GnRH yapısına benzer üretilen kimyasal maddelere analog adı verilmektedir. Analogların GnRH'a benzer etki yapanlarına agonist tersi etki yapanlarına ise antagonist denir. GnRH transmembran bölgede yer alan reseptörlere bağlanır. Yapısındaki 1,6 ve 10 numaradaki aminoasitler reseptöre bağlanmada önemli noktalardır ve değiştirilmesiyle doğal GnRH'dan daha güçlü ve yarılanma ömrü daha uzun agonistler (GnRH-a) üretilmiştir. Üretilen agonistler doğal GnRH'den 100-200 kat daha güçlüdür. Yaygın olarak kullanılan GnRH agonistlerinin yapıları, güçleri ve yarı ömürleri Tablo I ve II de gösterilmiştir.

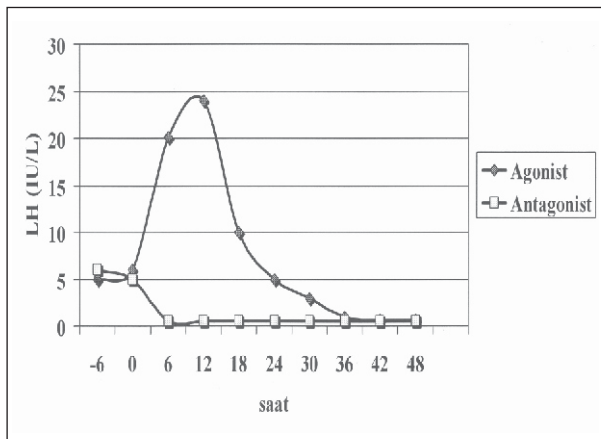
Tablo I. GnRH agonistlerinin yapıları

	Amino asid dizilimi									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
GnRH (doğal)	PiroGlu	His	Trp	Ser	Tir	Gli	Lös	Arg	Pro	Gli-NH2
Nonapeptidler										
Buserelin						D-Ser				Etilamid
Leuprorelın						D-Lös				Etilamid
Goserelin						D-Ser				AzGli-NH2
Histrelın						D-His				AzGli-NH2
Deslorelin						D-Trp				Etilamid
Dekapeptidler										
Triptorelin						Trp				
Nafarelin						D-Nal				

Tablo II. GnRH agonistlerinin özellikleri

İsim (Jenerik)	Yarı ömür (dk)	Relatif gücü	Kullanım
GnRH (doğal)	10	1	IV
Buserelin (Suprefact Suprecur)	80-90	20-50	Nasal sprey,SC
Leuprorelın (Lucrin)	90-180	20-50	SC,IM
Goserelin (Zoladex)	4.5 saat	50-100	Implant
Triptorelin (Decapeptyl)	30	100-200	SC,IM
Nafarelin (Synarel)	180	100-200	Nasal sprey

Agonist uygulamasından sonra hipofizden yüksek miktarlarda FSH ve LH salınımı ve GnRH reseptörlerinde de artış oluşur. İlk 12 saat içinde FSH 5 kat, LH 10 kat ve estradiol 4 kat kadar artar (2). GnRH agonistlerinin sürekli kullanımıyla bu uyarıcı etki tersine döner, önce gonadotropinler ve ardından estradiol baskılanır. Agonist ve antagonistlerin LH'ı baskılama süreleri Şekil 1'de gösterilmiştir. Agonistlerin LH'ı baskılama nedeni birbirinden bağımsız aşağıdaki 2 mekanizmayla açıklanabilir:

**Şekil 1:** GnRH agonist ve antagonistinin LH üzerine etkisi

1. Agonist reseptör kompleksi hücre içine girer (internalizasyon) böylece reseptör kaybı olur ve sayısı azalır (down-regulation).

2. Reseptörün stoplazmik bölümü duyarlılığını kaybeder (desensitizasyon) (2)

Hipofizdeki bu baskılanma GnRH agonisti kullanıldığı sürece devam eder ve estradiol postmenapozal düzeylere 10-21 gün içinde iner. Agonist kullanımı bırakıldıktan sonra da (yaklaşık 5 gün-6 hafta daha) bu baskılanma devam eder ve sikluslar daha sonra normale döner. Agonist kullanılırken testosteron düzeyi 2 hafta içinde düşer, DHEA ve DHEA-S değişmez, androstenedion düzeylerinin ise genelde düştüğü saptanmıştır (3).

GnRH agonistleri önceleri metastatik prostat kanserinde gonadotropinlerin baskılanması amacıyla kullanılmış, daha sonra ise erken LH yükselmesini baskılamak için IVF uygulamalarında kullanılabileceği ortaya çıkmıştır. Ayrıca agonistler endometriozis tedavisi, uterin myomların küçültülmesi ve precox pubertenin önlenmesi gibi amaçlarla da yaygın olarak kullanılmaktadır.

IVF Sikluslarında GnRH-a kullanımı

Agonist kullanımının başlamasıyla ovulasyon induksiyonu sikluslarında yaklaşık %20 civarında görülen prematür LH yükselmesi %2 ler düzeyine inmiş ve IVF sikluslarının programlanması kolaylaşmıştır. Granuloza hücreleri arasında gap junction adı verilen kapılar mevcuttur ve bu kapılardan mayozu inhibe eden mediatörler geçmektedir. LH bu kapıların kapanmasını sağlar böylece mayozu inhibe eden faktör ortamdan kalkar ve mayoz devam eder. Prematür LH yükselmesi mayozun devamıyla birlikte oositin yaşlanmasına veya dismaturitesine neden olabilir. Ayrıca endometriumun senkronizasyonunu etkileyebilir bu da fertilizasyon ve gebelik oranını düşürür (4). Agonist kullanımıyla IVF sikluslarında iptal oranları azalmış, elde edilen yumurta sayısı ve transfer edilen embriyo sayıları artmıştır. Ancak bu olumlu etkilerine karşın over fonksiyonu, steroid sentezi ve endometrium üzerine etkileri tartışma konusu olmuştur.

Agonistler ile hipogonadotropik bir ortam yaratmanın daha sonraki induksiyon fazı için homojen bir foliküler ortam yarattığı ancak overin gonadotropinlere duyarlılığını azalttığı bildirilmiştir (olasılıkla gonadotropin reseptörlerini modifiye ederek).

Agonist sikluslarında LH düzeyindeki baskılanma estradiol için gerekli androjen substratın ortamda azalmasına neden olmaktadır.

Agonist kullanılmayan sikluslarda endojen LH yükselmesi pratikte erken ovulasyona, foliküllerin rüptürüne neden olabilir ve yumurta toplama programını bozabilir böylece başarıyı ve klinik çalışma düzenini etkileyebilir.

Agonistler IVF sikluslarında çok sık kullanılsada literatürde halen agonist kullanılan ve kullanılmayan siklusların karşılaştırma çalışmalarına rastlanmaktadır. Beloosesky ve ark.larının yaptığı çalışmada agonist kullanılan protokolle kullanılmayan protokol karşılaştırıldığında agonist kullanılan protokolde stimülasyon süresi daha uzun, toplanan yumurta ve embriyo sayıları daha fazla olmuş, ancak gebelik oranları farklılık göstermemiştir (5).

GnRH ve agonistlerinin granuloza ve kümülüs hücrelerine direk etki ederek LH'ın yaptığı değişikliklere benzer değişiklikler yaptığı böylece LH'nin etkisini artırdığı ya da desteklediği gösterilmiştir (6). Bu nedenle agonist kullanılan sikluslarda oosit maturasyonu için daha düşük dozda hCG kullanılmasının yeterli olabileceği tartışılmaktadır (7).

Agonistlerin dozu ve uygulama

GnRH yapısının tanımlanmasından sonra doğal GnRH'dan daha güçlü ve daha uzun etkili agonistler üretilmeye çalışılmış, kullanımının sağladığı pratik yararlar bunların IVF sikluslarında kullanımını yaygınlaştırmıştır. Önce 10. sıradaki glisin ardından 6. sıradaki glisin modifiye edilmiş böylece reseptöre daha güçlü bağlanan, lipofilik özellikte agonistlar üretilmiştir. Lipofilik özellik plazma proteinlerine bağlanmayı

ve yağ dokusunda depolanmayı artırmış ve yarı ömrü uzatmıştır. Sadece 6.aminoasidin değiştirilmesiyle üretilenler (triptorelin ve nafarelin) yaklaşık 100-200 kez güçlü olmalarına karşın 6 ve 10. aminasidlerin değiştirilmesiyle elde edilenler (buserelin, leuprorelin) yaklaşık 50 kat daha güçlüdür. Günümüze değin sadece 7 agonist klinik kullanım için onaylanmıştır (Tablo I'de gösterilmiştir).

IVF siklusunda kullanılacak agonist seçimi için etkinin başlama süresi, gonadotropinleri ne kadar baskıladığı, kullanım yolu ve maliyet önemli kriterlerdir. Ancak agonistlerin etkilerinin karşılaştırılması net değildir, ayrıca minimal dozların ne olduğu ve kullanımın ne zaman bırakılacağı konusunda da çalışmalar henüz yeterli değildir. Kullanımda temel amaç LH'ı baskılamaktır ancak yaklaşık 15 yıldır kullanılmalarına rağmen karşılaştırma çalışmaları fazlaca yapılmamıştır. Histrelin ve deslorelin henüz yaygın kullanıma girmediğinden bunlar hakkında yorum yapılamamaktadır.

Buserelin ile yapılan doz bulma çalışmasında günlük 500 ug SC ya da 600 ug intranasal dozların en uygun düzeyleri sağladığı, günlük 200 ug SC nin sağladığı desensitizasyonun yeterli olmadığı gözlenmiştir (8). Buserelin günde 600-900 ugr 3 ya da 4 eşit doza bölünmüş (Suprefact Nasal Sprey 10 mg flakon, her püskürtme 100 ug, Suprecur Nasal Sprey 15 mg flakon, her püskürtme 150 ug) şekilde intranasal veya 500 ug tek doz SC (Suprefact proinjeksiyon flakon 1mg/ml, 5.5 ml flakon) uygulanmaktadır. Minimal etkili doz 600 ug IN veya 500 ug SC/ gündür (9).

Leuprolid (Lucrin 1 mg/0.2 ml, 2.8 ml lik flakon) SC olarak günde tek doz 0.25-1 mg uygulanır, depo formu da (3.75 mg veya 11.25 mg flakon) vardır. SC formlarıyla daha sabit bir kan düzeyi elde edildiği iddia edilmektedir.

Triptorelin ile yapılan doz bulma çalışmalarında malign hastalıklar için kullanılan dozun %15-50 kadarıyla supresyon sağlanabildiği görülmüştür. Bir çalışmada günlük 50 ug SC (minimal efektif doz) uygulamasının 100 ug/gün uygulamaya eşdeğer oranda desensitizasyon sağladığı gösterilmiştir (10). Triptorelin (Decapeptyl, SC 0.1 ya da 0.05 mg'lık 7 kullanıma hazır injektör) SC olarak yaygın olarak kullanılan bir GnRH-a dur.

Nafarelin (Synarel 200 ugr'lık 60 dozluk nasal spre, günlük doz ikiye bölünerek kullanılabilir) ile yapılan çalışmalarda ise minimal etkili doz 600 ug/gün intranasal olduğu saptanmıştır. Günlük 400 ug IN uygulamayla olguların %82 sinde desensitizasyon sağlanmasına rağmen klinik gebelik oranları 600 ug/gün IN' dan daha düşük bulunmuştur (11).

Yapılan bazı hayvan deneylerinde bugün kullanmakta olduğumuz dozdan daha düşük (1/10 ile bile desensitizasyon elde edilmiştir) dozlarda agonist kullanıldığında aynı baskılamanın elde edilebileceği gösterilmişse de doz düşürüldüğünde agonistin daha uzun süre kullanılması gerekeceğinden insanlarda uygun olmayabilir.

Desensitizasyon elde edildikten sonra agonist dozu düşürülerek etkinin devamı sağlanabilir. Triptorelin ile yapılan çalışmada baskılama sağlandıktan sonra ovulasyon induksiyonuna başlarken doz klasik 0.05 mg SC/gün'den 0.01 mg SC/gün'e düşürülmesi over yanıtını ve sonuçları etkilememiştir (12). Diğer bir çalışmada ise nafarelin dozunun 600 ug IN günden 200 ug IN güne düşürülmesi over yanıtı üzerinde olumlu etki göstermiştir (13). Günümüzde kullanılan agonistlerin ilk kullanımı ve ovulasyon induksiyonu sırasındaki minimum doz çalışmalarının artması ideal dozların ortaya çıkışını sağlayacaktır.

Agonistlerin uygulama yolları

Agonistler intranasal (IN), subkutan (SC) ve intramuskuler (IM) olarak uygulanmaktadır. Intranasal uygulamada, SC uygulamada verilen dozun %2-5 kadarı nasal mukozadan emilir, ancak emilim kişiden kişiye farklılık gösterebilir. Hastanın kendisinin uygulayabilmesi ve dozun kolay ayarlanabilmesi olumlu taraflarıdır. Ancak uygulama sıklığı (buserelin için günde 3 kez) ve üst solunum yolu enfeksiyonu varlığında uygulamada zorluk olumsuz yönleridir.

Yaklaşık 3 haftalık bir desensitizasyon dönemi sonunda LH bioaktivitesi tamamen suprese olur. Laboratuvar ölçümlerinde LH hala ölçülebilir miktarlarda olsa da alfa subunitesi veya glikozillenmiş formların varlığından (biyolojik olarak inaktif formlar) olabilir, biyolojik LH varlığını göstermez (14). Agonist uygulaması prematür LH pikini engellediği gibi özellikle polikistik overli hastalarda foliküler fazda ortaya çıkan tonik LH yükselmelerini de önleyecektir.

Agonist kullanımı sonrası FSH bioaktivitesinde de değişiklikler olduğu bildirilmiştir (15,16). Bazı çalışmalarda bioaktivite/radioaktivite oranının agonist kullanımı sonrası arttığı (olumlu yönde etki ettiği) bazı çalışmalarda ise tam tersi azaldığı, hatta ortaya çıkan bazı FSH isoformlarının reseptörlere bağlanarak anti-FSH gibi etki ettiği ve böylece eksojen FSH in etkisini dahi azaltabileceği ileri sürülmüştür (16).

Agonist kullanımı bırakıldıktan sonra ön hipofiz bir süre daha uyarılara yanıt veremeyecek durumdadır. Gonadotropinler üzerindeki baskının devam ettiği bu döneme refraktör period adı verilir. Bu refraktör dönem kullanılan agonistin süresi, dozu ve yapısına göre farklılıklar göstermekle birlikte 5 günden 3-4 haftaya kadar sürebilir. Normal plazma konsantrasyonlarına dönüş LH için daha yavaş FSH için ise daha hızlıdır. Bu nedenle agonist kullanılmış başarısız bir IVF siklusundan sonra ikinci bir deneme için 2 ay ara vermek uygun bir yaklaşımdır

Depo formlar

Yavaş salınımlı depo formlarında IVF sikluslarında kullanılmıştır. Triptorelin (Decapeptyl 3.75 mg flakon,IM) ve goserelin (Zoladex, 3.6 mg depo ve 10.8 mg uzun etkili implant formu, karın ön duvarına) kullanımından sonra 4 hafta süreyle etkili olarak gonadotropinleri baskılar. Depo preparatların kullanımının olumsuz yönü çok derin baskılamaya neden

olmasıdır. Bu nedenle kullanılacak gonadotropin ampul sayısı ve dolayısıyla maliyet artar. Ayrıca istenildiğinde uygulama kesilememekte ve bazen gereğinden daha uzun süre oosit ve embriyo agoniste maruz kalmaktadır. İmplantasyon ve klinik gebelik oranlarını depo preparatlarla daha düşük bulan yayınlar da mevcuttur (17,18,19).

Literatürde farklı agonistlerin depo formlarının karşılaştırma çalışmaları sınırlıdır. Orvieto ve ark. yaptıkları çalışmada depo leuprolid kullanılan sikluslarda depo triptorelin kullanılanlara oranla estradiol, yumurta sayısı ve kullanılan gonadotropin miktarları benzer olmasına rağmen implantasyon ve gebelik oranlarını daha yüksek bulmuşlardır (20).

Yapılan bir çalışmada buserelin ve nafarelin intranasal formları depo leuprolid ile karşılaştırılmış klinik gebelik oranları benzer bulunmuştur (21).

Albuquerque ve ark tarafından yapılan metaanalizde 6 çalışma değerlendirilmiş; depo preparatlar ile günlük agonist uygulamaları karşılaştırılmış; depo formlar kullanıldığında gonadotropin dozu daha yüksek ve ovulasyon induksiyonu süresi daha uzun bulunmuş klinik gebelik oranları farklılık göstermemiştir (22).

Günümüzde depo ilaçların dozunu yarıya düşürerek kullanımın öneren çalışmalarda vardır. Hsieh ve ark.ları yaptıkları çalışmada depo leuprolidin yarı dozu (1.88 mg, SC), günlük leuprolid uygulamasıyla karşılaştırılmış ve yarı dozun etkili baskılamayı yaptığı görülmüştür (23). Depo triptorelin kullanılan bir çalışmada normal depo dozunun yarısı (1.87 mg) kullanılmıştır. Supresyon süresi ve kullanılan gonadotropin ampul sayısı azalmış, gebelik oranları benzer bulunmuştur. Diğer taraftan günlük enjeksiyonlar kullanıldığında agoniste maruz kalınan süre daha kısa olmasına karşın, serum agonist düzeyleri depo preparatlara oranla daha yüksek bulunmuştur (24).

Sonuçta pratikte kullanılan dozların yarıysılada depo agonist uygulamalarında uygun sonuçlar alınmıştır ve günlük uygulamala yapamayacak bazı hastalarda kullanılabilirler. Ancak daha ziyade uzun süreli tedavi gerektiren endometriozis, myom ya da kanser tedavileri için düşünülmelidirler.

IVF uygulamalarında gebelik oranlarını artırmak amacıyla GnRH agonistleri çeşitli protokoller altında denenmiştir. Kısaca farklı kullanım protokolleri aşağıda tartışılmıştır:

Uzun protokol

GnRH-a'nın midluteal dönemde kullanılmaya başlanması ve hipofizer baskılanma sağlandıktan sonra ovulasyon induksiyonuna geçilmesi yöntemidir. Hipofizer baskılanmanın gerçekleşmesi genellikle serum estradiol düzeyinin ölçümü ile kontrol edilir ve estradiolun 50 pg/ml'nin altında olması hedeflenir. Agonist hCG enjeksiyonu yapılan güne kadar devam edilir. Önemli avantajı hCG'nin istenilen

zamanda yapılabilmesidir. Olumsuz tarafları ise over kisti oluşma riski, hazırlığın uzun sürmesi ve kullanılacak gonadotropin dozunun artmasıdır.

Agonist kullanımıyla sağlanan gonadotropin supresyonunun derinliğinin kullanılan GnRH-a'nın gücü ile doğru orantılı olduğu düşünüldüyse, bunun her zaman geçerli olmadığı görülmüştür. Örneğin nafarelin (daha güçlü GnRH-a) ile sağlanan LH ve estradiol supresyonu leuprolid (daha zayıf biopotensiye sahip) ile sağlanandan daha hafif bulunmuştur (25). Supresyon ne kadar derin olursa kullanılan gonadotropin dozu da o denli yüksek olmuş ve elde edilen matur oosit sayısı düşük bulunmuştur (25). Lam ve ark.larının yaptığı çalışmada desensitizasyon için LH yerine estradiol düzeyine bakmanın daha doğru olduğu, estradiolun aşırı derecede baskılandığı (<40 pg/ml) olgularda kullanılan gonadotropin dozunun daha yüksek ve gebelik oranlarının da daha düşük olduğu belirlenmiştir (26). Ancak başka bir çalışmada agonist kullanımı sonrası elde edilen estradiol düzeyi ile gebelik oranları arasında ilişki bulunamamış ve estradiolun aşırı baskılandığı olgularda gebelik oranları farklılık göstermemiştir (27). Günümüze değin ulaşan bilgilerden optimal supresyon düzeyi ve hangi agonistin optimal supresyonu sağlayabileceği net değildir.

Uzun protokol uygulanacak olanlarda GnRH-a siklusun folikuler ya da midluteal fazında başlanır. Midluteal fazda başlandığında baskılama daha hızlı sağlanmaktadır. Folikuler fazda başlandığında ise over kisti gelişme riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (28). Ayrıca foliküler fazda başlandığında ilk uyarıya bağlı estradiolün yükseleceği bunun da implantasyonu azaltabileceği belirtilmiştir (29).

Agonist kullanılan sikluslarda over kisti oluşumu %5-20 arası gözlenmektedir. Özellikle agonistin folikuler fazda başlandığı olgularda kist oluşumu daha sıktır. Kist varlığında ovulasyon induksiyonuna başlanmasının gebelik şansını olumsuz etkilediğini belirten yayınlar olduğu gibi etkilemediğini ileri sürenlerde vardır (30,31). Bu kistleri aspire etmenin getireceği yararlar tartışmalıdır. Genel yaklaşım desensitizasyon kontrolünde over kisti 3 cm üstünde ise aspire etmek bu çapın altında kist varlığında eğer estradiol düzeyi 50 pg/ml altında ise aspirasyon yapmadan ovulasyon induksiyonuna başlamaktır. Agonist kullanımı sırasında gelişen bazı kistler aktif olabilir ve estradiolde baskılanmayı engelleyebilir. Bunların aspirasyonu ovulasyon induksiyonuna başlamak için daha uzun süre agonist kullanılmasını engelleyecektir.

Agonist kullanımı sırasında kist oluşumunu azaltmak amacıyla oral kontraseptif kullanımı önerilmektedir. Oral kontraseptif (OKS) ayrıca gebeliği de önleyeceği için hatalı olarak gebe kadında agonist kullanımına engel olacaktır. Oral kontraseptif kullanılan protokollerde OKS'ye siklusun 1. günü başlanır, 14. ya da 21. gün de GnRH-a kullanımı başlamaktadır. Agonist başladıktan sonra OKS kullanımı kesilebilir ya da agonist 14. gün başlanmışsa OKS 21. güne kadar devam edilebilir (32).

Endojen gonadotropinlerde baskılanma sağladıktan sonra agonist dozunun azaltılmasının etkilerini araştıran birkaç çalışma mevcuttur (33,34). Desensitizasyon sağlandıktan sonra dozun düşürülmesinin sonuçları değiştirmediği saptandığından (kullanılan gonadotropin miktarında azalma da sağlamamıştır) agonist maliyetini düşürmek amacıyla agonist dozunun azaltılması yaygın bir uygulamadır.

Leondires ve ark ları uzun protokol uygulamasında 0.5 mg leuprolid yerine mikrod doz uygulamasını (20 ug 12 saat ara ile) denemişler ve mikrod doz uygulamasında iptal oranları daha yüksek olmasına karşın sonuçları normal doz uygulananlardakine benzer bulmuşlardır (35).

Ovulasyon induksiyonuna başlanmadan önce agonistin kullanıldığı süre de araştırma konusu olmuştur. Ovulasyon induksiyonu öncesi 14-115 gün arası leuprolid kullanıldığında hipoestrojenik olarak geçilen sürenin sonuçları anlamlı olarak etkilemediği görülmüştür. Ancak özellikle ileri yaşta zayıf over rezervli hastalarda uzun süre agonist kullanımı over yanıtını olumsuz olarak etkileyebilir. Endometriozisli hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda ise IVF uygulamasından önce uzun süre (6 ay) agonist kullanılmasının ciddi endometriozisi olan hastalarda gebelik oranlarını artırdığı gösterilmiştir (36).

Günümüze kadar ulaşan bilgiler değerlendirildiğinde ideal desensitizasyon protokolunu (LH pikini önleyen ancak over yanıtın çok baskılamayan, oosit ve embriyo kalitesini olumsuz etkilemeyen) ortaya koymak mümkün görünmemektedir. Ayrıca desensitizasyonun kesin olarak nasıl belirleneceği tartışmalıdır, çünkü immunoreaktif LH ölçülmesi bioaktif LH düzeyini net olarak gösteremeyebilir. Estradiol düzeyinin ölçülmesi daha sık olarak kullanılmaktadır. Buna ek olarak endometrium kalınlık ölçülmekte ve ince bulunması endojen gonadotropinlerin baskılandığının bir göstergesi olarak kabul edilmektedir.

Agonist kullanılan sikluslarda folikuler fazın son döneminde progesteron düzeyinin siklusların yaklaşık %20'sinde yükseldiği görülmüştür. Bu yükselişin oosit kalitesi ve endometrium üzerine etkileri tartışmalıdır. Progesteron yükselmesinin nedeni tüm olgularda agonistin baskısından kaçan endojen LH olarak açıklanamaz, çünkü bu olguların çoğunda LH düzeylerinin düşük olduğu saptanmıştır. Progesterondaki yükselmenin, zayıf over yanıtına ya da kullanılan yüksek doz eksojen gonadotropinlere bağlı olabileceği belirtilmektedir. Yüksek doz eksojen FSH'a bağlı olarak LH duyarlılığının artması da bir faktör olabilir. Ayrıca adrenal bezin de progesteron düzeyine katkısı araştırılmaktadır.

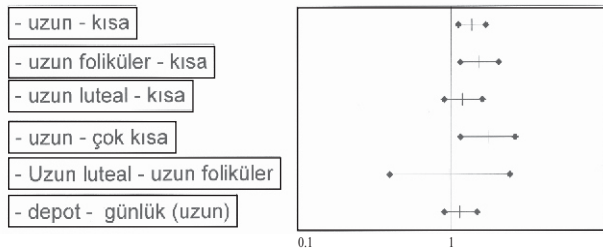
Agonist kullanılan sikluslarda hCG günü progesteron düzeyinin ne olması gerektiği tartışma konusudur. Bazı çalışmalarda progesteron 1ng/ml üstünde olanlarda gebelik oranının düştüğü bildirildiyse de bu bulgu diğer çalışmalarda doğrulanmamıştır.

Bu nedenle hCG günü progesteron düzeyine bakarak eğer yüksekse siklusun iptal edilmesi netlik kazanmamıştır. Younis ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada progesteron/estradiol oranına hCG injeksiyon günü bakılmış ve 1'in üstünde olan olgularda klinik gebelik oranları daha düşük bulunmuştur. Progesterondaki yükselmenin nedeni LH yükselmesine bağlı değil over rezervinin düşüklüğüne bağlı olduğu belirtilmiştir (37).

Agonistin eksojen gonadotropinler başlarken kesilmesi (Stop GnRH-a protokol)

Agonistin hCG gününe kadar devam ettirilmeyip kesilmesi her ne kadar LH baskılamasını devam ettirdiyse de bazı negatif etkiler ortaya çıkarmıştır. Bunlar paradoks gibi gözüksede aşağıdaki gibi özetlenmektedir: 1) GnRH-a'nın erken kesilmesi LH da daha derin bir baskılanmaya neden olmuştur. Günlük GnRH-a kullanımı LH alfa ünitesinin üretimine neden olmakta, agonist kullanımı kesildiğinde LH alfa iyice baskılandığı için gonadotropinlere duyulan gereksinim artmaktadır. 2) Sürekli kullanılan agonistin düşük bir miktar bioaktif FSH salgısına neden olmasıdır. Bu nedenle özellikle over rezervi zayıf bayanlarda agonistin erken kesilmesi olumsuz etki yapabilir. Over rezervi zayıf hastalarda GnRH-a erken kesilerek baskılayıcı etkinin erken ortadan kaldırılması ve daha iyi bir yanıt sağlanması hedeflenmiş olan bir çalışmada folikül sayısı ve implantasyon daha iyi bulunmuştur. (38). Ancak diğer çalışmalarda olasılıkla yukarıda sözü edilen nedenlerle istenilen olumlu sonuçlar alınamamıştır (39, 40).

Daya ve ark.larının yaptığı metaanalizde uzun protokolle "flare-up" protokolleri karşılaştırılmış ve uzun protokolün flare-up protokolden daha üstün olduğu gösterilmiştir (Şekil II) (41).



Şekil 2: GnRH agonist protokollerinin karşılaştırılması

Kısa Protokol (Flare-up)

GnRH-a'nın foliküler fazın başında (siklusun 2. günü) başlanması, bu dönemde endojen gonadotropinleri uyarıcı etkisinden faydalanılması ve hCG injeksiyon gününe kadar devam ettirilmesidir. Başlangıçtaki uyarıcı etkiden sonra desensitizasyon ve LH'ı baskılayıcı etkisi ön plana çıkmaktadır. Özellikle over rezervi zayıf olgularda uzun protokole üstünlüğü olacağı düşünülmüştür, aynı zamanda foliküler fazda başlandığı için uygulaması kolaydır.

Kısa protokolde temel sorun agonistin erken foliküler fazda yüksek gonadotropin dozu ile beraber uygulanmasıyla

endogen LH ve progesteronda yükselme olması, bunun da implantasyon ve gebelik oranlarını olumsuz etkilemesidir. Yapılan bazı çalışmalarda over rezervi sınırlı hastalarda kısa protokolün yararlı olduğu iddia edildiyse de daha sonraki çalışmalarda bu doğrulanamamıştır (42,43,44,45).

Son zamanlarda yapılan bir çalışmada flare-up yöntemi kullanılan hastalarda hCG günü kanda LH ve foliküler sıvıda androstenedion daha yüksek bulunmuştur. Bunun oosit kalitesi üzerine olumsuz etkisi olabileceği belirtilmektedir (46).

Endometriozis odağı mevcutsa agonist kullanıldığında ilk uyarıcı etki nedeniyle büyüdüğü ve intestinal obstruksiyona neden olduğu gösterilmiştir (47).

Agonisti foliküler fazın sadece ilk 3 günü kullanıp bırakan (ultra-short) protokoller de kullanılmıştır. Ancak klasik flare-up protokolünde sözü edilen sorunlardan dolayı yaygın kullanım bulmamıştır.

Agonistlerin Yan Etkileri

Nadir olmakla beraber, agonistlerin depo formlarının kullanımından sonra anafilaktik reaksiyon görülmüştür, bu nedenle depo formlarının evde değil klinikte uygulanması önerilmektedir. Agonist kullanımının herhangi bir teratojenik etkiye neden olmadığı gösterilmiştir (1). Sadece bir çalışmada erken gebelik döneminde agoniste maruz kalan bebeklerde hiperaktivite bozukluğu daha sık gözlemlenmiştir (48). Agonistler güvenilir ilaçlar olarak kabul edilmesine rağmen, özellikle uygulama başlamadan önce hastanın gebe olup olmadığı mutlaka sorgulanmalıdır.

Agonistlerin hipofiz dışındaki etkileri

Overler ve folikulogenez üzerine etkileri

Hipofiz dışında plasenta, meme, over, endometrium, periferik lenfositler ve prostat kanserinde GnRH reseptörü bulunmuştur (49). Overlerde GnRH'a benzer protein varlığı da saptanmıştır. Bazı in vitro çalışmalarda agonistlerin overde steroid sentezini inhibe ettiği gösterilmişken (50) diğerlerinde bu bulgu doğrulanamamıştır (51). Postmortem overler üzerinde yapılan çalışmalarda ise sadece dominant folikülde GnRH reseptörlerine rastlanmış, böylece GnRH-a 'na ancak olgun foliküllerin yanıt verebileceği ileri sürülmüştür (1).

Çalışmalarda elde edilen farklı sonuçların kullanılan farklı agonistlerden, farklı dozlardan, hücre kültürü şartlarından, in vitro koşullardan ve kullanılan hücrelerin siklusun değişik zamanlarında toplanmasından (siklusun farklı zamanlarında over hücrelerinde gonadotropin reseptörü aktivitesi farklı olabilir) kaynaklanabileceği bildirilmiştir.. Overlerde GnRH'nın insulin benzer büyüme faktör (IGF) sistemi üzerinden etkili olduğu ya da apoptozda rol oynadığına dair çalışmalarda bulunmaktadır (52).

Foliküler sıvıda agonist varlığını araştıran çalışmalarda bioaktif buserelin folikül sıvısı içinde saptanırken (<15 pg/ml) leuprolid 1 ng/ml' den daha az bulunmuştur. Bu da farklı agonistlerin over içinde farklı bioaktiviteler gösterebileceğini vurgulamaktadır (53).

Günümüze kadar oluşan bilgiler ışığında agonistlerin overler ve folikulogenez üzerine direk etkileri konusunda kesin bir yorum yapılamamaktadır (54)

Estradiol sentezi üzerine etkileri

Hsueh ve ark.ları hayvan deneylerinde GnRH-a'nın granuloza hücrelerinde steroid sentezini ve LH reseptör ekspresyonunu farmakolojik dozlarda baskıladığını göstermişlerdir (55). Ancak daha sonraki çalışmalarda estradiol sentezi üzerine etkiler farklılıklar göstermiştir. Bu farklılıklarda yine yukarıda sözü edilen metoda dayalı nedenlere bağlı olabilir.

Fabbri ve ark.larının yaptığı çalışmada in vitro şartlarda leuprolidin FSH uyarısına bağlı granuloza hücrelerinden estradiol üretimini baskılamadığı belirlenmiştir (56).

Bir çalışmada 10. aminoasidin de modifiye edildiği agonistlerin (örn. buserelin, leuprolid) estradiol sentezi üzerine uyarıcı etki yaptığı, 6. aminoasidin modifiye edildiği agonistlerin (triptorelin) bu etkiyi yapmadığı gösterilmiştir (57). Bu bulgu 10. aminoasidin overin bioaktivitesi ve granuloza hücresindeki reseptör üzerinde daha önemli rol oynadığını düşündürmüştür. Ancak bu sonuçlar leuprolid ile yapılan sonraki çalışmalarda doğrulanmamıştır. Dor ve ark.larının yaptığı çalışmada buserelin ve triptorelin kullanılan siklularda folikulden elde edilen luteinize granuloza hücrelerinde steroidogenezin azalmış olduğu gösterilmiştir (58).

Ayrıca diğer bir çalışmada baskılama sağlandıktan sonra leuprolid dozunun azaltılması estradiol düzeyinin daha hızlı artmasına neden olmuştur. Bunun agonistlerin in vivo estradiol sentezini inhibe ettiğini gösterdiği öne sürülmüştür (59). Ancak daha sonra yapılan mikrodoz uygulamaları (500 ugr/gün leuprolid yerine 40 ug/gün kullanılmıştır) estradiol düzeyinin rutin dozlar uygulanan siklularda oranla artmasını sağlamamıştır (60).

Agonist kullanılan siklularda insulin benzer büyüme faktörü I (IGF I)'in baskılandığı gözlenmiştir. Bunun baskılanması FSH'nin over üzerindeki etkisini azaltan önemli bir unsur olabilir (61).

Agonist kullanılan siklularda artmış eksojen gonadotropin ihtiyacının GnRH-a'nın over üzerine direk inhibitör etkisi nedeniyle mi yoksa endojen gonadotropin sekresyonunu baskılaması nedeniyle mi olduğu tartışma konusudur. Bu etki over rezervi iyi olan kadınlarda soruna neden olmayabilir ancak over rezervi sınırlı olanlarda ovulasyon induksiyonunun başarısını olumsuz etkileyebilir.

Progesteron sentezi üzerine farklı agonistlerle yapılan çalışmalar mevcuttur. Bir çalışmada leuprolidin granuloza-luteal hücrelerden progesteron sentezini etkilemediği gösterilmişken, diğer bir çalışmada ise buserelinin yüksek konsantrasyonlarda progesteron üretimini baskıladığı bildirilmiştir (62,1). Genel olarak agonistlerin luteal hücreler üzerinde steroid üretimini azalttığı kabul edilmektedir. Bunun nedeni pulsatil gonadotropin salgılanmasını luteal fazda da baskılamaya devam etmesi ve/veya overde steroid sentezi üzerine direk inhibitör etkisi olabilir. Bu nedenle agonist kullanılan siklularda luteal fazda progesteron desteği yaygın olarak uygulanmaktadır (14).

Oosit üzerine etkisi

Oosit üzerinde de GnRH reseptörleri bulunmuştur. GnRH'nin bu reseptörlere bağlanmasıyla oositin fonksiyonunu ve sperm-zona bağlanma kapasitesinin etkilenebileceği belirtilmiştir.

Hayvan deneylerinde GnRH-a'nın oosit maturasyonunu artırdığı belirlenmiştir (hücrelerarası kapıları LH'a benzer etkiyle kapatarak) (64). Bu nedenle agonist kullanılan siklularda oositin son maturasyonunu sağlamak amacıyla daha düşük doz hCG kullanılmasının yeterli olabileceği düşünülmektedir (65). Ancak insanda yapılan çalışmalarda agonist kullanılan siklularda immatur ya da zonası parçalanmış oosit sayısında, ayrıca diploid yumurta sayılarında artış belirlenmiştir (66). Yine de bu etkilerin direk agonistten kaynaklandığını iddia etmek mümkün değildir, çünkü agonistler kullanılarak çok fazla sayıda yumurta elde edildiği ve birlikte kullanılan gonadotropinlerin etkileri gözardı edilemez. Bu etkiler biraraya getirildiğinde agonist kullanılmasının sağladığı oosit sayısında artışın negatif etkilere ağır bastığı ortaya çıkmaktadır.

Endometrium üzerine etkileri

Endometriumda GnRH reseptörleri bulunmasına karşın ancak yüksek dozlarda GnRH'nun bu reseptörler üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle kullanılan dozlarda GnRH-a'larının endometriumda direk etki gösterip göstermediği kesinleşmemiştir. Bazı çalışmalarda agonist kullanılan siklularda endometrial reseptivitenin arttığı saptandıysa da diğer çalışmalarda bu bulgu doğrulanamamıştır (67,68)

Agonistlerin endometrium üzerine etkilerinin direk endometrial hücreler üzerine yaptıkları değişimlerden değil, endojen FSH ve LH'ı inhibe etmeleriyle ortamdaki dengeyi değiştirmesinden kaynaklandığı da iddia edilmiştir. Endometrial hücrelerde LH/hCG reseptörleri de tanımlanmıştır; agonistlerin gonadotropin sentezini baskılaması ve buna bağlı olarak endometrial LH reseptörü fonksiyonunu değiştirdiği ileri sürülmüştür (69).

GnRH-a kullanımının endometriumda neden olduğu hipoestrojenik ortamın etkileri de tartışma konusu olmuştur.

Ancak hipoestrogenik ortamın agonist kullanılan siklularda gebeliği artıran bir faktör olduğunu ileri sürmek için bilgiler henüz yeterli değildir.

Sonuçta agonistlerin kullanılmasıyla IVF sikluslarında gebelik oranlarının artma nedenleri hala kesinleşmemiştir. Erken LH yükselmesini önlemesi ve elde edilen yumurta sayısında artış en önemli pozitif faktörler olmakla beraber, eksojen gonadotropinlere over duyarlılığının azalmış olması net aydınlatılamamış, oosit, folikül ve endometrium üzerine etkileri hala kesinleşmemiştir.

GnRH Antagonistleri

GnRH agonistlerine paralel olarak hipofizde GnRH reseptörlerini bloke etme kapasitesi olan antagonistler geliştirilmeye çalışılmıştır. Ancak ilk üretilenlerin histamin deşarjına neden olması (lokal eritem, generalize ödem, anafilaktik reaksiyon) sonuç almayı etkilemiştir. Daha sonra üretilenlerde bu yan etki ortadan kaldırılmıştır. Antagonistlerin üretilmesinde agonistlerden farklı olarak doğal GnRH'nin içinde daha fazla aminoasit modifiye edilmiştir (agonistlerde 6. 10. pozisyonlardaki aminoasidler modifiye edilirken antagonistlerde 1,2,3 ve 8. pozisyonlardaki aminoasidler de modifiye edilmiştir) (Tablo III). Günümüzde yaygın olarak kullanılan 2 antagonist ganireliks (Orgalutran, 250 ugr/0.5 ml, 5 hazır injektör içeren kutuda) ve setroreliks (Cetrotide, 250 ugr tek injektör içeren kutularda ya da 7 injektörlük kutularda) de ilk 3 aminoasit aynıdır (çalışmalar genellikle bu 2 antagonist ile yapılmış olduğu için genelde ikisinden bahsedilecektir). Bu bölge özellikle GnRH reseptörüne bağlanan bölgedir ve molekülü agonist değil antagonist yapan özellik budur. Altıncı aminoasidin değiştirilmesi yarı ömrünü uzatmış, 8. ve 10. aminoasidlerin değiştirilmesi de daha önceki antagonistlerin histamin salgılatıcı etkisini ortadan kaldırmış III. kuşak antagonistler üretilmiştir.

Antagonistler hipofizdeki GnRH reseptörüne kompetitif olarak bağlanır, reseptörü bloke eder, uyarıcı (flare-

up) etki göstermezler ve agonistlerden farklı olarak FSH ve LH'ı hemen suprese ederler. FSH ve LH depolarını boşaltmazlar veya bu hormonların sentezini inhibe etmezler. Agonistlerin uzun süre kullanılmaları ve estrogeni baskılamalarıyla ortaya çıkan estrogen eksikliği semptomları antagonistlerde görülmemektedir. Reseptör üzerine kompetitif bağlandığı için antagonist dozunu değiştirerek supresyonun derecesi ayarlanabilir (etkileri doza bağlıdır). Endojen LH salgılaması üzerine etkileri FSH üzerine olduğundan daha fazladır (70) Agonistlerden farklı olarak antagonist uygulaması kesildiğinde GnRH reseptörleri hala fonksiyonel olduğu için endojen GnRH uyarısıyla beraber FSH ve LH salgılaması tekrar devam eder. Hatta GnRH antagonistleri kullanılırken doğal GnRH ya da GnRH agonistu kullanılarak yani ortamda GnRH molekülü miktarı antagonistlerden daha fazla hale getirilerek yine FSH ve LH sekresyonu gelişecektir (71). Antagonist kullanılan siklularda daha kısa bir ovulasyon induksiyonu süresi olması önemli bir avantajdır (yaklaşık 18-21 gün daha kısa bulunmuştur).

Antagonistlerin kullanımı

Antagonistler depo veya günlük SC kullanım amaçlı olarak geliştirilmişlerdir. Tek uygulama sonrası (0.25 mg SC) setroreliks 1-2 saatte maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşmış ortalama yarı ömür 20.6 saat, biyoyararlanım %85 bulunmuştur. Multipl injeksiyonlar sonrası ise setroreliks için yarı ömür 20-80 saat arasındadır (72).

Ganireliks için 0.25 mg SC uygulama sonrası yarı ömür 12.8 saat, biyoyararlanım %91.3 bulunmuştur (73).

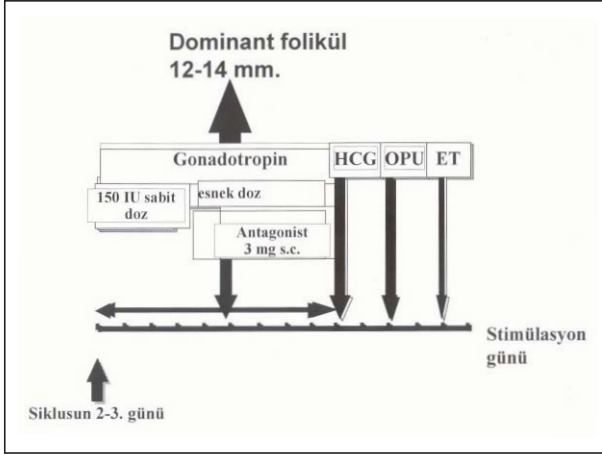
Antagonistlerin dozu optimal etkiyi elde etmede önemli olduğundan (LH yükselmesini önlemeli ancak sterodiogeneze için ortamda bir miktar LH bulunmasını sağlamalı) doz bulma çalışmaları sonucu kullanım için iki ayrı protokol önerilmiştir:

Tablo III. GnRH antagonistlerinin yapıları

	Amino asit dizilimi									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
GnRH (doğal)	PiroGlu	His	Trp	Ser	Tir	Gli	Lös	Arg	Pro	Gli-NH2
Setroreliks	D-Nal	D-Fe	D-Pal			D-Sit				D-Ala
Ganireliks	D-Nal	D-Fe	D-Pal			D-hArg		h-Arg		D-Ala
Nal-Glu	D-Nal	D-Fe	D-Pal		Arg	D-Glu				D-Ala
Antide	D-Nal	D-Fe	D-Pal		NicL	D-NicL		Lis		D-Ala
Azaline B	D-Nal	D-Fe	D-Pal		Fe	D-Fe		Lis		D-Ala
Antarelix	D-Nal	D-Fe	D-Pal		Fe	D-Hcit		Lis		D-Ala

Tek doz uygulaması

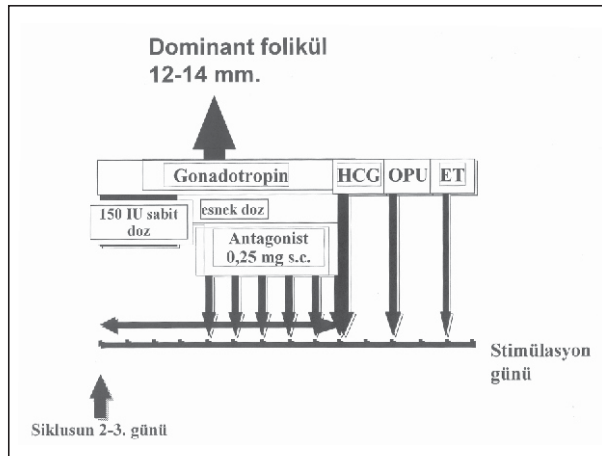
Geç foliküler fazda tek injeksiyon uygulaması (ovulasyon induksiyonun 7. günü veya estradiol 400 pg/ml'e ulaştığında 3 mg setoreliks SC) yaklaşık 6-17 gün süresince LH artışını önlemiştir (74). Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda 3 mg lık tek dozun LH artışından koruma süresinin 4 gün olduğu bundan sonra hergün için tek doz (0.25 mg) eklemeler yapılması gerektiği bildirilmiştir (Şekil III) (75).



Şekil 3: Antagonist tek doz uygulama

Multipl doz uygulaması

Setoreliks ve ganireliks için doz bulma çalışmaları sonucu LH'ı baskılayan günlük minimum etkili doz 0.25 mg SC olduğu saptanmıştır (73,76). Multipl doz uygulamasında antagonist fiks olarak ovulasyon induksiyonunun 6. günü başlanır (sabit protokol). Esnek protokole ise folikül çapı ve/veya estradiol düzeyine göre antagoniste başlanır (Şekil IV).



Şekil 4: Antagonist günlük uygulama

Esnek protokolle sabit protokol arasında gebelik oranları arasında fark olmadığı sadece antagonist kullanılan sürenin sabit protokole daha fazla olduğu (5.31.8 güne karşılık 3.41.1 gün; $p < 0.05$) bildirilmiştir (77). Shapiro yaptığı metaanaliz sonucu normal over rezervi olanlarda esnek protokol önermiştir (78). Folikül çapı ölçülerek dominant folikül 12-14 mm ye ulaştığında ya da 6 veya daha fazla >11 mm folikül olduğunda ya

da estradiol düzeyi >400 pg/ml olduğunda antagonist uygulamasına başlamıştır. Bazı olgularda 6. günü estradiol yüksek saptansada antagonist başladıktan sonra gonadotropin dozunun düşürülmemesi gerektiği çünkü antagonist kullanımıyla estradiolün düşebileceği belirtilmiştir. Antagonist başladıktan sonra estradiol düzeyi düşen tüm olgularda gonadotropin dozunun artımına gidilip gidilmeyeceği tartışmalıdır. Antagonist uygulandıktan sonra elde edilecek estradiol düzeyine göre planlanması gerektiği belirtilmektedir. Düşen estradiol düzeyinin implantasyonu olumsuz etkilemediği düşünülmektedir. Estradiolün aşırı düştüğü olgularda rekombinan gonadotropinler yerine LH içeren preperatların eklenmesini önerenler vardır ancak bunun gebelik oranlarını artırdığına dair kanıt yoktur.

Gebelik oranları en iyi 8-10 günlük OI ile elde edilmiş, daha kısa ve daha uzun sürelerde gebelik oranı düşmüştür.

Olivennes ve ark. larının yaptıkları çalışmada multipl doz (0.25 mg/gün setoreliks) ile tek doz (3 mg setoreliks) protokolleri karşılaştırılmıştır. Siklus başına gebelik oranları %24 ve %23 bulunmuş, diğer parametrelerde iki grup arasında benzerlik göstermiştir. Multipl doz ile tek doz uygulamanın eşdeğer sonuçlar verdiği belirtilmiştir (79).

Kullanımın genellikle sabahları yapılması önerilmektedir. Antagonist kullanıldığında LH yükselmesini 24 saat için %99 oranında önlemektedir. Bu nedenle sabah antagonist yapıp çıkan sonuca göre hCG zamanlaması yapılabilir.

Polikistikoverli (PKO) olgularda antagonist

PKO'li hastalarda en uygun yaklaşımın (agonist ya da antagonist) ne olduğu tartışmalıdır. Bracero ve ark.ları antagonist kullandığı PKO'li hastalar (17 hasta) ile tubal faktörü olanları karşılaştırmış ve sonuçları benzer bulmuş (klinik gebelik oranları; %30 ve %25.9) (80), Cardone ise PKOS lu hastalarda (retrospektif çalışma 18 hastada) antagonist kullanarak devam eden gebelik oranını %27.8 bulmuştur. Sonuç olarak PKO'li hastalarda antagonist kullanımının uygun olabileceği ileri sürülmüştür (81).

Erken foliküler fazda tonik LH yükselmeleri olan polikistik overli hastalarda antagonistin (ganireliks) 6. gün yerine daha erken 2-3. günlerde başlanmasını önerenler vardır. Yapılan bir çalışmada ganireliks PKO'li hastalarda ovulasyon induksiyonunun 2. günü rekombinan FSH ile birlikte başlanmış ve tüm olgularda ilk doz uygulandıktan sonra LH baskılanmıştır. Klinik gebelik %44 olarak elde edilmiştir. İnsuline dirençli PKO olgularında ovulasyon induksiyonu için kullanılan ampul sayısı daha yüksek bulunmuştur (31.4 e 20.8 ampul) (82).

PKO lu hastalar için bir diğer önemli nokta ise beden indeksinin 35 in üstünde olduğu olgularda LH supresyonu için daha yüksek doz antagoniste gerek olmasıdır. Böyle hastalarda antagonist dozunu 2 katına çıkararak uygulayanlar vardır. (81)

OHSS ve antagonistler

Antagonist uygulanan olgularda hiperstimulasyon riskini daha düşük bulan çalışma mevcuttur (uzun protokolle %6.5 antagonist ile %1.1) (84). Bunun nedeninin antagonist kullanılan sikluslarda 11-14 mm arası foliküllerin (antagonistin direk inhibitör etkisiyle), agonist kullanılan siklusa oranla, daha az sayıda olması ve hCG günü estradiolun daha düşük bulunması olduğu ileri sürülmüştür. Ancak bu konuda kesin yorum yapmak için gelecek çalışmaları beklemek gerekmektedir. Yakın zamanda yapılan metaanalizde OHSS riski açısından agonist ve antagonist siklusları arasında belirgin bir farklılık görülmemiştir (85).

Antagonist uygulanan sikluslarda OHSS den korunmak amacıyla hCG yerine GnRH-a kullanarak oosit maturasyonunu sağlayabilmek önemli bir avantajdır GnRH antagonistinin kullanıldığı siklusda GnRH agonisti (triptorelin (0.2 mg), leuporelin (0.5 mg) ve hCG (10000 IU, IM 30-36 saat sonra yumurta toplanmıştır) karşılaştırılmış ve devam eden gebelik oranları %18,%20 ve %13 bulunmuştur (83). Bu 3 ilaçla oosit maturasyonunu sağlanan sikluslarda sonuçlar benzerlik göstermiştir. GnRH-a kullanımında hCG kullanımına oranla elde edilen progesteron düzeylerinin daha fizyolojik olduğu belirtilmiştir.

Over rezervi düşük olgular ve antagonist kullanımı

Günümüze değin zayıf over rezervi olgularda antagonistlerin etkisine ilişkin sınırlı sayıda yayın mevcuttur. Akman ve ark. ları mikrod doz flare-up prokolu ile antagonist protokolunu zayıf over rezervi olan olgularda kıyaslamışlar elde edilen yumurta sayıları, implantasyon oranları ve gebelik oranları benzer bulunmuştur (86).

Copperman retrospektif çalışmada antagonistlerle mikrod doz flare-up prokollerini karşılaştırmış, antagonist prokolunda gebelik oranları sınırlıda olsa daha yüksek bulunmuştur (87).

Prough ve ark.ları ise antagonistler ile standart flare-up protokolunu karşılaştırdıkları çalışmada antagonistlerle siklus iptal oranlarını daha düşük bulmuşlar ancak gebelik oranları farklılık göstermemiştir (88). Bu çalışmalar ayrı ayrı değerlendirildiğinde hasta seçimi ve kullanılan protokoller açısından sorunlar olduğu görülmektedir. Bu nedenle kötü over rezervi olan olgularda antagonistlerin etkinliği için kesin yorum yapmak için bilgiler yeterli değildir.

Antagonistin küçük foliküller üzerinde direk inhibitör etkisi olduğu bunun da toplanan yumurta sayısının daha az olmasına neden olabileceği (matur oosit sayısı benzer bulunmuştur) üzerinde durulmaktadır. Bu nedenle özellikle zayıf over rezervi olan olgularda antagonist kullanırken ovulasyon induksiyonu süresi daha kısa ve gonadotropin dozu daha az olabilir ancak elde edilen yumurta sayısında olumsuz etkilenebilir.

Antagonist uygulaması planlanan olgularda siklus

öncesi oral kontraseptif (OKS) kullanımı yumurta toplama işlemini programlamayı kolaylaştırabilir ancak over yanıtına veya IVF sonuçlarına bir katkısı olmayacağı bildirilmiştir (78). OKS in neden olabileceği derin supresyon nedeniyle bırakıldıktan sonra hemen değil 4-5 gün sonra gonadotropinlere başlanması önerilmektedir.

Hipofiz dışı etkiler

Antagonistlerin hipofiz dışı etkileri ile ilgili kapsamlı derlemelerden biri Hernandez ve ark. ları tarafından yayımlanmıştır (89). Antagonistlerin özellikle lokal olarak üretilen büyüme hormonlarını (IGF ve EGF gibi) baskıladıkları ve böylece mitozu yavaşlatabilecekleri ileri sürülmüştür. Ortamda suprafizyolojik konsantrasyonlarda GnRH antagonisti bulunursa lokal hormonları baskılayabilecekleri düşünülmüştür.

GnRH antagonistinin yukarıda sözü edilen nedenlerle granuloza hücrelerinden estradiol sentezini azalttığı ve folikül gelişimini durdurabileceği ileri sürülmüştür (89). Ancak bu bulgu diğer çalışmalarda doğrulanamamıştır (90). Antagonistlerin korpus luteumun ilk oluştuğu dönemde de bir süre ortamda bulundukları ve luteinize granuloza hücrelerinden progesteron üretimini baskılayabilecekleri düşünülmektedir. Antagonist kullanılan ve luteal faz desteği verilmeyen IVF sikluslarında luteal faz daha kısa, estradiol daha düşük bulunmuş ve gebelik oluşmamıştır (91). Bir başka çalışmada ise antagonist sikluslarında ovulasyonu tetiklemek amacıyla LH,hCG ya da GnRH-a kullanılmış; ancak hangisi kullanılırsa kullanılsın luteal faz desteği olmazsa gebelik oranları düşük bulunmuştur (92). Bu nedenle antagonist sikluslarında progesteron suplemantasyonunun yapılması gerektiği vurgulanmaktadır.

Lin ve ark.larının yaptığı çalışmada buserelin kullanılan ve setroreliks kullanılan siklulardan elde edilen granuloza hücrelerinde steroidogenez kapasitesi karşılaştırılmış ve antagonist kullanılanlarda progesteron üretiminin agonist kullanılanlardan daha az etkilendiği gözlenmiştir.

Antagonistlerin endometrial hücreler üzerine direk etkisi tartışmalıdır. Bugün kullandığımız dozların çok üstündeki dozlarda (ganireliks 2 mg/gün) kullanıldığında implantasyon oranının düştüğü gözlenmiştir (73). Bir çalışmada yüksek doz antagonist kullanılan siklusda elde edilen dondurulmuş embriyolar daha sonraki siklusda çözülüp kullanıldığında, kontrol grubuyla (antagonist kullanmadan ovulasyon induksiyonu yapılan grup) benzer gebelik oranları elde edilmiştir. Bu nedenle yüksek doz antagonistin oosit ve embriyoyu etkilemediği endometrium üzerine direk etkiyle implantasyonu bozabileceği yorumu yapılmıştır (93). Büyüme faktörlerini baskılaması nedeniyle hücre siklusunu bozabileceği yönünde görüş bildirenlerde vardır (89). Antagonistler folikuler fazın geç döneminde kullanıldığı için erken dönemde endojen gonadotropinler üzerinde etkileri yoktur. Dolayısıyla endometrium üzerine etkileri agonistlerden farklıdır ve bu da antagonist sikluslarının agonist sikluslarından daha farklı gebelik oranlarına sahip olmasına neden olabilir.

Henüz endometrial maturasyon açısından antagonistlerin agonistlerle karşılaştırıldığı bir çalışma mevcut değildir.

Kolibianakis ve ark.ları antagonist uygulanan siklularda, normal overli kadınlarda oosit toplandığı gün endometrial biopsi yapmışlar ve endometriumu ortalama 2.5 gün olması gerekenden ileri bulmuşlardır (94). Antagonist başlanmasından önceki gonadotropin kullanılan süre ne kadar uzunsa ya da siklusun başındaki LH düzeyi ne kadar yüksekse endometrium histolojisi de o kadar ileri çıkmıştır. Bunun nedeni siklus başındaki yüksek LH ve estradiolun endometriumda progesteron reseptörlerini atırarak maturasyonu hızlandırması olabileceği vurgulanmıştır. .

Oosit üzerine antagonistlerin in vivo etkisi net olarak belli değildir. Germinal vezikülün parçalanmasına ve MII fazına geçmesine engel olabilecekleri ileri sürüldüyse de daha sonra yapılan klinik çalışmalar bunu doğrulamamıştır (73,89).

Schröder ve ark. ları yaptıkları çalışmada setoreliks ve triptorelini karşılaştırmışlar fertilizasyon, oositin morfolojik özellikleri benzer oranlarını benzer bulmuşlar, fakat setoreliksin spermin zonaya bağlanmasında inhibitör etki gösterdiğini ortaya koymuşlar (95). Bu etki IVF-ICSI olgularında önem taşımada inseminasyon yapılacaklarda gebelik oranını düşürebilir.

Embriyo kalitesinin karşılaştırması için yapılan bir çalışmada agonistler ile antagonistler arasında anlamlı fark bulunmamıştır (96). Diğer taraftan antagonistler embriyonun bulunduğu ortamda (son injeksiyondan 5-7 gün sonra) zaten pek bulunmayacakları için embriyo üzerinde negatif etkileri olduğu düşünülmemektedir.

Sonuç olarak, overlerde GnRH reseptörü bulunduğu bazı çalışmalarda gösterilmiş olsada agonist ya da antagonistlerin tedavide kullanılan dozlarıyla bu reseptörler üzerine ve dolayısıyla oosit, oluşan embriyolar ve endometrium üzerine etkileri kesin olarak bilinmemektedir.

Antagonistler ile agonistlerin karşılaştırılması

Antagonistlerle agonistler arasında yapılan çeşitli karşılaştırmalı çalışmalar mevcuttur. Kullanılan 2 farklı antagonistte göre aşağıdaki gibi özetlenebilir:

Setoreliks kullanılarak yapılan prospektif çalışmalar:

Olivennes ve ark. ları yaptıkları çalışmada setoreliks (tek doz 3mg) ve triptorelini karşılaştırmışlardır. Setoreliks grubunda induksiyon süresi daha kısa olmasına karşın daha az yumurta elde edilmiş; ancak agonist gubuyla kıyaslandığında klinik gebelik oranları benzer bulunmuştur (%21.2 ye karşılık %27.3). Burada önemli bir nokta LH yükselen (LH>10 mIU/ml) olgularda da antagonist kullanımı LH'ı baskılamış ve böyle olgularda gebelik şansı etkilenmemiştir(97).

Albano ve ark.larının (98) yaptığı çalışmada setoreliks ile buserelin karşılaştırılmış, Roulier ve ark.larının

(99) yaptığı çalışmada tek doz setoreliks ile depo agonist karşılaştırılmış gebelik oranları ilk çalışmada %22 ile %26, ikinci çalışmada %22.1 ile %22.5 bulunmuştur.

Antagonist sikluslarında kullanılan gonadotropin dozu daha düşük ve stimulasyon süresi daha kısa ve hCG günü estradiol düzeyi daha düşük bulunmuştur. Tek tek çalışmalara bakıldığında transfer edilen embriyo sayısı ve gebelik oranları farklılık göstermemiştir

Hohmann FP ve ark.larının yaptığı bir çalışmada GnRH-a kullanılan uzun protokol ile antagonist uygulaması karşılaştırılmıştır. Antagonist siklusunda, ovulasyon induksiyonu bir grup hastada 2. gün ve diğer grupta 5. gün başlanmış setoreliks uygulaması ise folikül 14 mm ulaşınca başlanmıştır. Bu üç grup arasında gebelik oranları anlamlı farklılık göstermemiştir. Siklusun 5. günü ovulasyon induksiyonuna başlanan grupta iptal oranı daha fazla olmasına karşın embriyo kalitesi daha iyi bulunmuştur. Sonuçta hafif ovulasyon induksiyonu antagonist siklusunda olumlu sonuç vermiştir (100).

Ludwig ve ark.larının yaptığı retrospektif çalışmada ise setoreliks ve depo triptorelin karşılaştırılmış gebelik oranları %20.1 ve %19.2 bulunmuştur (101).

Ganireliks kullanılan çalışmalar:

Ganireliks kullanılarak yapılan 3 karşılaştırmalı çalışmada bu antagonist ilkinde triptorelin ile ikincisinde buserelin ve üçüncüsünde leuprolid ile karşılaştırılmış gebelik oranları sırasıyla %31 ile %33.9, %20.3 ile %25.7 ve %36.1 ve %31.3 bulunmuştur. Gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (102,103,104).

Agonistlerin antagonistlerle karşılaştırıldığı 2 metaanaliz mevcuttur:

Ludwig ve ark.larının yaptığı setoreliks, ganireliks ve agonist kullanılan uzun protokolün karşılaştırıldığı metaanalizde (7 çalışma değerlendirilmiştir) setoreliks OHSS riskini agonist kullanımına oranla azaltırken, aynı etkiyi ganireliks için bulmamışlardır. Gebelik oranları da setoreliks ve uzun protokol için benzer ancak ganireliks kullanıldığında daha düşük bulunmuştur (84). Bu çalışmalarda antagonistlerin kullanıldığı protokoller ve gonadotropin preparatları farklılık gösterdiği için sonuçlar ihtiyatlı değerlendirilmelidir.

Al-Inany ve ark.larının yaptığı diğer bir metaanalizde (5 çalışma değerlendirilmiş, diğer metaanalizdeki 2 çalışma retrospektif oldukları için katılmamıştır) uzun protokol GnRH agonistleri ile antagonistler (antagonist ayırımı yapmaksızın) karşılaştırılmış; çalışmalarda prematur LH piki ve hiperstimulasyon oranları fark göstermemiş, antagonist uygulamalarında OI süresi ve kullanılan gonadotropin dozu daha düşük bulunmuş, ancak antagonist kullanılanlarda klinik gebelik oranının (çalışmalara tek tek bakıldığında anlamlı fark olmamasına karşın) biraz daha düşük olduğu belirlenmiştir (85).

Ancak bu metaanalizde kullanılan çalışmalarda merkezler farklıdır(antagonist kullanımında deneyimli merkezlerde sonuçlar daha iyi olabilir), farklı antagonistler farklı protokollerde kullanılmış ve değişik gonadotropinler uygulanmış olduğu için sonuç tartışmalıdır.

Antagonistlerin fetus üzerine etkisi

Setroreliks kullanılan bir çalışmada abortus oranı %16.8'e ektopik gebelik oranı %3.4 bulunmuş, major anomali oranı agonist sikluslarına benzer çıkmıştır (105).

Ganireliks kullanılan sikluslarda yapılan metaanaliz sonucunda ise agonistlerle karşılaştırıldığında abortus oranları

benzer bulunmuştur. Major konjenital malformasyon oranı ise %4.5 e karşılık agonist siklusunda benzer olarak %3.3 olarak belirlenmiştir. Ganireliksin perinatal sonuçlar açısından güvenilir olduğu vurgulanmıştır (106).

Sonuç olarak agonistler ve antagonistler IVF sikluslarında programlamayı kolaylaştıran ve gebelik oranlarının artışı sağlayan preparatlar olmasına karşın, ideal yöntemin ne olduğu ve hipofiz dışı etkileri henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Gelecek çalışmalar bu noktalara ışık tutacak ve en iyi sonuçları sağlayacak ilaçlar/protokoller belirlenecektir.

KAYNAKLAR

1. Dodson WC. Adjunctive gonadotropin releasing hormone analog therapy. In Adashi EY, Rock JA, Rosenwaks Z, editors. Reproductive Endocrinology, Surgery, and Technology, Lippincott-Raven Philadelphia; 1996, 2183
2. Speroff L, Glass RH, Kase NG (eds). Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility Williams and Wilkins, Baltimore, 1994; 83
3. Mongioi A, Maugeri G, Macchi M ve ark. Effect of gonadotrophin releasing hormone analogue administration on serum gonadotrophin and steroid levels in patients with PCO. Acta Endocrinol 1986;111:228-34
4. Loumaye E. The control of endogenous secretion of LH by GnRH-a during ovarian hyperstimulation for IVF and embryo transfer. Hum Reprod 1990;5:357
5. Beloosesky R, Kol S, ve ark.. Ovarian stimulation in IVF with or without the long GnRH-a protocol: effect on cycle duration and outcome. Fertil Steril 2000;74(1):166-8
6. Insler V, Lunenfeld B. Application of GnRH analogues in the management of female infertility in GnRH Analogues. 4th International Symposium on GnRH Analogues in Cancer and Human Reproduction Geneva, Şubat, 1996
7. Dekel N, Granot I..Interactions between oocyte and surrounding granulosa cells, molecular basis for an effect of GnRH-a on the oocyte cumulus complex. 4 th. International symposium on GnRH analogues in Cancer and Reproductive Medicine, Geneva, Şubat, 1996
8. Wren M, Tan SL, Waterstone J ve ark. The optimum dose and mode of administration of luteinizing hormone analogue in in vitro fertilization: A comparison of three regimens. Hum Reprod 1991;6:1370-72
9. Grimbizis GF, Tarlatzis BC. Dose finding agonists and antagonists In Diamond MP, DeCherney AH (eds): Infertility and Reproductive Medicine Clinics of North America WB Saunders Comp Philadelphia 2001,57
10. Balasch J., Comez P., Casamitjana R. ve ark.. Pituitary-ovarian suppression by the standard and half doses of D-Trp-6-luteinizing hormone-releasing hormone depot. Hum Reprod 1992;7:1230-34
11. Yuzpe AA, Nisker JA, Kaplan BR. Nafarelin acetate for pituitary down regulation in IVF: Comparison of two doses. J Reprod Med 1995;40:83-88
12. Simon A., Beshushan A., Shushan A., ve ark. A comparison between a standard and reduced dose of D-Trp-6-luteinizing hormone-releasing hormone administered after pituitary suppression for in vitro fertilization. Hum Reprod 1994;9:1813-17
13. Elgendy M, Afnan M, Holder R ve ark. Reducing the dose of gonadotrophin releasing hormone agonist on starting ovarian stimulation: Effect on ovarian response and in vitro fertilization outcome. Hum Reprod 1998;13:2382-5
14. Oppenheimer DS, Bikkai H, ve ark. Effects of chronic GnRH analogue administration on gonadotrophin and alpha-subunit secretion in postmenopausal women. Clin Endocrinol 1992;36:559-64
15. Matikainen T, Ding YQ. Differing responses of plasma bioactive and immunoreactive FSH and LH to GnRH-a in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 1992;75:820-5
16. Dalh KD Bicsak TA. Naturally occurring antihormone secretion of FSH antagonists by women treated with a GnRH analog. Science 1988;239:72
17. Hugues JN, Durnerin IC. Revisiting GnRH-a protocols and management of poor ovarian responses to gonadotrophins. Hum Reprod Update 1998; 4:83
18. Schats R, Schoemaker JS. The use of GnRH agonists (In) Gardner DK, Howles CM, Weissman A, Shoham Z (eds): Textbook of Assisted Reproductive Techniques. Martin Dunitz, London. 2001;483
19. Devreker F, Govaerts I ve ark. The long acting GnRH-a impaired the implantation rate. Fertil Steril. 1996;65(1):122-6
20. Orvieto R, Kerner R ve ark. Comparison of leuprolide acetate and triptorelin in assisted reproductive technology cycles: a prospective, randomized study. Fertil Steril 2002; 78(6):1268-71
21. El-Nemr A, Bhide M ve ark. Clinical evaluation of three different GnRH-a in an IVF programme: a prospective study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2002;103(2): 140-5
22. Albuquerque LE ve ark. Depot versus daily administration of GnRH-a protocols (Cochrane review). The Cochrane Library, Issue 1, 2004

23. Hsieh Y, Tsai H ve ark. Comparison of a single half dose long acting form of GnRH-a and short acting form of GnRH-a. *Fertil Steril*. 2000;73 (4):817-20
24. Bühler K. GnRH analogues safety aspects. 4th International Symposium on GnRH Analogues in Cancer and Human Reproduction In (eds): Lunenfeld B, Insler V: GnRH analogues Geneva, February 1996;89
25. Penzias AS, Shamina FN. Nafarelin versus leuprolide in ovulation induction for IVF: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol* 1992;79:739
26. Lam PM, Cheung ve ark. Effects of the intensity of down regulation on outcome of IVF-ET *Gynecol Endocrinol*. 2002;16(2):14-50
27. Levi R, Kupelioglu L ve ark. Complete down regulation is not mandatory for good ART cycle outcomes. *Eur J ObstetGynecol Biol* 2003;111(1):555-8
28. Ditkoff EC, Sauer MV. A combination of norethindron and GnRH-a minimizes cyst formation. *Hum Reprod*. 1996;11:1035-37
29. Penzias AS, Lee G, Seifer DB. Aberrant estradiol flare despite GnRH-a use is associated with low implantation. *Fertil Steril* 1994;61:558
30. Karande VC, Scott RT, Jones GS ve ark. Nonfunctional ovarian cysts do not affect ipsilateral or contralateral ovarian performance during in vitro fertilization. *Hum Reprod* 1990;5:431-3
31. Felberbaum RE, Ludwig M, Diedrich K. Agonists and antagonists In Diamond MP, DeCherney AH (eds): *Infertility and Reproductive Medicine Clinics of North America* WB Saunders Comp Philadelphia 2001;45
32. Balen A. GnRH agonists and superovulation for assisted conception. In Diamond MP, DeCherney AH (eds): *Infertility and Reproductive Medicine Clinics of North America* WB Saunders Comp Philadelphia 2001;89
33. Elgendy M, Afnan M ve ark. Reducing the dose of GnRH-a on starting ovulation induction *Hum Reprod* 1998;3:2382-5
34. Simon A. Benshuan ve ark. A comparison between a standart and reduced dose GnRH-a (triptorelin) on starting ovulation induction. *Hum Reprod* 1994;9:1813-7
35. Leondires MP, Escalpes M. Microdose follicular phase GnRH-a compared with luteal phase GnRH-a. *Fertil Steril* 1999;72(6):1018-23
36. Rickes D, Nickel I. Increased pregnancy rates after ultralong postoperative therapy GnRH-a in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2002;78(4):757-62
37. Younis JS, Matilsky M ve ark. Increased progesterone/estradiol ratio in the late follicular phase could be related to low ovarian reserve. *Fertil Steril* 2001;76(2):294-9
38. Muasher SJ, Mohti D ve ark. Cessation of GnRH-a down regulation combined with high dose gonadotrophins yield favorable results. 52nd Meeting of the ASRM 1996,abstr S38
39. Fujii S, Sagara M ve ark. A prospective comparison between long and discontinuous long protocol of GnRH-a for IVF. *Fertil Steril* 1997; 67(6):1166-8
40. Dirnfeld M ve ark. Cessation of GnRH-a upon down regulation vs. conventional long GnRH-a protocol in poor responders undergoing IVF. *Fertil Steril* 1999;72(3):406-11
41. Daya S. Long versus short protocol for pituitary desensitization in assisted reproduction cycles (Cochrane review). In *The Cochrane Library*, Issue 4, Oxford, Update Software, 1999
42. Padilla SL ve ark. Use of the flare up protocol with high dose FSH for IVF in poor responders. *Fertil Steril*. 1996;65(49):796-99
43. Karacan M, Erkan H, Karabulut O, Sarıkamış B, Çamlıbel T Benhabib M. Use of the flare-up protocol after failure with long regimens of GnRH-a. *J of Reprod Med*. 2001; 46(5):2001
44. Toth TL, Awwad JT e ark. Supression and flare regimens of GnRH-a. *J of Reprod Med*. 1996;41(5):321
45. Anserini P, Magnasco A ve ark. Comparison of a blocking vs. a flare-up protocol in poor responders with a normal and abnormal CCCT. *Gynecol Endocrinol* 1997;11(5):321-6
46. Bo-Abbas YY, Martin KA ve ark. Serum and follicular fluid hormone levels during IVF. *Fertil Steril* 2001;75(4): 694-9
47. Hall LL, Malone JM, Ginsburg KA. Flare up of endometriosis induced by GnRH agonist leading to bowel obstruction. *Fertil Steril* 1995;64:1204-6
48. Lahat E, Raziell A ve ark. Long term follow-up of children born after inadvertent administration of GnRH-a. *Hum Reprod* 1999;14:2656
49. Emons G, Ortmann O, Schulz KD. GnRH analogues in ovarian, breast and endometrial cancers. In Lunenfeld B, Insler V (eds): *GnRH Analogues-the State of the Art*. New York, Parthenon Publishing 1996;95-120
50. Tureck RW, Mastroianni L ve ark. Inhibition of human granulosa progesterone secretion by GnRH-a. *J Clin Endocrinol Metab*. 1982;54:1078
51. Caspar RF, Erickson GF ve ark. The effect of luteinizing hormone releasing factor and its agonists on human granulosa cells. *Fertil Steril* 1982;37:406
52. Ho MN, Delgado CH, Owens GA ve ark. Insulin like growth factor-II participates in the biphasic effect of a gonadotropin-releasing hormone agonist on ovarian cancer cell growth. *Fertil Steril* 1997;67:870-6
53. Dodson WC, Myers T ve ark. Leuprolid acetate serum and follicular fluid concentrations. *Fertil Steril*. 1988;50:612
54. Tarlatzis BC, Kolibianakis EM. Direct ovarian effects and safety aspects of GnRH agonists and antagonists. *Reprod Biomed Online*. 2002;5 Suppl 1(3):8-13
55. Hsueh AJW, Erickson GF. Extrapituitary action of GnRH-a. Direct inhibition of ovarian steroidogenesis. *Science* 1979;204:854
56. Fabbri R, Porcu E ve ark. The effect of leuporelin on steroidogenesis of human preovulatory granulosa cells in vitro. *J Assist reprod Genet* 1996;13(4): 287-92

57. Bussenot I, Azoulay BC ve ark. Modulation of steroidogenesis of cultured cells by GnRH-a. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1376
58. Dor J, Bider D ve ark. Effects of GnRH-a on human ova steroid secretion in vivo and in vitro results of a prospective in vitro fertilization study. *Hum Reprod* 2000;15(6):1225-30
59. Kowalik A, Barmat L. Ovarian estradiol production in vivo. Inhibitory effect of leuprolide acetate. *J Reprod Med* 1998;43(5):413-7
60. Leondires MP, Escalpes M ve ark. Microdose follicular phase GnRH-a compared with luteal phase GnRH-a for ovarian stimulation at IVF. *Fertil Steril* 1999;72(6):1018-23
61. Fiore CE, Dieli M, Caschetto S ve ark. Relative deficiency in circulating levels of insulin like growth factor I (IGF I) during long term treatment with a GnRH agonist. *Horm Metab Research* 1997;29:472-4
62. Smits J, Erard P ve ark. Pituitary gonadotrophin secretion capacity during the luteal phase in superovulation using GnRH-a. *Hum Reprod* 1992;7:125
63. Morales P. GnRH increases ability of the spermatozoa to bind to the human zona pellucida. *Biol Reprod* 1998;59:426-30
64. Dekel N, Granot I. Interactions between oocyte and surrounding granulosa cells. Presented at the Fourth International Symp on GnRH analogues, Geneva, Şubat, 1996
65. Ron El R, Herman A ve ark. Gonadotropins and combined GnRH-a gonadotropin protocols in a randomized prospective study. *Fertil Steril* 1991;55:574-8
66. Racowsky C, Prather AL ve ark. Prematurely condensed chromosomes and meiotic abnormalities in human oocytes. *Fertil Steril* 1997;63:932-8
67. Rutherford AJ, Subak RJ. Improvement of IVF treatment after buserelin. *Br Med J* 1988;296:1765
68. Remohi J, Gutierrez A ve ark. The use of GnRH-a in women receiving oocytes does not affect implantation rates. *Hum Reprod* 1994;9:1761
69. Toth P, Li X ve ark. Expression of hCG/LH hormone receptors and regulation of COX-I gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1283-8
70. Devroey P. GnRH antagonists. *Fertil Steril* 2000;73:15-7
71. Felberbaum R, Reissmann T, Kupker W. Preserved pituitary response under ovarian stimulation with HMG and GnRH antagonists (Cetrorelix) in women with tubal infertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995;61:151-5
72. Duijkers JM, Klipping C, Willemsen WNP ve ark. Single and multiple dose pharmacodynamics of the GnRH antagonist Cetrorelix in healthy female volunteers. *Hum Reprod* 1998;13:2392-8
73. The Ganirelix Dose Finding Study Group. A double blind randomized dose finding study to assess the efficacy of GnRH antagonist ganirelix to prevent premature LH surge in women undergoing ovarian stimulation with recombinant FSH (Puregon). *Hum Reprod* 1998;13:3023-31
74. Leroy I, d'Acremont MF ve ark. A single injection of a GnRH-a (Cetrorelix) postpones the LH surge. *Fertil Steril* 1994;62:461-7
75. Olivennes F, Alvarez S, Bouchard P ve ark. The use of GnRH antagonist Cetrorelix in a single dose protocol in IVF embryo transfer: A dose finding study of 3 versus 2 mg. *Hum Reprod* 1998;13:2411-14
76. Albano C, Smits J, Camus N ve ark. Hormonal profile during the follicular phase in cycles stimulated with a combination of human menopausal gonadotrophin and gonadotrophin releasing hormone antagonist (Cetrorelix). *Hum Reprod* 1996;11:2114
77. Mansour R, Aboulghar M ve ark. The use of GnRH antagonist in a flexible protocol: A pilot study. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:444-6
78. Shapiro DB. An overview of GnRH antagonists in infertility treatments. *Fertil Steril* 2003;80:1-7
79. Olivennes F, Diedrich K, ve ark. Cetrotide Multiple Dose International Study Group. *Reprod Biomed Online* 2003;6:432-8
80. Bracero N, Jurema M ve ark. PCOS patients have a favorable response to ganirelix. *Fertil Steril* 2002;78(Suppl 3):S149
81. Cardone VS. GnRH antagonists for treatment of PCOS. *Fertil Steril Supp* 2003;80:25
82. Elkind-Hirsch KE, Webster BW ve ark. Concurrent ganirelix and follitropin beta therapy is an effective and safe regimen for ovulation induction in women with PCOS. *Fertil Steril* 2003;79(3):602-7
83. Olivennes F. Induction of final oocyte maturation by a single dose GnRH agonist after ganirelix treatment. *Gynecol Endocrinol* 2001;15:(suppl 1):12
84. Ludwig M, Katalinic A, Diedrich K. Use of GnRH antagonists in ovarian stimulation for assisted reproduction technologies compared to the long protocol. *Arch Gynecol Obstet* 2001;265:175-82
85. Al-Inany H, Aboulghar M. GnRH antagonists for assisted conception (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 1, 2004
86. Akman M, Erden H. Comparison of agonistic flare up protocol and antagonistic multiple dose protocol in ovarian stimulation of poor responders: Results of a prospective randomized trial. *Hum Reprod* 2001;16:868-70
87. Copperman AB. Antagonists in poor-responder patients. *Fertil Steril* 2003;80:Suppl 1
88. Prough S, Blacwell JL ve ark. Effect of GnRH antagonist on cancellation rates in IVF cycles. *Fertil Steril* 2003;80(suppl 3):182
89. Hernandez ER. Embryo implantation and GnRH antagonists *Hum Reprod* 2000;15:1211-6
90. Ortman O, Diedrich K. Pituitary and extrapituitary action of GnRH analogues 1999;14(Suppl 1):194-206
91. Albano C, Grimbizis G ve ark. The luteal phase of nonsupplemented cycles after ovarian superovulation with hMG and GnRH antagonist cetrorelix. *Fertil Steril*. 1998;70:357-9
92. Beckers NG, Macklon NS ve ark. Nonsupplemented luteal phase characteristics after rFSH and GnRH antagonist. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4186-92

93. Kol S, Lightman A. ve ark. High doses of GnRH antagonist in IVF cycles do not adversely affect the outcome of subsequent frozen-thawed cycles. Hum Reprod 1999;14:2242-44
94. Kolibianakis E, Bourgin C ve ark. Effect of ovarian stimulation with rFSH and GnRH antagonist on endometrial maturation. Fertil Steril 2002;78(5):1025
95. Schröder AK, Schöpfer B, Ludwig M. Sperm to zona pellucida binding depends on the use of a GnRH-a or a GnRH antagonist. Fertil Steril 2003;79(3):648
96. Raziel A., Friedler S, ve ark. Comparison of COH between GnRH agonist and antagonist. Presented at the Annual Meeting of the Israeli Society of Fertility Study, Israel, 1998
97. Olivennes F, Belaisch AJ ve ark. Prospective randomized study of IVF-ET with a single dose of cetrorelix or a depot GnRH-a(triptorelin). Fertil Steril 2000;73:314
98. Albano C, Felberbaum RE ve ark. Ovarian stimulation with hMG phase III European study comparing cetrorelix and GnRH-a (buserelin) 2000;15:526
99. Roullet R, Chabert OV ve ark. Depot GnRH agonist versus the single dose of antagonist (cetrorelix) in patients undergoing IVF. Reprod Biomed Online 2003;7:185-9
100. Hohmann FP, Macklon NS, Fauser BC. A randomized comparison of two ovarian stimulation protocols with GnRH antagonist cotreatment for IVF commencing recombinant FSH on cycle day 2 or 5 with the standard long GnRH-a protocol. J Clin Endocrinol Metab 2003;88(1):166-73
101. Ludwig M, Felberbaum RE ve ark. LHRH antagonist protocols in IVF do not lead worse results than the long protocol. Ref Gynecol Obstet 2000;7:249-50
102. European Orgalutran study group. Mannaerts ve ark. Hum Reprod 2000;15:1490-98
103. European and Middle East Orgalutran Study Group. Hum Reprod 2001;16:644-51
104. North American Ganirelix Study Group. Fertil Steril. 2001;75:35-45
105. Ludwig M, Felberbaum RE. Health of 227 children born after COH for IVF using cetrorelix. Fertil Steril 2001;75:18-22
106. Boerrigter PJ, Bie JJ ve ark. Obstetrical and neonatal outcome after COH for IVF using ganirelix. Hum Reprod 2002;17(8):2027-34

ACİL SEZARYEN HİSTEREKTOMİ YAPILAN OLGULARDA MATERNAL MORBİDİTE

Maternal Morbidity in Emergency Cesarean Hysterectomy

Dr.Mehmet A. OSMANAĞAOĞLU, Dr.Selen OSMANAĞAOĞLU, Dr.Mehmet ÖZEREN,
Dr.Hasan AKYÜZ, Dr.Hasan BOZKAYA

KTÜ TIP FAKÜLTESİ, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD,

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, kliniğimizde, acil sezaryen histerektomi yapılan olguların maternal morbidite yönünden değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal-Metod: Olgular yaş, önceki doğum sayıları, doğum şekilleri, operasyon endikasyonları, patoloji sonuçları, gereken kan transfüzyon miktarı, klinikte yatış süreleri ve operasyon komplikasyonları açısından retrospektif olarak incelendi.

Sonuçlar: Ocak 1990 - Ocak 2000 tarihleri arasında doğum yapan gebe sayısı 4071 olarak saptandı. Sezaryen sekiyo operasyonu yapılan 1168 olguda, sezaryen histerektomi insidansı % 29 olarak bulundu. Endikasyon olarak 3 (%43) olguda uterus rüptürü, 4 (%57) olguda uterus atonisi saptandı. Olguların 3'ü subtotal histerektomi ve 4'ü total abdominal histerektomi yapılmıştır. Komplikasyon olarak 1 olguda ateş gelişti. Ortalama 4.7 ünite/olgu kan transfüzyonu yapıldı. Maternal mortalite saptanmadı.

Yorum: İntra ve postoperatif dönemde komplikasyonları önlemede, cerrahi teknik, kan ve kan ürünleri desteği, uygun tedavi önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Sezaryen histerektomi, maternal morbidite

ABSTRACT

Objective: In this study, our aim was to evaluate maternal morbidity of the cases who underwent emergency cesarean hysterectomy in our clinic.

Method: Maternal age, numbers of prior deliveries, mode of delivery, operative indications, pathologic findings, blood transfusion rate, hospitalisation time and postoperative complications were analysed.

Results: Between January 1990 and January 2000, totally 4071 pregnant women were delivered. The cesarean hysterectomy incidence was 29 % in all cesarean sectio cases. The indications for cesarean hysterectomy were ruptured uterus in 3 (43%) and atony in 4 (57%) cases. Subtotal hysterectomy in 3 cases and total abdominal hysterectomy in 4 case were performed. As complication, in 1 case fever was determined. The mean rate of blood transfusions was 4.7 units/cases. There was no maternal mortality.

Conclusions: To decrease intra and postoperative complications, surgical technique, blood transfusions and appropriate treatment are important in a emergency intervention.

Key Words: Cesarean hysterectomy, maternal morbidity

GİRİŞ

İlk sezaryen histerektomi operasyonu 1876 yılında, Eduardo Porro tarafından, sezaryen sekiyo ile bebek doğurtulduktan sonra subtotal histerektomi ve unilateral salpingo-ooferektomi yapılarak gerçekleştirilmiştir (1). Cerrahi tekniklerin gelişmesi, anestezi tekniklerinin gelişmesi, güvenli kan transfüzyonu olanaklarının sağlanması ve antibiyotiklerin yaygın olarak kullanıma girmesiyle operasyondaki maternal morbidite ve mortalite riski azalmıştır (2).

Bu çalışmada, kliniğimizde farklı endikasyonlarla yapılan acil sezaryen histerektomi olgularını sezaryen endikasyonları, maternal morbidite yönünden değerlendirmeyi amaçladık.

MATERYAL ve METOD

Ocak 1990 ve Ocak 2000 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalında acil sezaryen histerektomi yapılan 7 olgu retrospektif olarak incelendi. Olgular yaş, önceki doğum sayıları, doğum şekilleri, operasyon endikasyonları, patoloji sonuçları, gereken kan transfüzyon miktarı, klinikte yatış süreleri ve operasyon komplikasyonları açısından incelendi.

BULGULAR

Kliniğimizde, Ocak 1990-Ocak 2000 tarihleri arasında doğum yapan gebe sayısı 4071 olarak saptandı. Sezaryen sekiyo ile doğumu gerçekleştirilen gebe sayısı ise 1168'dir. Sezaryen sekiyo oranımız % 29 olarak bulunmuştur. 7 olguya acil endikasyonlar ile sezaryen histerektomi operasyonu uygulanmıştır. Buna göre tüm gebelikler içindeki insidansı % 0.17, tüm sezaryen sekiyo olan gebelikler içindeki insidansı ise % 0.60 olarak tespit edildi.

Olguların yaşları 31-38 (ortalama 34 yaş) arasında değişmektedir. Ortalama gebelik haftası 37.8± 3.9 hafta idi. Olguların önceki gebelik sayıları 3-4 (ortalama 3) arasında idi. Grand multipar hastamız yoktu. Ortalama operasyon süresi (62-230) 125 dakika idi.

Sezaryen histerektomi endikasyonları Tablo I'de gösterilmiştir. Olgulardan 4 (% 57)'üne atoni kanaması ve 3 (% 43)'üne uterus rüptürü endikasyonlarıyla sezaryen histerektomi uygulanmıştır. Olguların 3 (% 43)'üne subtotal, 4 (% 57) olguya total abdominal histerektomi yapılmıştır.

Tablo 1. Sezaryen Histerektomi Endikasyonları

Endikasyon	n	%
Atoni	4	57
Uterus Rüptürü	3	43
Plasenta Accreata	-	-
Alt Segment Kanaması	-	-
TOPLAM	7	100

Uterus rüptürü gelişen 3 (% 43) hastamız vardı. İki hastamız periferden acil olarak sevk edilen ve doğum eyleminde bulunan hastalardı. Her ikisi de daha önce sezaryen seksiyon geçirmiş ve bu gebeliklerinde doktor kontrolünde değillerdi. Bu hastalarda sezaryen seksiyon sırasında uterus rüptürü tespit edilmesi üzerine sezaryen histerektomi yapıldı. Bir hastamızda servis şartlarında preeklampsi ve intrauterin exitus fetus tanısıyla tıbbi indüksiyon uygulanırken uterus rüptürü gelişti. Hastanın daha önceden uterusa yönelik bir operasyon öyküsü yoktu.

Atoni kanaması nedeniyle sezaryen histerektomi uygulanan 4 hastamız vardı. İçlerinde, 1 hastada sezaryen seksiyon öyküsü mevcuttu. Hastaların hepsi preeklampsi tanısı almış ve ikisi doğum eylemi başlamış olarak başvurmışlardı. Preeklampsi tablosunda olan hastalara yapılan non stres testlerin reaktif olmaması üzerine sezaryen seksiyon kararı verilmişti. Operasyona alınan hastaların ikisinde plasenta dekolmanı tespit edildi, atoni gelişen hastalara tıbbi müdahalenin yetersiz kalması üzerine sezaryen histerektomi uygulandı.

Sezaryen histerektomi sonrasında hastalarımızın birinde 38.5°C'ye kadar yükselen ateş görülmüştür. Bu olguda erken membran rüptürü (EMR) mevcuttu, diğer olgularda EMR tespit edilmedi. Hastalarımızın tümüne ortalama 9 gün sefalosporin ağırlıklı intravenöz antibiyotik verildi. Olguların klinikte kalış süreleri 8-13 gün (ortalama 10 gün) olarak belirlendi. Gerekli kan transfüzyon miktarı 2-8 ünite (ortalama 4.7 ünite/olgu) arasında değiştiği saptandı. Olguların sezaryen histerektomi materyali patolojik incelemeye alındı. Patoloji sonuçları klinikle uyumlu olarak, EMR tanılı 1 olguda (%14) enfeksiyon bulguları olarak raporlandı. Bir olguda (%14) myoma uteri saptandı. Diğer olguların patoloji sonuçları nonspesifik olarak desidual reaksiyon ve kanama odakları olarak rapor edildi.

TARTIŞMA

Kliniğimizde yapılan sezaryen seksiyon olgularının toplam doğum sayısı içindeki oranı % 28.69 olarak bulunmuştur. ABD de 2000 yılındaki aynı oran % 20 dir (2).

Tüm doğumlara göre sezaryen histerektomi insidansı literatürde 100.000'de 15-235 olarak bildirilmiştir (3-4). Biz bu oranı literatürle uyumlu olarak 100.000'de 172 olarak bulduk.

Sezaryen seksiyon olmuş 1168 olguya göre sezaryen histerektomi insidansı ise literatürde % 0.2-1 olarak bildirilmiştir (3,4). Bizim elde ettiğimiz sonuç % 0.60 olarak literatürle uyumludur.

İntrauterin enfeksiyon, sezaryen ile doğum, önceden sezaryen ile doğum yapmak, plasenta previa, plasenta accreata ve uterus atonisi, onarımın uygun olmadığı uterus rüptürü olguları acil sezaryen histerektomi için risk faktörleri olarak kabul edilirler (5). Uterin atoni için aşırı gerilmiş bir uterus atoniye eğilim olduğundan çoğul gebelik, makrozomik bebek veya polihidramnioslu kadınlar risk altındadır ve bu kadınlar dikkatli izlenmelidir. Uterus gevşemesine neden olan halojenli hidrokarbon içeren genel anestezi, uzamış doğum ve hızlı doğumda kan kaybı artar. Ayrıca; multiparite, daha önceki doğumda atoni hikayesi ve koryoamnionitisinde atoni insidansını arttırdığı bildirilmiştir (6). Çalışmaların çoğunda uterin atoni en sık sezaryen histerektomi nedeni olarak görülmektedir. Bai ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada sezaryen histerektomi yapılan 54 hastanın endikasyonları olarak % 41.58 uterin atoni, %23.76 plasenta previa accreata, % 16.83 plasenta accreata, %11.88 plasenta previa olarak belirtilmiştir (7). Bizim çalışmamızda endikasyonlar içinde uterin atoni % 57 olarak literatürle uyumlu olarak bulunmuştur.

Uterus rüptürü tamamen normal bir uterusda görülebileceği gibi, daha önceki uterus yaralanmalarına, anomaliye veya intrauterin manüplasyonlara bağlı da olabilir (8). İki veya daha fazla sezaryen seksiyon geçiren hastalarda % 1.1-1.8 sıklıkta görülür (4,9). Klasik insizyonda rüptür oranı %12 gibi yüksek bir orandadır (10).

Plasenta accreata, plasentanın tümü veya bir kısmının alttaki uterin duvara anormal olarak tutunmasıdır (11). Plasenta accreata'da tercih edilen tedavi şekli histerektomidir. Konservatif yaklaşım sadece fertilitasını korumak istenen genç hastalara uygulanmalıdır. Günümüzde, sezaryen histerektomi endikasyonu olarak plasenta accreata'nın, uterus atoni kanamalarına göre daha sık görüldüğüne dair çalışmalar mevcuttur (12,13).

Sezaryen histerektomi sırasında en sık görülen komplikasyon hemoraji ve üriner sistem yaralanmasıdır (14). Eğer histerektomi hasta travay çıktıktan sonra yapılacaksa, tüm serviksi ve squamocolumnar birleşim yerini birlikte çıkarmak zordur ve bu nedenle çoğu kez bırakılır. Operasyonda komplikasyon riskini arttıran ve ameliyatı daha zorlu hale getiren nedenler; doku vaskülaritesinde artış, doku ödemi, açılmamış ve genişlemiş olan serviksin değişen anatomik pozisyonu, birlikte extra ve intrauterin patolojik durumların oluşu, doku ve çevre yapıları yayılan kanama ve operasyonun yapılmasını gerektiren acil durumlardır. Aşırı retroperitoneal ve ligamentum latum hemorajisi ile birlikte olan bir uterus rüptürü, uterus myomu ya da serviksin in situ karsinomu için yapılan bir histerektomiden oldukça farklıdır. Acil durumda, eğer kanama aşağı uterus segmentinde değilse veya plasenta previa, accreata ve ağır sepsis değilse subtotal histerektomi yapılabilir.

Sezaryen histerektomi komplikasyonlarına yol açabilecek en önemli risk faktörleri olarak, genel anestezi, şişmanlık, % 30 dan daha aşağı hematokrit olarak bildirilmiştir (15). Aboelmagd'ın yaptığı çalışmada acil sezaryen histerektomi vakalarında subtotal histerektomi yapılan olguların total histerektomi yapılan olgulardan daha düşük postoperatif morbiditeye sahip olduklarını belirtmiştir (13).

Plauche ve ark. 'nın 108 sezaryen histerektomi olgusunda % 30.5 oranı ile en sık postoperatif morbidite olarak febril morbidite tespit edilmiş ve febril morbiditenin operasyon süresinin uzamasıyla doğru orantılı olarak arttığı belirtilmiştir (16). Postoperatif morbidite olarak en sık üriner sistem infeksiyonunun görüldüğünü bildiren yayınlar da vardır (13,17). Sezaryen histerektomi uygulanan hastaların % 5-10 unda alt üriner sistem infeksiyonu, % 0.7-15 pelvik sellülit, %4-5 insizyon yeri infeksiyonu, %3.8 pelvik abse geliştiğini belirtmiştir (17). Yine, % 0.9-6.7 oranında mesane yaralanması ve mesanesi yaralananların % 15 inde vesikovaginal fistül saptanmıştır (18). Bizim vakalarımızdan bir tanesinde (% 14) postoperatif dönemde 38.5°C ye kadar çıkan ateş görülmüş, belirtilen diğer komplikasyonlar görülmemiştir. Bu hastamız EMR tespit edilen hastamızdı. Olgularımızdaki düşük morbidite oranı uygun postoperatif bakıma ve hasta sayısının az olmasına bağlı olabilir.

Sezaryen histerektomi vakalarında maternal mortalite oranı % 0-10.1'dir (19). Akut hemorajik şok ve pulmoner embolizm perioperatif ölüm nedenleridir. Hemoraji hayatı tehdit edici boyutta olabilir. Sezaryen histerektomi yapılan hastaların

% 56-100'üne genelde 2-3 ünite kan transfüzyonu yapılır (20). Yaklaşık olarak %2 hasta postoperatif hemoraji nedeniyle tekrar opere edilir. Bu hastalarda genellikle kanamalar infundibulopelvik ligament veya uterin vasküler pedikülden olur (18,19). Bizim olgularımızda belirtilen komplikasyonlar görülmemiştir. Ortalama 4.7 ünite/olgu kan transfüzyonu yapılmıştır.

İntra ve postoperatif dönemde komplikasyonları önlemede, cerrahi teknik, kan ve kan ürünleri desteği, uygun tedavi önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

- 1- Waszynski E: Surgical technique for cesarean section of Eduardo Porro (1842-1902) and its significance for obstetric development. In the 150th anniversary year of method's creator Ginekolo Pol 1994; 65 (4):196-201.
- 2- Kastner ES, Figueroa R, Garry D, Maulik D: Emergency peripartum hysterectomy: experience at a community teaching hospital. Obstet Gynecol 2002; 99 (6): 971-5.
- 3- McMahon MJ, Luther ER, Bowes WA Jr, Olshan AF: Comparison of a trial of labor with an elective second cesarean section. N Engl J Med 1996; 335: 689-95.
- 4- Leung AS, Leung EK, Paul RH: Uterine rupture after previous cesarean delivery: maternal and fetal consequences. Am J Obstet Gynecol 1993; 169 (4): 945-50.
- 5- Stanco LM, Schrimmer DB, Paul RH, Mishell DR Jr: Emergency peripartum hysterectomy and associated risk factors. Am J Obstet Gynecol 1993; 168 (3Pt1):879-83.
- 6- Chestnut DH, Eden RD, Gall SA, Parker RT: Peripartum hysterectomy: a review of cesarean and postpartum hysterectomy Obstet Gynecol 1985; 65 (3): 365-70.
- 7- Bai SW, Lee HJ, Cho JS, Part YW, Kim SK, Park KH: Peripartum hysterectomy and associated factors. J Reprod Med. 2003; 48 (3): 148-52.
- 8- Kieser KE, Baskett TF: A 10-year population-based study of uterine rupture. Obstet Gynecol 2002; 100 (4):749-753.
- 9- Miller DA, Diaz FG, Paul RH: Vaginal birth after cesarean: a 10-year experience. Obstet Gynecol 1994; 84 (2):255-8.
- 10- Rosen MG, Dickinson JC, Westhoff CL: Vaginal birth after cesarean: a meta-analysis of morbidity and mortality. Obstet Gynecol 1991; 77 (3):465-70.
- 11- Hutton L, Yang SS, Bernstein J: Placenta accreta: A 26 year clinicopathologic review (1956-1981). NY State J Med 1983; 83 (6): 857-866.
- 12- Wenham J, Matijevic R: Post-partum hysterectomies: revisited. J Perinat Med 2001; 29 (3):260-5
- 13- Aboelmagd MS, Kasrawi R, Hathout H: Emergency hysterectomy in obstetric practice. Int J Gynaecol Obstet 1987; 25 (6): 437-40.

- 14-Yancey MK, Harlass FE, Benson W, Brady K: The perioperative morbidity of scheduled cesarean hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1993; 81 (2):206-10.
- 15-Green SL, Sarubbi FA Jr: Risk factors associated with post cesarean section febrile morbidity. *Obstet Gynecol* 1977; 49 (6):686-90.
- 16-Plauche WC, Gruich FG, Bourgeois MO: Hysterectomy at the time of cesarean section. *Obstet Gynecol* 1981; 58 (4) : 459-64.
- 17-Barclay DL, Hawks BL, Frueh DM, Power JD, Struble RH: Elective cesarean hysterectomy: a 5 year comparison with cesarean section. *Am J Obstet Gynecol* 1976;124 (8): 900-11.
- 18-Ledger WJ, Child MA: The hospital care of patients undergoing hysterectomy: an analysis of 12,026 patients from the Professional Activity Study. *Am J Obstet Gynecol* 1973;117 (3):423-33.
- 19-Amirikia H, Zarewych B, Evans TN: Cesarean section: a 15-year review of changing incidence, indications, and risks. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140 (1):81-90.
- 20-Park RC, Duff WP: Role of cesarean hysterectomy in modern obstetric practice. *Clin Obstet Gynecol* 1980; 23 (2):601-20.

DIABETES INSIPITUS ve GEBELİK OLGU SUNUMU

Diabetes insipidus and pregnancy :a case report

Dr.Birgül GÜRBÜZ, Dr.Serap YALTI, Dr.Yasemin ÇAKAR.

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ÖZET

Diabetes insipidus(D.I) ve gebeliğin birlikte görülmesi nadir bir durumdur. Biz diabetes insipiduslu bir olgunun gebeliğini sunuyoruz. Gebelik sorunsuz seyretti. Vazopressin ihtiyacı son trimesterde hafifçe azaldı.

Anahtar kelimeler: Diabetes insipidus, gebelik.

ABSTRACT

The coexistence of diabetes insipidus (D.I.) and pregnancy is rare. A case of a pregnant woman with diabetes insipidus was reported. The course of the pregnancy was uneventful except for a slightly decreased need for vasopressin during the last trimester.

GİRİŞ

Diabetes insipidusun dört farklı tipi vardır.Nörojenik tipte antidiüretik hormon (vazopressin) düzeyleri düşüktür Nefrojenik tipte ise antidiüretik hormon seviyeleri normaldir ancak antidiüretik hormonun etkilerine rezistans vardır.

Gebelik hem nefrojenik hem de nörojenik diabetes insipidusun subklinik formlarının aşikar olmasına sebep olabilir, bu sonuç artmış vazopressinaz aktivitesi ve vazopressine azalmış renal cevap nedenleri ile ortaya çıkabilir(1).

Gestajenik tipte , antidiüretik hormon eksikliği vardır, sadece gebelikte görülür, gebelikte vazopressin eksikliği plasentadan salınan vazopressinaz nedeni ile ya da hipofiz hasarı nedeni ile olabilir. Gestajenik tip diabetes insipidus DDAVP(1-deamino-8-D-arginine vazopressin) ile tedavi edilebilir genellikle doğumdan 4-6 hafta sonra hastalar iyileşir ve tedavi kesilebilir.

DDAVP, doğal vazopressinin sentetik analogudur, antidiürez için daha spesifiktir ve aktivite süresi uzundur(2). DDAVP süte geçer fakat gastrointestinal sistemden absorpsiyonu iyi değildir. Gestajenik diabetes insipidus genelde diğer gebeliklerde tekrarlar.

Dipsojenik tip, primer polidipsinin bir formudur, anormal susuzluk ve aşırı sıvı alımı mevcuttur.

OLGU SUNUMU

30 yaşındaki hasta çocuk isteği ile hastanemize başvurdu. Fizik muayene yapıldı, anamnez alındı. Hastanın anamnezinden adetlerinin 13 yaşında başladığı ve 19 yaşına kadar düzenli adetleri olduğu öğrenildi.19 yaşından sonra hastanın poliüri ve polidipsi şikayetleri başlamış ve diabetes insipidus tanısı konulmuş. Hastaya Desmopressin (Minirin intranazal sprey, 10mcg/puff Erkim Türkiye) tedavisi başlanmış. Yaklaşık 8 ay sonra hastanın menstrüal peryodları tamamen kesilmiş, hormon analizi yapılmış ve hipogonadotropik hipogonadizm tanısı konmuş, östrojen, progesteron tedavisine başlanmış.

Hastanemize başvurduğunda, 10 yıldır diabetes insipidus olduğu ve 3 puff/gün şeklinde Desmopressin kullandığı öğrenildi.

Olgumuz infertilitesi için histerosalpingografi (HSG) çektirmiş ve sonucu normal olarak değerlendirilmiş , üçüncü gün hormon düzeyleri: FSH: 0.21mIU/ml, LH: 0.19mIU/ml, E2: 53pg/ml.

Tedavi öncesi, hastanın üçüncü gün hormon değerleri tekrarlandı ve sonuçlar: FSH: 1.1mIU/ml, LH: 0.58mIU/ml, E2: <20pg/ml, PRL: 7.9ng/ml, TSH: 1.25mIU/ml. In vitro fertilizasyon-intrasitoplasmik sperm enjeksiyonundan (IVF-ICSI) önce dört kez gonadotropinle (75IU) intra uterin inseminasyon (IUI) denendi. 4-5 folikül gelişti, ovulasyon oldu ancak gebelik olmadı. IVF-ICSI planlandı, 4 ampul gonadotropin (75IU) uygulandı. 10 oosit toplandı, ikisi germinal vesiküldü, biri immatüdü, birinin sitoplazması deformeydi, kalan altısı fertilize olmuş ve bölünmüştü ve biri (8 hücre büyüklüğünde ve grade I/II) transfer edildi. HCG günü estradiol değeri ve endometrial kalınlığı sırasıyla 1801pg/ml ve 10.9mm olarak bulundu. Dördüncü haftada transvajinal ultrasonografi yapıldı ve gestasyonel sac görüldü. Birinci trimester progesteron jel ile desteklendi. Fetusta 16. haftada barsaklarda hiperekoinite nedeni ile amniosentez yapıldı, sonuç 46 XY idi.

33.5. haftada idrar ve serum testleri yapıldı, idrar dansitesi 1025, serum elektrolit düzeyleri sırasıyla, Na: 123mEq/ml, K: 4.3mEq/ml, Cl: 99mEq/ml, Ca: 9.2mg/dl, Mg: 1.8mg/dl. Düşük Na değerler nedeni ile Desmopressin dozu günlük bir puff'a indirildi.

35.haftada serum elektrolitleri tekrar değerlendirildi ve sonuçlar: Na: 132 mEq/ml, K: 4.3 mEq/ml, Cl: 107 mEq/ml, Ca: 8.2mg/dl, Mg: 2.1mg/dl şeklinde bulundu.

38.5 haftada hastanın doğum ağrıları spontan başladı ve hasta sezeryana alındı. 3400gr, sağlıklı erkek bebek doğurdu. Operasyon sırasında uterin atoni nedeni ile uterin masaj yapıldı, 30ünite oksitosin ampul methylegonovine maleate ve rektal 800mcg misoprostol uygulandı. Sezeryandan iki saat sonra uterin atoni, kanama ve oligüri gözlemlendi ve re-operasyona gidildi.İkinci operasyonda 10 ünite oxytocin miyometriuma uygulandı, sıcak kompreslerle uterusu masaj yapıldı, uterin arterler bağlandı ve kanama kontrol altına alındı. Post-op iki gün, 30 ünite oksitosin/gün, şeklinde desteklendi.

Post-op birinci günde serum biyokimyası tekrarlandı ve sonuçlar: Na: 144mEq/ml, K: 3.3mEq/ml ve Cl: 106mEq/ml şeklinde bulundu.Doğumdan sonra laktasyon döneminde,

hastamızın sütü bebeği için yeterli olmadı. Prolaktin seviyelerine bakıldı ve 65.6ng/ml olarak bulundu, fakat oksitosin düzeyleri değerlendirilemedi. Dezmpressin dozu, 2 puff/güne çıkarıldı. Sezeryandan bir ay sonra ,serum elektrolitleri tekrarlandı. Sonuçları: Na, K, Cl değerleri sırasıyla, 132 mEq/ml, 4.5 mEq/ml, 95 mEq/ml şeklinde bulundu. Sezeryandan 1.5 ay sonra idrar dansitesi 1020, glukoz: 109mg/dl, BUN: 12mg/dl, kreatinin: 0.7mg/dl, Total protein: 7.95gr/dl, Total bilirubin: 1.0mg/dl, Na: 138 mEq/ml, K: 4.9 mEq/ml, Cl: 102 mEq/ml olarak bulundu hormon analizinde, hormon değerleri: TSH: 0.472mIU/ml, PRL: 55.7ng/ml, FSH: 7.14mIU/ml, LH: 2.56mIU/ml, E2: 33.5pg/ml, Progesteron: <0.20ng/ml olarak bulundu.

TARTIŞMA

Diabetes insipidus gebelikten önce, gebelik sırasında ya da gebelikten hemen sonra görülebilir(3). Gebelikte AVP nin (L-Arginine vasopressin) metabolik klirensi 4-6 kat arttığından, özellikle de subklinik diabetes insipidus varsa, ciddi bir şekilde AVP eksikliği ile sonuçlanabilir. Plasenta, amino-terminal peptidaz (vasopressinase) üretir ve AVP ve oksitosini hızlı bir şekilde parçalar. Poliüri genellikle 3.trimesterde başlar ve doğumdan sonra iki hafta içinde spontan düzelir. AVP değerleri düşüktür .

Geçici diabetes insipidus gebeliğin sık görülmeyen bir komplikasyondur, poliüri ve polidipsi ile ortaya çıkar. Bu durumun aşırı plasental vazopressinaz aktivitesi sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir ve DDAVP(1-deamino-8-D-arginine vasopressin) ile tedavi edilebilir(4).Yamanaka ve arkadaşları, ikiz, HELLP sendromlu bir olguda postpartum diabetes insipidus gelişmesini yayınlamışlardır. Bu tablonun ikiz gebelik nedeni ile plasentadan artmış vazopressinaz üretimine ve HELLP sendromu nedeni ile vazopressinazın karaciğerde yıkımının azalması sonucu görüldüğü sonucuna varmışlardır (5), yine benzer bir yayında diabetes insipidus ilk gebelikte görülürse, hastada anormal karaciğer fonksiyonları ve eklampsi açısından dikkatli olunması gerektiği vurgulanmıştır (6).

Nadir olmasına rağmen, oligohidroamnioslu gebelerde de diabetes insipidus olabileceği akılda tutulmalıdır ,24 saatlik idrar volümü ve serum elektrolit düzeyleri tanıda yardımcı olabilir, tedavi ile oligohidroamnios düzelir ve olumsuz gebelik sonuçları önlenmiş olur(7).

Burrow ve arkadaşları, 23 yaşında, diabetes insipiduslu gebe olguda maternal serumda oksitosin antikorları tespit etmişlerdir ancak gebelik ve doğum seyrinde bir problemle karşılaşmamışlardır (8).

Benzer bir çalışmada, Rubens ve arkadaşları, diabetes insipiduslu bir olgu yayınlamışlardır. Gebelik sorunsuz setretmiş, vasopressin ihtiyacı son trimesterde artmıştır. Nörofizin değerleri normal gebelerde olduğu gibi artmıştır. Normal nörofizin düzeyleri ve spontan doğum eyleminin başlaması ve devam etmesi ile oksitosin sekresyonunun normal olduğu ve eksikliğin sadece antidiüretik hormonda olduğu sonucuna varmışlardır(9).Diabetes insipiduslu bir hastada, plazma oksitosin ve vazopressin konsantrasyonları radyoimmünassay yöntemi ile değerlendirilmiş ve plazma oksitosin seviyeleri ,diğer yayınlarda olduğu gibi, normal bulunmuş ve gebeliğin son ayında ve spontan doğum eylemi sırasında 0.25 microU/ml-76 microU/ml arasında seyretmiştir(10,11).Bizim olgumuzda, gebelik dönemi, yayınlanan diğer olgularda olduğu gibi, sorunsuz geçti. Vazopressin ihtiyacı son trimesterde hafifçe azaldı. Sezeryandan sonra uterin atoni gelişti ve laktasyon döneminde yeterli süt salgısı olmadı. Bu bulgular bize, oksitosin eksikliğinde tabloya eklendiğini ve uterin atoni ve süt salgısının azalmasına neden olduğunu düşündürdü. Prolaktin düzeylerine birçok defa bakıldı ve laktasyon sınırları içinde bulundu. Oksitosin konsantrasyonları değerlendirilemedi ancak doğum ağrılarının zamanında başlaması ve önceki yayınlarda oksitosin değerlerinin normal bulunması ile oksitosin eksikliği tanısından uzaklaşıldı. Yine de doktorların bu hastalarda oksitosin eksikliği de olabileceğinin akılda tutulmasını ve uterin atoni açısından dikkatli olunması gerektiğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

- 1- Iwasaki Y, Oiso Y and at. al. Aggravation of subclinical diabetes insipidus during pregnancy. N Engl J Med. 1991; 21; 324(8): 522-6.
- 2- Robinson AG. DDAVP in the treatment of central diabetes insipidus.N Engl J Med. 1976; 4:294(10):507-11.
- 3- Raziel A, Rosenberg T, Schreyer P, Caspi E, Gilboa Y. Transient postpartum diabetes insipidus.Am J Obstet Gynecol. 1991 Feb; 164(2): 616-8.
- 4- Sherer DM, Cutler J, Santos P, Angus S, Abulafia O. Severe hypernatremia after cesarean delivery secondary to transient diabetes insipidus of pregnancy.Obstet Gynecol. 2003; 102(5 Pt 2): 1166-8.
- 5- Yamanaka Y, Takeuchi K and at.al. Transient postpartum diabetes insipidus in twin pregnancy associated with HELLP syndrome.J Perinat Med. 2002; 30(3): 273-5.
- 6- Hamai Y, Fujii T, Nishina H, Kozuma S, Yoshikawa H, Taketani Y. Differential clinical courses of pregnancies complicated by diabetes insipidus which does, or does not, pre-date the pregnancy.Hum Reprod. 1997;12(8):1816-8.
- 7- Hanson RS, Powrie RO, Larson L. Diabetes insipidus in pregnancy: a treatable cause of oligohydramnios.Obstet Gynecol. 1997 May;89(5 Pt 2):816-7.
- 8- Burrow GN, Wassenaar W, Robertson GL, Sehl H. DDAVP treatment of diabetes insipidus during pregnancy and the post-partum period.Acta Endocrinol (Copenh). 1981; 97(1): 23-5.
- 9- Rubens R, Thierry M. Diabetes insipidus and pregnancy.Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1987 Nov; 26(3): 265-70.
- 10- Shangold MM, Freeman R, Kumaresan P, Feder AS, Vasicka A. Plasma oxytocin concentrations in a pregnant woman with total vasopressin deficiency.Obstet Gynecol. 1983 May; 61(5): 662-7.
- 11- Sende P, Pantelakis N, Suzuki K, Bashore R. Plasma oxytocin determinations in pregnancy with diabetes insipidus.Obstet Gynecol. 1976; 48: 38S-41S.

NADİR GÖRÜLEN BİR SEZARYEN KOMPLİKASYONU: UTEROKUTANÖZFİSTÜL. OLGU SUNUMU

Endometriotic Uterocutaneous Fistula After Cesarean Section: A Case Report

Dr.Zeki Salar,Dr. İnanç Mendilcioğlu, Dr.Mine Üner, Dr.Ömür Taşkın

Akdeniz Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD

ÖZET

Sezaryen sonrası cerrahiye bağlı komplikasyonlara günümüzde çok az rastlanılmaktadır. Uterokutanöz fistül, sezaryen tekniğine bağlı görülebilecek nadir bir komplikasyondur. Otuzbeş yaşında, eski iki sezaryeni olan hastamız, kesi yerinden menstruasyon ile eşzamanlı siklik kanama şikayetiyle kliniğimize başvurdu. Hastanın öyküsünde ,bu şikayetin son sezaryenden bu yana bir yıldır bulunduğu saptandı. Yapılan laparatomide, uterus duvarı ile karın cildi arasında bir fistül saptandı. Fistül traktı ve cilt altındaki endometrial odaklar eksize edildi. Postoperatif dönemde bir komplikasyon gelişmedi. Sezaryen ameliyatı sonrası, karın cildinde siklik kanama ile başvuran hastalarda, uterokutanöz fistül her zaman akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Uterokutanöz Fistül, Sezaryen

ABSTRACT

Major complications due to cesarean operation are encountered rarely with a meticulous technique. A 35-year-old woman presented with cyclic bleeding from the cesarean scar for a year beginning just after operation. She had two cesareans previously. At laparotomy an endometriotic fistula was revealed through old operation scar. The fistula was excised with the endometrial implants around. No complication was seen postoperatively. Uterocutaneous fistula should be kept in mind in patients who has cyclic bleeding through operation scar after cesarean operations.

Key Words: Uterocutaneous Fistula, Cesarean

GİRİŞ

Pelvik alan dışında endometriozis görülmesi oldukça nadir olup, çoğu kez kadın genital traktını ilgilendiren operasyonlar sonrası meydana gelen cerrahi skarlar da karşımıza çıkar. Aynı şekilde uterusu ilgilendiren fistul oluşumu da oldukça nadir olup genellikle postpartum veya postoperatif dönemde karşımıza çıkan bir komplikasyondur. Literatüre bakıldığında, endometriozis zemininde gelişen sadece bir vaka bildirilmiştir(1).

Biz bu olgu sunumunda sezaryen ameliyatı sonrası karın cildinden siklik kanama şikayeti ile gelen ve oldukça nadir bir komplikasyon olarak karşımıza çıkan uterokutanöz fistul ve kesi yerinde görülen endometriozis olgusunu ele aldık.

OLGU

35 yaşındaki iki yaşayarı olan hasta, menstruel dönemlerinde kesi yerinden kanama şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Hastanın şikayetlerinin bir yıl önce dışmerkezde yapılan mükerrer sezaryen ve tüp ligasyonu ameliyatı sonrası dönemde başladığı öğrenildi. Hastanın 1'i abortus 1'i intrauterin exitus 2'si sezaryen ile canlı doğumu mevcut olup, geçirdiği iki sezaryen ve tüp ligasyonu dışında özgeçmişinde özelliği yoktu.

Fizik muayenesinde batında pfannenstiel kesiye ait skar ve skar dokusunda fistul orifisi ile uyumlu görünüm mevcuttu. Yapılan ultrasonografik incelemesinde, uterus ve her iki over boyutları normal boyut ve normal sonografik görünümde olup, patolojik bir bulguya rastlanılmadı.

Bu bulgularla, hastaya uterokutanöz fistul ön tanısı ile operasyon planlandı. Gözlemde uterus, batın ön duvarına yapışık olup, eski pfannenstiel kesi yerinden endometrial kaviteye dek uzanan fistul traktı mevcuttu. Ayrıca subkutan dokuda ve fistul traktı boyunca kronik granülasyon dokusu ve endometriotik odaklar mevcuttu. Mevcut odaklardan frozen çalışıldı Endometriozis ile uyumlu olduğu bildirildi. Ciltten endometrial kaviteye kadar uzanan fistul traktı keskin ve künt olarak diseke edildi. Uterus corpus anteriorunda fistul traktının internal orifisinin bulunduğu myometrial doku kama şeklinde eksize edildi. Kronik granülasyon dokusu ve endometriotik odaklara ekizyon ve koterizasyon işlemi uygulandı. Batına bir adet hemovak ve cilt altına bir adet pernöz olmak üzere iki adet dren konularak uterus ve batın usulüne uygun olarak kapatıldı.

Postoperatif birinci gün mobilize edilen olgunun barsak seslerinin aktif olması üzerine rejim I gıdaya geçilerek mayileri stoplandı. Postoperatif dönemde kesiyerine günlük pansumanları yapılan hastanın postoperatif birinci gününde hemovak dreninden 75cc/gün, ikinci gününde 100cc/gün üçüncü gününde 25cc/gün serohemorajik vasıfta geleni oldu. Daha sonra dreninden geleni olmaması üzerine post operatif dördüncü gün drenleri çekildi. Preoperatif Hb değeri 12.2gr/dl olan olgunun postoperatif ikinci gün Hb değeri 10.1gr/dl olarak saptandı. Olguya postoperatif dört gün antibiyoterapi uygulandı. Kesi yeri temiz olan olgu postoperatif beşinci günde sorunun olmaması üzerine önerilerle taburcu edildi.

Ameliyat sonrası kontrolünde hastanın şikayetinin düzeldiği ve düzenli adet gördüğü öğrenildi.

TARTIŞMA

Uterokutanöz fistül, sezaryen tekniğine bağlı görülebilecek nadir bir komplikasyondur. Bu konuda literatürde endometriotik zeminde gelişen sadece bir vaka sunumu mevcuttur Dragoumis ve arkadaşlarının bu yayınında(1), kırkdört yaşında, sezaryen ameliyatı sonrası gelişen uterokutanöz olgusu ele alınmakta idi. Bu olgu; dördüncü sezaryen ameliyatından 6 yıl sonra menstürel dönemlerinde kanamaya neden olan ve sezaryen skarında bulunan ağrılı noduler yapıya yakınması ile başvurmuştur.

Yine sezaryen ameliyatı sonrası görülebilen vezikouterin fistuller, tüm urogenital fistullerin %1-4'ünü oluştururlar. Ancak son yıllarda sezaryen ameliyatlarının artması nedeniyle bu tür komplikasyonlarda artış gözlenmektedir. oldukça nadir görülen bu tip fistuller, uzun

süren doğumlar, sezaryen ameliyatı sonrası yapılan vaginal doğumlar, forceps yardımıyla yapılan güç doğumlar, uterusun anterior duvarının perforasyonu sonrası gelişen abdominal gebelikler, jinekolojik travmalar, genital sistem tüberkulozu, rahim içi araç uygulamaları sonrası karşımıza çıkmaktadır(2).

Bu konuda bugüne dek literatürde belirtilmiş sadece iki olgunun olması, bu komplikasyonun oldukça nadir görüldüğünü göstermesi açısından önemlidir. Jinekolojik operasyonlar sonrası karşılaşılan bu tip fistüllere, endometriotik zeminde olsa da olmasa da uygulanan cerrahi tekniğe bağlı karşımıza çıkmaktadır. Doku bütünlüğünün korunması uygun hemostazın sağlanması ve postoperatif iyi bir bakımla bu komplikasyonlar belirgin şekilde azalacaktır. Sezaryen ameliyatı sonrası, karın cildinde siklik kanama ile başvuran hastalarda, uterokutanöz fistül her zaman akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- Dragoumis K, Mikos T et al. Endometriotic uterocutaneous fistula after cesarean section case report. Gynecol Obstet Invest. 2004; 57(2): 90-2
- 2- Porcaro AB, Zicari M. Et al. Vesicouterine fistulas following cesarean section. International Urology and Nephrology 2002 34(3): 335-344

OMFALOSEL ve NÖRAL TÜP DEFEKTİ: OLGU SUNUMU

Omphalocele and neural tube defect: Case Report

Dr.Metin İNGEÇ, Dr.Yakup KUMTEPE, Dr.Süleyman COŞGUN, Dr.Sedat KADANALI

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

ÖZET

Omfalosel ve NTD aynı gelişimsel bölgenin yani orta hattın defektleri olarak bilinmektedir. Omfaloselli infantlar, karyotip anomalileri ve ilave yapısal anomaliler için artmış riskle sahiptirler. Raporumuzda bu birlikteliklere dikkat çekmek için omfalosel anensefali ve torasik spina bifidalı olguyu tanımladık.

Anahtar Kelimeler: Omfalosel, nöral tüp defekti, spina bifida, karyotip anomalisi

ABSTRACT

Both omphalocele and neural tube defects (NTDs) are considered to be the defects of the same developmental field, that is, defect of midline. Infants with omphalocele have an increased risk of karyotypic abnormalities and additional malformations. To attract the attention to these co-occurrence of the anomalies, we have defined the case with omphalocele, anencephaly and thoracic spina bifida co-exist with the above anomalies.

Keywords: Omphalocele, neural tube defects, spina bifida, karyotypic abnormalities

GİRİŞ

Hem omfalosel hem de nöral tüp defekti (NTD) gelişimsel açıdan benzer olup her ikisi de orta hat defektidir. Orta hat defektleri diğer orta hat defektleri ile ilişkili olarak düşünülmekle beraber NTD ve omfalosel arasındaki spesifik ilişki seyrek olarak rapor edilmiştir (1).

Klinik olarak karşılaşılan doğuştan karın duvarı defektlerinin en sık görüleni omfaloseldir. Açık bir umbilikal halkadan, üzeri amnioperitoneal zar ile sarılı olan karın içi organlarının umbilikal kordun tabanına doğru fıtıklaşmanın olduğu karın duvarı defekti olarak tanımlanmaktadır. Görülme sıklığı canlı doğumlarda 1:4000 - 1:7000 arasında, canlı ve ölü doğumlar beraber değerlendirildiğinde 1:400 - 1:4000 arasında değişmektedir (2). Gebeliğin 5-12. haftaları arasında hızla büyüyen bağırsakların büyük bir kısmı abdominal kavitenin dışında kalmaktadır (fizyolojik omfalosel). Karın içi boşluğa repozisyon 12. haftaya kadar tamamlanmalıdır. Omfaloselli fetusların yaklaşık %60'ında beraberinde başka anomaliler de görülebilir (3,4). Vakaların %25-60'ında kromozomal anomali de bulunduğu ve en sık görülen anomalinin de trizomi 18 olduğu bildirilmiştir (5,6).

NTD ise embriyonel hayatın 26-28. gününe kadar nöral kanalın kapanmasındaki bozukluk neticesi gelişir. En sık görülen konjenital anomalilerdendir. Doğumda görülme sıklığı farklı bölgelerde değişmekle beraber 1000' de 1 ile 9 arasında bildirilmektedir. En sık ise İngiltere ve İrlanda'da rastlanmaktadır (1). Ülkemizdeki insidans ise NTD için %0.27, omfalosel için ise 9160 doğumda 5 olarak bildirilmiştir (7). NTD vakaları anensefali, spina bifida, ensefalocele ve iniencefali olmak üzere 4 gruba ayrılabilir. Anensefali en sık görülen tipidir.

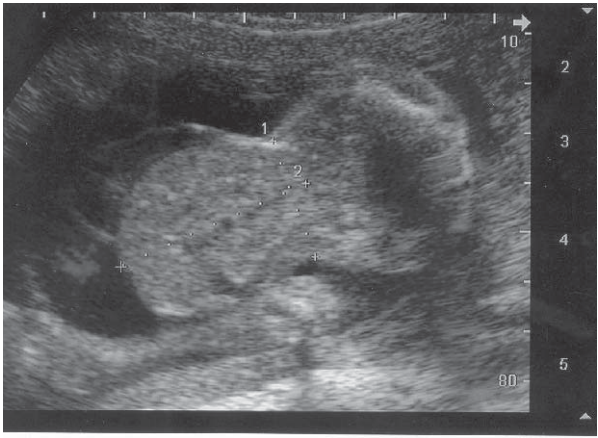
Beraberinde sık görülebilecek anomaliler arasında spina bifida, yarık dudak-damak, clubfoot ve omfalosel sayılabilir. Spina bifida 2. sıklıkla görülen NTD tipidir. Çoğu vaka izoledir. Bir kısmında kromozom anomalisi de izlenebilir (8).

OLGU SUNUMU

29 yaşında, G:1 P:0 olan hastanın hikayesinde akraba evliliği olmadığı, gebeliği öncesi ve sırasında bir tedavi görmediği, aile öyküsünde bir özellik olmadığı öğrenildi. Yapılan ultrasonografik incelemesinde (Shimadzu SDU-2200), anensefali, spina bifida ve omfalosel tespit edildi. Bu nedenle BPD, HC ve AC ölçümleri yapılamadı. FL ölçümüne göre 22 hafta 4 günlük gebelik tespit edildi. Vertebral kolonun sagittal, koronal ve transvers düzlemlerde yapılan incelemelerde torakal bölgeden kaynaklı geniş bir defektin bulunduğu ve üzerinin açık olduğu BPD, HC ve AC ölçümleri yapılamadı. FL ölçümüne göre 22 hafta 4 günlük gebelik tespit edildi. Vertebral kolonun sagittal, koronal ve transvers düzlemlerde yapılan incelemelerde torakal bölgeden kaynaklı geniş bir defektin bulunduğu ve üzerinin açık olduğu BPD, HC ve AC ölçümleri yapılamadı. FL ölçümüne göre 22 hafta 4 günlük gebelik tespit edildi. Vertebral kolonun sagittal, koronal ve transvers düzlemlerde yapılan incelemelerde torakal bölgeden kaynaklı geniş bir defektin bulunduğu ve üzerinin açık olduğu görüldü (spina bifida aperta) (Resim 1a,1b). Karın boşluğunun incelenmesinde ise umbilikal kordun tabanına doğru fıtıklaşma gösteren, taban çapı 25 mm, ön-arka çapı 40 mm olan ve içerisinde karaciğeri ihtiva eden geniş omfalosel kesesi tespit edildi (Resim 2a,2b). Kromozom analizi için önerilen kordosentez sonucu 46xx olarak bildirildi. Prognozun kötü olduğu aileyle görüşülerek gebelik termine edildi.



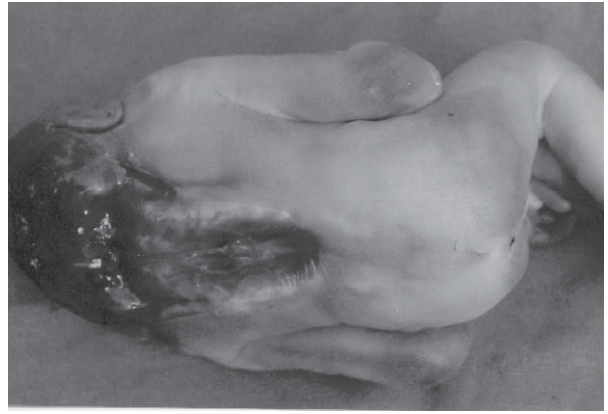
Resim 1a: 22 hafta 4 günlük fetusun ultrasonografide torakal bölgesinden yapılan transvers kesitte spinal defekt görüntüsü



Resim 2a: Abdominal bölgeden geçen transvers kesitte içinde karaciğeri içeren omfalosel kesesinin ultrasonografik görüntüsü

TARTIŞMA

Ultrason teknolojisinin yıllar içindeki gelişimi ve kullanıcıların deneyiminin zamanla gelişmesi neticesinde konjenital anomalilerin tanısı önemli derecede artmıştır. Rutin prenatal ultrason incelemelerinde omfalosel tespit oranı farklı raporlarda %29-100 arasında değişmektedir (9,10). Omfalosel ile birlikte bulunabilecek diğer anomaliler ve kromozomal anomaliler prenatal sonucu etkileyecektir. Vakaların yarısından fazlasında ek yapısal anomaliler bulunur (1). Beckwith-Wiedeman sendromu (ekzomfal, makroglossi, gigantizm), amniotik bant sendromu, Cantrell pentalojisi (omfalosel, ektopia kordis, anterior diafragma ve diafragmatik perikard defektleri, sternum defekti, intrakardiyak defekt), OEIS sendromunun (omfalosel, ekstrofi, imperfore anüs, spinal defekt) bir komponenti olabileceği hatırla tutulmalı ve ek anomaliler açısından hasta dikkatle değerlendirilmelidir. Kromozomal anomalileri de görülebileceğinden kromozom incelemesi önerilmektedir (5). Omfalosel kesesi içinde çoğunlukla ince bağırsak ve kolon, seyrek olarak da karaciğer ve mide bulunur. Defekt küçük ve yalnızca bağırsakları içeriyorsa kromozom anomalisi görülme ihtimali artarken, karaciğeri ihtiva eden büyük defektlerde anöploidi riskinin azaldığı bildirilmiştir (11,12). Vakamızda ek anomali olarak anensefali ve spina bifida tespit edildi. Büyük omfalosel kesesinin içinde ise karaciğerin bulunduğu görüldü. Yapılan kordosentezde ise kromozom incelemesi normal idi.



Resim 1b: Fetusun doğumundan sonra spinal defektin görüntüsü



Resim 2b: Omfalosel kesesinin doğumdan sonraki görüntüsü

Kromozom anomalisinin yüksek insidansı ve beraberinde bulunan diğer anomalilerden dolayı omfaloselli fetusların prognozu kötüdür. Ancak izole vakalarda iyi sonuçlar bildirilmiştir (4). Olgumuzda tespit edilen ek anomaliler yaşamlık bağdaşmadığından dolayı terminasyon önerilmiştir.

Omfaloselle birlikte en sık görülen yapısal anomali NTD, özellikle de anensefali (1). Spina bifida daha çok lumbal ve sakral bölgelerde görülür. Vertebral laminaların torasik bölgesinin ossifikasyonu 18-19. haftalarda olmakta, defekt ise 20-22. haftalardan itibaren tespit edilebilir. Torasik lezyonların prognozu lumbal olanlara göre daha kötüdür (8). Vakamız 23 (-) haftalık gebelik olup torasik bölgede spinal defekt tespit edilmiştir.

Omfalosel ve NTD aynı gelişimsel bölgenin yani orta hattın defektleri olarak bildirilse de bu özel birliktelik seyrek olarak rapor edilmiştir (1,13). Calzolari ve ark. Avrupa'da 21 merkezden elde ettikleri veriler sonucunda omfalosel ve NTD birlikteliğinin yalnız başına omfaloselden farklı bir antite olduğunu ve prevalans üzerine bölgesel farklılığın etkisini vurgulamışlardır (13).

Biz de raporumuzda omfaloselle birlikte görülebilecek diğer anomalileri ve kromozom incelemesinin gerekliliğini vurgulamak açısından anensefali ve torasik spina bifidanın eşlik ettiği olguyu tanımladık.

KAYNAKLAR

- 1- Calzolari E, Bianchi F, Dolk H, Milan M. Omphalocele and gastroschisis in Europe: a survey of 3 million births 1980-1990. EUROCAT Working Group. Am J Med Genet 1995; 58:187-94.
- 2- Paidas MJ, Crombleholme TM, Robertson FM. Prenatal diagnosis and management of the fetus with an abdominal wall defect. Semin Perinatol 1994; 18:196-214.
- 3- Nicolaides KH, Snijders RJ, Cheng HH, Gosden C. fetal gastrointestinal and abdominal wall defects: associated malformations and chromosomal abnormalities. Fetal Diagn Ther 1992; 7:102-15.
- 4- Boyd PA, Bhattacharjee A, Gould S, Manning N, Chamberlain P. Outcome of prenatally diagnosed anterior abdominal wall defects. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1998; 78:209-13.
- 5- Axt R, Quijano F, Boos R, Hendrik HJ, Jessberger HJ, Schwaiger C, Schmidt W. Omphalocele and gastroschisis: prenatal diagnosis and peripartur management. A case analysis of the years 1989-1997 at the Department of Obstetrics and Gynecology, University of Homburg/Saar. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1999;87:47-54.
- 6- Moore TC, Nur K. An international survey of gastroschisis and omphalocele (490 cases). II. Pediatr Surg Int 1986; 1:105-9.
- 7- Himmetoglu O, Tiras MB, Gursoy R, Karabacak O, Sahin I, Onan A. The incidence of congenital malformations in a Turkish population. Int J Gynaecol Obstet 1996; 55:117-21.
- 8- Pilu G, Falco P, Perolo A, Visentin A. Ultrasound evaluation of the fetal neural axis. Callen PW (Ed). Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology. Saunders Yayınevi, Dördüncü baskı, Pennsylvania 2000; 277-306.
- 9- Saari-Kemppainen A, Karjalainen O, Ylostalo P, Heinonen OP. Fetal anomalies in a controlled one-stage ultrasound screening trial. A report from the Helsinki Ultrasound Trial. J Perinat Med 1994; 22:279-89.
- 10- Skari H, Bjornland K, Bjornstad-Ostensen A, Haugen G, Emblem R. Consequences of prenatal ultrasound diagnosis: a preliminary report on neonates with congenital malformations. Acta Obstet Gynecol Scand 1998; 77:635-42.
- 11- Benacerraf BR, Saltzman DH, Estroff JA, Frigoletto FD Jr. Abnormal karyotype of fetuses with omphalocele: prediction based on omphalocele contents. Obstet Gynecol 1990; 75:317-9.
- 12- Heider AL, Strauss RA, Kuller JA. Omphalocele: clinical outcomes in cases with normal karyotypes. Am J Obstet Gynecol. 2004; 190:135-41.
- 13- Calzolari E, Bianchi F, Dolk H, Stone D, Milan M, and EUROCAT Working Group. Are omphalocele and neural tube defects related congenital anomalies?: Data from 21 registries in Europe (EUROCAT). Am J Med Genet 1997; 72:79-84.

PREMATÜR OVARYAN YETMEZLİKLİ BİR EKTOPIK GEBELİK OLGUSU

An ectopic pregnancy despite elevated serum FSH

Birgül GÜRBÜZ, Serap YALTI, Yasemin ÇAKAR, Sadiye EREN.

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ÖZET

Hipergonadotropik amenoreli hastalarda gebelik olasılığı, yayınlanan olgu sunumlarına rağmen, çok nadirdir. Hastaların spontan veya çeşitli ovulasyon indüksiyonu rejimlerini takiben gebe kalabilmeleri, ovaryan yetmezliğin her zaman kalıcı olmadığını göstermektedir.

Biz, 32 yaşında, prematür ovaryan yetmezliği olan ve hormon replasman tedavisi sırasında gebe kalan bir olguyu yayınladık. Bu durum, tedavi sırasında, downregülasyona uğramış olan folikül stimulan hormon (FSH) ve luteinizan hormon (LH) reseptörlerinin restore olduğunu düşündürmektedir. Bu hipotez, klinik çalışmalar tarafından da desteklenmiştir.

Anahtar kelimeler: Prematür ovaryan yetmezliği, ektopik gebelik

ABSTRACT

Pregnancy in patients with hypergonadotropic amenorrhea, although previously reported, remains quite rare. Women may conceive spontaneously or following different regimens of ovulation induction, thus indicating that ovarian failure is not always permanent. The case of a 32-year-old woman with premature ovarian failure, who conceived during hormone-replacement therapy, is reported. It is suggested that this restored the receptors to luteinizing hormone and to follicle-stimulating hormone, which might have been downregulated. This hypothesis is supported by previous results from clinical trials.

GİRİŞ

Erken foliküler fazda yüksek FSH konsantrasyonlarının, ovaryan foliküler yetmezliğin bir göstergesi olduğu yıllardır bilinmektedir (1, 2).

Batılı kadınlarda ortalama menopoza yaşı 51 dir, 54 yaştan sonra menopoza nadirdir, kadınların küçük bir kısmında over fonksiyonlarının bitimi 45 yaş veya öncesinde görülebilmektedir. 40-45 yaşları arasında menopoza, erken menopoza olarak adlandırılmaktadır ve kadınların %5 inde görülmektedir. Prematür ovaryan yetmezlik, 40 yaşından önce hipergonadotropik amenore olmasına ve %1 kadında görülür. Prematür ovaryan yetmezlik, ovaryan foliküllerin kaybı ile sonuçlanan hastalıkların son noktasıdır. Tanı sırasında yaşa bağlı olarak sebep genetik, otoimmün ya da idiyopatik olabilir. Normal ovaryan fonksiyonlar için fonksiyonel iki X kromozomu gereklidir ve prematür ovaryan yetmezliğin en iyi bilinen genetik sebebi, X kromozomlarından birinin tam veya tama yakın kaybı olan Turner sendromudur. Fragile X, prematür ovaryan yetmezliğin diğer bir genetik sebebidir(3).

Prematür ovaryan yetmezliğin tanısı anamnez, fizik muayene, FSH değerinin ölçümü ile konur. FSH değeri dört hafta ara ile yapılan iki ölçümde 40mIU/ml veya üzerinde ise tanı konabilir. Diğer tanısal testler, genetik karyotip analizi, diğer organ sistemlerinin değerlendirilmesi ve otoimmün hastalıklar açısından otoantikör testleridir. Hipergonadotropik ve östrojen eksikliği olan kadınlarda gebelik olasılığı çok düşüktür.

Prematür ovaryan yetmezliği tanısı alan kadınlarda gebelik görüldüğüne dair literatürde yayınlar vardır, bu

geliklerin çoğunda kadınlar östrojen replasman tedavisi almışlardır. Bizde bu yayında, prematür ovaryan yetmezliği olan bir olgunun ektopik gebeliğini sunuyoruz.

VAKATAKDİMİ

Olgumuz 32 yaşında, gravida 2, parite 1, karın ağrısı ve vajinal kanama şikayeti ile hastanemize başvurdu. Hastanın fizik muayenesi yapıldı, anamnezi alındı.

Hastanın anamnezinden 29 yaşında iken amenore nedeni ile doktora gittiği ve hormon durumunun incelendiği öğrenildi. FSH, LH ve Estradiol (E₂) değerlerinin; FSH: 111mIU/ml and LH: 47.3mIU/ml, E₂ <20pg/ml şeklinde olduğu ve bir ay sonra E₂, FSH, LH, TSH and PRL (Immulyte One Bio-DPC USA) değerlerinin tekrarlandığı, sonuçların E₂: 111pg/ml, FSH: 61mIU/ml, LH: 52.8mIU/ml, TSH: 2.45mIU/ml and PRL: 9.9ng/ml şeklinde olduğu ve prematür ovaryan yetmezliği tanısı konulduğu öğrenildi. Olgumuz 1 yıl sonra çocuk isteği ile doktoruna başvurmuş (2000 yılında), bir siklus östrojen ve progesteron kullanmış ve takiben gonadotropin tedavisiyle (Gonal-F, 75Ü/gün) gebe kalmış ve vajinal doğum ile term bebek doğurmuş (2000 yılında). Doğumdan sonra hasta adet görememesi üzerine tekrar doktoruna başvurmuş ve serum estradiol, FSH, LH, PRL ve TSH düzeyleri değerlendirilmiş, sonuçlar; E₂ < 20 pg/ml, FSH: 96.6mIU/ml, LH: 68.4mIU/ml, PRL: 8.3ng/ml ve TSH: 1.89mIU/ml. Bir ay sonra hormon replasman tedavisine (Premelle cycle; 14 tab: Conjugated Estrogen 0.625mg, Medroxyprogesterone Acetate 5mg) başlanmış. Bir yıl sonra, 2003 yılında, premelle cycle tedavisine devam ederken, adeti gecikmiş ve BHCg testi ile gebe olduğunu öğrenmiş.

Vajinal kanaması ve karın ağrısı şikayetleri olması üzerine hastanemize başvurdu ve hasta ileri tetkik ve tedavi amacı ile yatırıldı. Fizik muayenede; Abdominal hassasiyet ve sol alt kadranda rebound tespit edildi. Pelvik muayenede; adneksial hassasiyet tespit edildi. Hastanın beş gün önceki β HCG değeri 993 mIU/ml idi . β HCG düzeyi tekrar değerlendirildi ve 448mIU/ml bulundu. Hemoglobın ve Hematokrit değerleri sırasıyla 11.3gr/dl and 29.8% şeklinde bulundu. Kan basıncı:110 , Nabız dakika sayısı: 88/dk idi. Transvajinal ultrasonografide intrauterin gestasyonel sac görülmedi, sol adneksial alanda düzensiz kenarlı kitle ve cul-de-sacta sıvı görüldü.

Ektopik gebelik tanısı ile hasta aynı gün operasyona alındı. Operasyonda sol tubada perforasyon ve hemoraji tespit edildi. Sol tuba mesosalpinks boyunca klappe edildi. Kesildi ve sütüre edildi. Patolojik inceleme sonucu tubal ektopik gebelik olarak geldi.

TARTIŞMA

Reprodüktif çağda yüksek FSH değerleri ovaryan yaşlanmanın erken belirtisidir. Genç, düzenli adet gören bir kadında yüksek bazal FSH düzeyleri, prematür ovaryan yetmezliği sonucu menopoza geçiş dönemini yansıtır. Yüksek bazal FSH değerlerine sahip infertil kadınlar, düzenli ovulasyona ve normal sikluslarına rağmen perimenapozal dönemlerindedirler. Otoimmün faktörler, prematür ovaryan yetmezliğe sebep olabilir, endokrinolojik ve otoimmunolojik araştırmaların yapılması önerilir (5).

Prematür ovaryan yetmezliği, amenore, hipoöstrojenizm, hipergonadotropizme sebep olan 40 yaş ve öncesinde görülen ve sekonder amenoreli hastaların 10% unu etkileyen klinik durumdur. Çok nadir olmasına rağmen ,gebelik bu hastalarda görülebilir. Ne yüksek gonadotropin düzeyleri ne de overyan biyopside nadir foliküllerin görülmesi gebelik olasılığını dışlayamaz, hastalar bu olasılık açısından bilgilendirilmelidir ve eğer gebelik isteği yoksa bir kontraseptif metod düşünülmelidir (6). Prematür ovaryan yetmezliği olan kadınlar spontan veya ovulasyon indüksiyonu yöntemlerini takiben gebe kalabilirler, bu durum ovaryan yetmezliğin daima kalıcı olmadığını göstermektedir (6,8).

Yüksek FSH değerlerine ve östrojen eksikliğine rağmen ovulasyon mekanizmasını belirleyen kontrollü çalışmalar yoktur. Ovulasyonların çoğu östrojen tedavisi yapılan kadınlarda olduğu halde, ovulasyonun östrojenden bağımsız olup olmadığı net değildir. Bir hipotezde östrojen tedavisinin FSH reseptörlerinin sensitivitesini arttırabileceği öne

sürülmüştür. Diğer bir hipotez de kronik FSH yüksekliğinin kalan foliküllerde bulunan FSH reseptörlerinde down-regülasyona sebep olduğu ve serum FSH düzeylerinin azalmasının, FSH reseptörlerinin artmasına ve gonadotropinlere cevap verebilirliklerinin artmasına sebep olabileceği öne sürülmüştür (9).

Bizim olgumuzda, hastanın ilk gebeliği, bir siklus östrojen ve progesteron kullanımını takiben gonadotropin tedavisiyle sağlanmıştır. Biz serum FSH düzeylerinin azalmasını takiben, foliküllerin gonadotropinlere cevabının artacağına ve gebelik oluşabileceği sonucuna vardık. Gonadotropin-releasing hormone agonisti olan leuprolide acetate kullanımının da ovulasyonu sağlayabileceğine dair yayınlar vardır (4).

Nawroth ve arkadaşları, prematür ovaryan yetmezliğinin bir varyantı olan rezistan over sendromunda nadiren spontan remisyonun olabileceğini vurgulamışlardır (10). Serum FSH konsantrasyonları, farklı ölçüm metodlarına, siklusun saatine ve gününe bağlı olarak; fizyolojik durumlarda örneğin pubertede, oral kontraseptif kullanımını takiben ve laktasyon döneminde değişebilir; patolojik durumlar, unilateral oofektomi sonrası, hipotalamik amenorenin düzelmesini takiben ve aşırı sigara içimi durumlarında FSH düzeylerinde yükselme görülebilir (11).

Ovaryan yetmezliği beklenen, 40 yaşından büyük kadınlarda bile, IVF-ET ni takiben başarılı gebelikler elde edilmiştir (12). Check ve arkadaşları, yayınlarında, 29 yaşında prematür ovaryan yetmezliği tanısı alan, 35 yaşında ve gebelik isteyen bir olguyu yayınlamışlardır, yüksek doz menotropin tedavisine rağmen gebelik sağlanamamış ancak oral kontraseptif kullanımını takiben gebelik oluşmuştur ve oral kontraseptif kullanımının yüksek gonadotropin düzeylerini azalttığı ve reseptörlerin LH ve FSH hormonlarına sensitivitesinin arttığı sonucuna varılmıştır (13).

Bizim olgumuzda, hastanın ikinci gebeliği, ektopik gebelik, hormon replasman tedavisi, konjuge östrojen ve medroxyprogesterone acetate, sırasında olmuştur. Biz hormon replasman tedavisi sırasında, yüksek gonadotropin düzeylerinin normal sınırlara düştüğü, ve reseptörlerin LH ve FSH hormonlarına cevaplarının arttığı sonucuna vardık.

Sonuç olarak prematür ovaryan yetmezliğinde, gebelik elde edilebilmesi için serum FSH konsantrasyonunun azalması çok önemlidir.

KAYNAKLAR

- 1- Goldenberg R.L. et al. Gonadotropins in women with amenorrhea: the use of follicle-stimulating hormone to differentiate women with and without ovarian follicles. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1973 ;116, 1003-1012.
- 2- Lenton E.A. et al. Progressive changes in LH and FSH and LH/FSH ratio in women throughout reproductive life. *Materials*, 1988; 10: 35-43.
- 3- Santoro N. Mechanisms of premature ovarian failure. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2003 Apr; 64(2): 87-92.
- 4- Check J.H. et al. Ovulation induction and pregnancies in 100 consecutive women with hypergonadotropic amenorrhea. *Fertil. Steril.* 1990;53:811-816.
- 5- Ahmed Ebbiary NA, Lenton EA, Salt C, Ward AM, Cooke ID. The significance of elevated basal follicle stimulating hormone in regularly menstruating infertile women. *Hum Reprod.* 1994 ; 9(2): 245-52.
- 6- Fernandes AM, Arruda Mde S, Bedone AJ. Twin gestation two years after the diagnosis of premature ovarian failure in a woman on hormone replacement therapy. A case report. *J Reprod Med.* 2002 Jun; 47(6): 504-6.
- 7- Laml T, Huber JC, Albrecht AE, Sintenis WA, Hartmann BW. Unexpected pregnancy during hormone-replacement therapy in a woman with elevated follicle-stimulating hormone levels and amenorrhea. *Gynecol Endocrinol.* 1999; 13(2): 89-92.
- 8- Menashe Y, Pearlstone AC, Surrey ES. Spontaneous pregnancies despite Failed attempts at ovulation induction in a woman with iatrogenic premature ovarian failure. *J Reprod Med.* 1996 ; 41(3): 207-10.
- 9- Check J.H., Check M.L., Katsoff D. Three pregnancies despite elevated serum FSH and advanced age. *Human Reproduction* 2000; 15: (8) 1709-1712.
- 10- Nawroth F, Sudik R. Pregnancy and hormone replacement therapy in a patient with resistant ovary syndrome. *Zentralbl Gynakol.* 1999; 121(5): 255-7.
- 11- Lambalk CB, de Koning CH. Interpretation of elevated FSH in the regular menstrual cycle. *Maturitas.* 1998 ; 30(2): 215-20.
- 12- Check ML, Check JH, Choe JK, Berger GS. Successful pregnancy in a 42-year-old woman with imminent ovarian failure following ovulation induction with ethinyl estradiol without gonadotropins and in vitro fertilization. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2002; 29(1): 11-14.
- 13- Check JH, Chase JS, Spence M. Pregnancy in premature ovarian failure after therapy with oral contraceptives despite resistance to previous human menopausal gonadotropin therapy. *Am J Obstet Gynecol.* 1990 ;162(3):874-6.

MAKROSKOPİK SERVİKAL LEZYONLU HASTALARIN SERVİKAL KANSER TARAMASINDA KOLPOSKOPİNİN YERİ

The Role of Colposcopy in the Screening of Patients with Macroscopic Cervical Lesions

Dr.Alparslan Baksu, Dr.Özlem Üçpınar, Dr.Damlanur Sakız,Dr. Meltem Tekelioğlu,
Dr.Arzu Özkan, Dr.Nimet Göker

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

ÖZET

Amaç: Makroskopik servikal lezyonlu hastaların servikal kanser taramasında Pap smear ile kolposkopik muayeneyi karşılaştırmak ve bu taramada kolposkopinin yerini belirlemek.

Materyal ve Metod: Polikliniğimize herhangibir yakınma ile başvuran ve genital muayenesinde makroskopik servikal lezyon saptanan hastalar çalışma kapsamına alındı. Bu amaçla 101 hasta değerlendirildi. Önce servikal smearleri alınan hastaların, daha sonra kolposkopik muayeneleri yapıldı. Kolposkopik muayenede şüpheli alanlardan biyopsi yapıldı. Smear, kolposkopik muayene bulguları, biyopsi sonuçları ve operasyon yapılan hastaların piyes patolojileri karşılaştırıldı.

Bulgular: Toplam 21 hastada servikal intraepitelial lezyon, 1 hastada servikal invaziv kanser ve 1 hastada servikal insitu kanser saptandı. Servikal intraepitelial lezyon saptanan 21 hastanın smear sonuçları 14 hastada 'low grade' skuamöz intraepitelial lezyon, 6 hastada 'high grade' skuamöz intraepitelial lezyon, 1 hastada da 'atypical glandular cells of undetermined significance' olarak geldi. Biyopsi sonuçlarına göre servikal patoloji saptanan 23 hastadan 18'inde smear daha hafif bir lezyonu göstermektedir. Tutarlılık oranına baktığımızda, smearda servikal lezyon gözlenen hastaların % 23,8'inde histolojik sonuç daha ağır bir lezyonu göstermektedir. Ayrıca smear sonucuna göre cerrahi tedavi gerektirmeyen 4 hastada, histopatolojik değerlendirme sonucunda cerrahi tedavi gerektiren daha yüksek dereceli servikal lezyon saptanmıştır. Bunlardan 3 tanesi 'high grade' skuamöz intraepitelial lezyon, 1 tanesi de mikroinvaziv kanserdi.

Yorum: Makroskopik servikal lezyonu olan ve düzenli kontrollere gelmeme riski bulunan hastalarda servikal kanser taramasında kolposkopinin ilk aşamada kullanılması düşünülebilir.

Anahtar Kelimeler: Servikal Lezyon, Kolposkopi, Pap Smear, LGSIL,HGSIL,ASCUS

ABSTRACT

Objective: To compare the results of colposcopic examination to those of Pap smear in the first step cervical cancer screening in patients with macroscopic cervical lesions and to discuss the role of colposcopy for cervical cancer screening.

Material and Methods: Total of 101 patients with macroscopic cervical lesions were recruited into study. Colposcopic examinations were done after Pap smears were taken.. Biopsies were taken from suspicious lesions during colposcopic examination. The results of smears, colposcopic examinations, biopsies and pathological examinations of operation materials were all compared.

Results: Twentyone cervical intraepithelial lesion, 1 cervical invasive cancer and 1 cervical carcinoma insitu were determined. The distribution of patients with cervical intraepithelial lesion were 14 low grade squamous intraepithelial lesion, 6 high grade squamous intraepithelial lesion and 1 atypical glandular cells of undetermined significance. Of 23 patients with cervical pathology identified from biopsies taken during colposcopy, 18 revealed less serious lesions according to smear results. In patients with cervical lesions determined by smear, 23.8% were more serious according to histological evaluation. Moreover, in 4 patients who did not require surgical intervention when evaluated according to smear results, more serious cervical lesions were determined histopathologically that should be operated. Of these, 3 were high grade squamous intraepithelial lesion and 1 was microinvasive carcinoma.

Conclusion: For patients with macroscopic cervical lesions who may not be followed up, colposcopy may be considered as the first step for cancer screening.

Key Words: Cervical lesion, Colposcopy, Pap Smear, LGSIL,HGSIL,ASCUS

GİRİŞ

Tüm dünyada serviks kanseri, kadınlarda en sık görülen 7. kanserdir. Gelişmiş ülkelerde etkin tarama programlarının kullanıma girmesinden sonra insidans belirgin olarak azalmıştır(1,2). Ancak gelişmekte olan ülkelerde tarama programlarındaki yetersizlik nedeniyle yaklaşık 6 kat daha sık görülmekte ve hastaların %80'ine ileri evrelerde tanı konmaktadır(3).

Günümüzde malign servikal değişikliklerin sitolojik tanımlanmasında, daha önceleri yaygın olarak kullanılan CIN sınıflandırmasının yerini, son on yılda Bethesda sistemi almıştır. İlk olarak 1988'de Bethesda Maylard'da ortaya atılan Bethesda sistemi kabul görmüş ve yaygın olarak kullanılmaya

Başlanmıştır(5). Ancak servikal sitolojide %60'lara varan yanlış negatif sonuçlar, 1960 ların başından itibaren, kolposkopinin de tanı yöntemleri içerisinde yer almasını sağlamıştır(6).

Ülkemizde yaygın kullanılan ve yerleşmiş bir 'servikal kanser tarama programı' bulunmamaktadır. Buradan hareketle, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, jinekoloji polikliniğine başvuran hasta popülasyonumuz için uygun tarama programını bulmayı hedefledik. Çalışmamızda, herhangi bir nedenle polikliniğimize başvuran ve makroskopik servikal lezyonu bulunan hastalar, sitoloji, kolposkopi ve biyopsi sonuçları ile birlikte değerlendirilmiştir.

MATERYAL ve METOD

Nisan 2001 - Mart 2002 tarihleri arasında polikliniğimize herhangi bir yakınma ile başvuran ve genital muayenesinde servikte makroskopik lezyon saptanan 101 hasta çalışma grubumuzu oluşturdu. Makroskopik lezyonlar; yüzey kontur değişiklikleri, renk değişiklikleri, atipik damarlanma, ileri servikal erozyon, eversiyon, polip ve polipoid lezyonlar olarak belirlendi.

Kolposkopik muayeneye geçmeden önce, tüm hastalardan kriterlere uyularak servibrush ile servikal smear alındı. Alınan smearler %96 alkolle 10 dk. fikse edilerek, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Laboratuvarına gönderildi. Papanicolaou ile boyanan smearlar aynı uzman patolog tarafından hem CIN / Displazi ve hem de Bethesda sistemine göre değerlendirildi. Kolposkopik muayene 7,5-15-30 büyütme yapabilen, yeşil filtresi bulunan Leisegang 3MLS cihazıyla, her defa aynı uzman jinekolog tarafından yapıldı. Kolposkopik muayeneden önce serviks serum fizyolojikle ıslatılmış pamukla temizlendi. Serviks ve vagina küçük büyütmede taranıp yeşil filtre altında damarlanma patolojileri araştırıldıktan sonra, %3'lük asetik asit uygulandı ve 60 saniye sonra tekrar kolposkopik inceleme yapıldı. Son olarak Lugol solüsyonu uygulanarak serviks tekrar değerlendirildi.

Tüm inceleme sonuçları hazırlanan standart form üzerinde dökümanite edildi. Transformasyon hattı ve skuamokolumnar bileşke sınırları ayrı olarak belirtildi. Asetowhite, mozayik, punktuasyon, erozyon, lökoplaki, kondilom, atipik damarlanma, iyotla kanarya sarısı görünüm, asetik asit uygulamasıyla farkedilmeyen iyotla negatiflik, tüm ülseratif ve polipoid lezyonlar patolojik kabul edilerek Kevorkian servikal biyopsi forsepsiyile biyopsi alındı. Her biyopsi materyeli, saat kadranı belirtilerek, %96 alkol içeren tüpler içerisinde, klinik kolposkopik özellikleri belirtilerek

patoloji laboratuvarına gönderildi. Sonuçları normal sınırlarda gelen hastalar yıllık izlemeye alındı. Patoloji sonuçlarında anormallik bulunan hastalarda izleme ve tedavi seçenekleri tartışıldı. Seçenekler hastaya bildirilerek ve hasta onayı alınarak tedavi uygulandı.

BULGULAR

Makroskopik olarak servikal lezyon saptanan 101 hasta çalışmamıza dahil edildi. Hastaların yaş dağılımı 20-69 idi. Ortalama yaş 41.61 idi. Smear, kolposkopik muayene, biyopsi ve operasyon sonuçlarının karşılaştırılması Tablo I 'de gösterilmiştir.

Toplam 21 hastada servikal intraepitelial lezyon, 1 hastada servikal invaziv kanser ve 1 hastada servikal insitu kanser saptandı. Servikal intraepitelial lezyon saptanan 21 hastanın 14 ünde 'low grade skuamöz intraepitelial lezyon' (LGSIL), 6 sında 'high grade skuamöz intraepitelial lezyon' (HGSIL), 1 hastada da 'atypical glandular cells of undetermined significance' (AGUS) saptandı. Skuamokolumnar bileşke 21 hastada net olarak izlenmiyordu. Bu hastalardan 20 tanesinin endoservikal küretaj (ECC) sonucu negatif, 1 hastada ise invaziv özellik gösteren ektoservikal doku olarak saptandı. Ayrıca, anamnezinde çok sayıda partneri olmuş olan 10 hastanın 5 inde (%50) ve sigara içen 23 hastanın 3 ünde servikal intraepitelial lezyon mevcuttu. Smear ve biyopsi sonuçlarının karşılaştırılması Tablo II'de gösterilmiştir. (Tablo II)

Kolposkopik muayene ve biyopsi sonuçlarının karşılaştırılması Tablo III'te gösterilmiştir. (Tablo III)

Tablo I. Kolposkopi-smear-biyopsi-operasyon sonuçlarının karşılaştırılması.

Kolposkopik Bulgu	Smear					Biyopsi						Operas yon
	(-)	LGSIL	ASCUS	AGUS	HGSIL	LGSIL	ASCUS	AGUS	HGSIL	Enfek siyon	Diğer	
Asetowhite Epitel 49 hasta	36	4	6	-	3	6	-	1	6	32	4	6 HGSIL
Mozayik 8 hasta	3	2	1	-	2	2	-	-	1	4	1 Ca	1 inv. Ca 1 insi Ca
Punktasyon 5 hasta	5	-	-	-	-	-	-	1	-	4		
Atipik damarlanma 19 hasta	15	2	2	-	-	5	-	-	3	9	2	3 HGSIL
Schiller (+) 39 hasta	31	-	4	-	4	7	-	1	7	19	5	6 HGSIL

Tablo II: Smear ve biyopsi sonuçlarının karşılaştırılması

Smear Sonucu	Biyopsi sonucu				
	Negatif	AGUS	LGSIL	HGSIL	CA
Negatif	72	1	7	2	-
ASCUS	4	-	5	1	-
LGSIL	2	-	2	-	1
HGSIL	-	-	-	3	1

Tablo III: Kolposkopik muayene ve biyopsi sonuçlarının karşılaştırılması

Kolposkopik Bulgu	Biyopsi	
	Patoloji yok	Patoloji var
Yok	14	-
Var	64	23

TARTIŞMA

Son birkaç dekada uygulanan tarama testleri ile servikal kanserin ve preinvaziv epiteliyal neoplazilerin erken tanı ve tedavisi mümkün olmuş ve böylece jinekolojinin bu alanında büyük başarı sağlanmıştır.

Çalışmamızda servikal smearda atipik değişiklikler, displazinin her derecesi ve malign hücre görülmesi pozitif test olarak alınmıştır. Kolposkopik biyopsi ve ECC sonrası histolojik tanı sitolojiyi doğrulamak için kullanıldı. Böylece çalışmamızdaki tüm verilerin kontrolü biyopsi sonuçlarına göre yapıldı.

Yapılan çalışmalarda smearin pozitif prediktif değeri için çok çeşitli oranlar verilmektedir. Sankaranarayanan ve arkadaşları ile Gaffikin ve arkadaşları smearin pozitif prediktif değerini % 17-89 olarak bildirmişlerdir(1,7). Bu değerler arasındaki geniş aralığın en önemli nedeni smearyı doğrulayacak farklı yöntemlerin seçilmesidir. Karşılaştırmada kullanılacak 'gold standard' biyopsidir. Fakat bu her zaman mümkün olmamakta; genellikle smear yine smearle doğrulanmakta ve bu durumda displazinin tüm dereceleri için pozitif prediktif değer yaklaşık %25 olmaktadır. Bizim çalışmamızda sonuçlar servikal biopsi ile kontrol edilmiş olup, bu oran % 68.4 bulunmuştur. Amacımız, hastalarımızın kontrole gelmeme riskini göz önüne alarak ilk basamak taramada lezyonu doğru tanımlamaktır. Bizim uyguladığımız yöntemin kullanıldığı bir çalışmada; Hellberg, smearda CIN 2 veya daha ağır sitoloji varlığında pozitif prediktif değeri %77,6 olarak bildirmiştir(8).

Biyopsi sonuçlarına göre servikal patoloji saptanan 23 hastadan 18'inde smear daha hafif bir lezyonu göstermektedir. Tutarlılık oranına baktığımızda, smearda servikal lezyon gözlenen hastaların %23.8'inde histolojik sonuç daha ağır bir lezyonu göstermektedir. Dikkatimizi çeken bir diğer nokta, smear sonucuna göre cerrahi tedavi gerektirmeyen 4 hastada, histopatolojik değerlendirme sonucunda yüksek dereceli servikal lezyonun saptanmasıydı. Bunlardan 3 tanesi HGSIL, 1 tanesi de mikrovaziv kanserdi. Toplam 101 hastada 4 hastaya karşılık gelen bu oran (%3.96), makroskopik servikal lezyonu olan ve düzenli kontrollere gelmeme riski bulunan hastalara yaklaşım açısından uyarıcıydı. Bizim saptadığımız bu oran literatürde %6-28 olarak belirtilmektedir. Birçok çalışmada servikal lezyonun ağırlık derecesiyle sitolojik analiz arasındaki korelasyonun zayıf olduğu bulunmuştur ve bu bizim çalışmamızdaki düşüncüyü desteklemektedir(5,9,10).

Nasiell, Manos ve Cox'un yaptıkları çalışmaların sonuçları, servikal düşük dereceli lezyonlarda karsinoma ilerleme hızını %16 gibi düşük ve gerileme oranlarını ise %62 gibi yüksek değerlerde göstermektedir(10,11,12). Bu sonuçlar tarama programlarında, düşük dereceli servikal lezyonlarda kolposkopinin kullanımını, 'cost etektivite' açısından ikinci plana itmiştir(9). Ancak bizim çalışmamızda da saptanan daha yüksek dereceli lezyon olasılığı, bu sorunu hala çözemediğimizi göstermektedir.

Hill, Stafl ve Krumholtz yaptıkları çalışmalarda kolposkopiye %10-15 oranında yetersiz bulmuşlardır. Diğer yandan kolposkopi altında alınan biyopsiler lezyonu %90 oranında doğru tanımlamakta ve tanı amacıyla yapılacak gereksiz cerrahi girişim oranını azaltmaktadır. Bu durum özellikle izole servikal lezyonlarda, patolog tarafından atlanma olasılığı nedeniyle, kolposkopinin cerrahi materyelden daha belirleyici olduğunu gösterir (5,13,14).

Çalışma kapsamındaki bütün hastalarımızın sonuçlarını konizasyon veya histerektomi piyesleri ile karşılaştırma olanağımız yoktu. Fakat histerektomi ve konizasyon yapılan 17 hastanın patoloji sonuçları ile kolposkopik muayene bulgularını karşılaştırdık. Bu hastaların kolposkopik biyopsi sonuçları ile operasyon patoloji sonuçları Puntuasyon, mozaik formu ve anormal damarlanmada pozitif prediktif değer ve toplam tanı değerinin, asetowhite epitele oranla daha yüksek olduğunu saptadık. Bu bulgularımız literatür ile uyumlu idi. Yapılan çalışmalar kolposkopik tanıda en önemli kriterin vasküler değişiklikler olduğunu göstermektedir. Vasküler değişiklikler histopatolojik bulgular ortaya çıkmadan önce başlar. Yani kolposkopi pozitif, histopatoloji sonucu negatif hastalardaki çalışma sonuçları, ileri dönemlerde histopatoloji sonuçlarının da intraepiteliyal lezyonu gösterebileceğini belirtmektedir(5,15,16). Smear sonuçlarının değerlendirilmesinde sensitivite % 56.5 ve negatif prediktif değer % 87.8 olarak bulunmuştur. Bu da sadece smear ile değerlendirilen hastalarda bazı servikal patolojilerin atlanabileceğini göstermektedir.

Hekime herhangi bir şikayetle başvuran ve jinekolojik muayenesinde makroskopik servikal lezyon saptanan hastaların önemli bir kısmı servikal patoloji bulunmayan hastalardır. Serviksinde makroskopik lezyon bulunan hastalarda smear sonucu negatif olması durumunda 2. basamak tanı metodlarını uygulamaya gerek yoktur. Ancak bu, rutin 'servikal kanser tarama programı' uygulanan popülasyon için geçerlidir. Bizim polikliniğimize başvuran hasta popülasyonumuzun büyük bir kısmını sosyoekonomik ve eğitim düzeyi düşük kadınlar oluşturmaktadır. Hastaların çoğunda rutin kontrollere gelme alışkanlığı yoktur. Kontrollere gelme ve düzenli smear alımının getireceği mali yük hastaların çoğunu tekrar tekrar gelmekten alı koymaktadır. Bu nedenlerle, polikliniğimize herhangi bir nedenle başvurup, ciddi servikal patolojisi olan hastaların uzun süre jinekolojik muayene olmama riskleri mevcuttur. Çalışma sonuçlarımıza göre, makroskopik servikal lezyon saptanan hastalarda, smearin, en azından bir derece kadar alt lezyonu

gösterme riski ve tüm kolposkopik kriterlerin negatif olduğu durumda servikal patoloji bulunmadığı gözönüne alındığında, makroskopik servikal lezyonlu hastalarda 1. basamak tarama programında smearle birlikte kolposkopik inceleme ve gereğinde biyopsi alınımı mantıklı görünmektedir.

Uygulama ve izlemedeki seçim, ülkemiz koşulları altında ne yazık ki hekime bağlı olmaktadır. Makroskopik servikal lezyonlu hastaların 1 basamak taramasında kolposkopinin kullanımının hasta açısından gereksiz invaziv olabilmesi yanında, hekim açısından da zaman ve enerji kaybı olduğu ve ülke ekonomisine yük getirdiği düşünülebilir. Ancak çalışma sonuçlarımıza göre, servikal smear sonucu negatif olup, kolposkopik değerlendirme ile cerrahi tanı ve girişim gerektiren lezyon saptanan yaklaşık %4'lük hasta grubunun önemli bir oran oluşturduğunu düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

- 1- Sankaranarayanan R, Wesley R: Visual inspection of the uterine cervix after the application of acetic acid in the detection of cervical carcinoma and its precursors. *Cancer* 1998; 83(10):2150-56.
- 2- Richart R: Cervical cancer precursors and their management. In Mattingly RF, Thompson JD (eds): *Te Linde's Operative Gynecology*, Eighth Edition, Lippincott-Raven, Philadelphia, New York. 1996; 1385-1412.
- 3- Kitchener HC, Symonds P: Detection of cervical intraepithelial neoplasia in developing countries. *The Lancet* 1999; 353: 856-857.
- 4- Kim TJ: Clinical evaluation of follow up methods and results of atypical glandular cells of undetermined significance (AGUS) detected on cervicovaginal pap smears. *Gynecologic Oncology* 1999; 73:292-298.
- 5- Hill EC: Preclinical cervical carcinoma, colposcopy and the negative smear. *Am J Obstet Gynecol* 1966; 95(3): 308-318.
- 6- Hopman EH, Kenemans P, Hermerhorst TJM: Positive predictive rate of colposcopic examination of the cervix uteri: An overview of literature. *Obstetrical Gynecological Survey* 1998; 53(2): 97-106.
- 7- Gaffikin L: Visual inspection with acetic acid for cervical cancer screening: Test qualities in a primary-care setting. *Lancet* 1999; 353:869-873.
- 8- Hellberg D, Nilsson S, Valentin J: Positive cervical smear with subsequent colposcopy and histology - frequency of CIN in a long term follow-up. *Gynecol Oncology* 1994; 53:148-151.
- 9- Lonky NM: The clinical significance of the poor correlation of cervical dysplasia and cervical malignancy with referral results. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181(3):560-566.
- 10- Cox JT: Evaluating the role of HPV testing for women with equivocal Papanicolaou test findings. *Jama* 1999; 281(17):1645-1647.
- 11- Nasiell K: Behavior of mild cervical dysplasia during long-term follow-up. *Obstet and Gynecol* 1986; 167(5):665-669.
- 12- Manos MM: Identify women with cervical neoplasia. *Jama* 1999; 281(17):1605-1610.
- 13- Stafl A: Colposcopic diagnosis of cervical neoplasia. *Obstet and Gynecol* 1973; 142(2):168-176.
- 14- Krumholtz BA: Colposcopic selection of biopsy sites. *Obstet and Gynecol* 1972; 139(1):22-25.
- 15- Zahm DM: Colposcopic appearance of cervical intraepithelial neoplasia is age dependent. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179(5):1298-1304.
- 16- Zweig S: Neoplasia associated with atypical glandular cells of undetermined significance on cervical cytology 1997; 65:314-318.

ANORMAL UTERİN KANAMALI KADINLARIN DEĞERLENDİRİLMESİNDE TRANSVAGİNAL ULTRASONOGRAFİ, SONOHİSTEROGRAFİ VE HİSTEROSKOPİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

*To Determine Diagnostic Effectiveness of Sonohysterography, Transvaginal Ultrasonography
and Hysteroscopy in Women with Complaints of Abnormal Uterine Bleeding*

Dr.Alparslan Baksu, Dr.Yeşim Yerçok, Dr.Meltem Tekelioğlu, Dr.Sibel Özsoy,Dr., Nimet Göker

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

ÖZET

Amaç: Anormal uterin kanamalı hastalarda salin sonohisterografinin tanı koymadaki etkinliğini araştırmak.

Materyal ve Metod: Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne 2001-2002 yılları arasında anormal uterin kanama şikayetiyle başvuran pre ve postmenopozal toplam 70 hasta çalışmaya dahil edildi. İlk aşamada tüm hastalar transvaginal ultrasonografi ile değerlendirilip bulgular kaydedildi. İkinci aşamada salin sonohisterografi yapılarak endometrial kavite içinde yer kaplayan oluşumlar tespit edildi. Üçüncü aşamada tüm hastalara histeroskopik girişim uygulandı.

Bulgular: Transvaginal sonografi ile hastaların 11'i (%15.7) normal, 55'i (%78.6) düzensiz endometrium bulguları nedeniyle irregüler, 4'ü (%5.7) myom olarak değerlendirildi. Sonohisterografi uygulanan 70 hastanın 4'ünde (%5.7) normal uterus, 1'inde (%1.4) düzensiz endometrium, 4'ünde (%5.7) myom, 60'ında (%85.7) polip, 1'inde (%1.4) atrofik endometrium tespit edildi. Sonohisterografi ardından histeroskopi uygulanan hastaların 5'inde (%7.1) normal uterus, 4'ünde (%5.7) myom, 60'ında (%85.7) polip, 1'inde (1.4) atrofik endometrium saptandı. Patoloji saptanan hastalarda histopatolojik değerlendirme yapıldı. Sonohisterografinin sensitivitesi % 100, spesifitesi % 80, pozitif prediktif değeri % 98.4, negatif prediktif değeri % 100 olarak hesaplandı.

Yorum: Sonohisterografi; endometrial patolojilerin tespitinde anestezi gerektirmeden ofis ortamında yapılabilecek, tanı değeri yüksek, ekonomik, uygulaması kolay ve güvenilir bir yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: Anormal uterin kanama, sonohisterografi, histeroskopi

ABSTRACT

Objective: To determine diagnostic effectiveness of saline sonohysterography in abnormal uterine bleeding.

Material and Method: Total of 70 pre- and postmenopausal women with complaints of abnormal uterine bleeding were recruited into study. After transvaginal ultrasonography, saline sonohysterography was used to determine intracavitary space occupying lesions. Then, hysteroscopy was performed.

Results: With transvaginal ultrasonography, 11 (%15.7) subjects was diagnosed as normal, 55(%78.6) as irregular endometrium, 4(%5.7) as myoma. With sonohysterography, 4 (%5.7) subjects were evaluated as normal uterus, 1(%1.4) as irregular endometrium, 4(%5.7) as myoma, 60(%85.7) as polyp, 1 (%1.4) as atrophic endometrium. By hysteroscopy, 5(%7.1) subjects had normal uterus, 4(%5.7) had myoma, 60(%85.7) had polyps, and 1(1.4) had atrophic endometrium. In patients with pathologies, histopatologic evaluation was performed. Sensitivity of sonohysterography was % 100, specificity was % 80, positive predictive value was % 98.4, and negative predictive value was % 100.

Conclusion: Sonohysterography is economic, and safe with high sensitivity in the evaluation of endometrial pathologies that can be easily used as an office procedure.

Key words: Abnormal uterine bleeding, sonohysterography, hysteroscopy

GİRİŞ

Sonohisterografi; histerosonografi veya saline infüzyon sonohisterografi (SIS) adı ile de bilinir. Sonohisterografi (SHG), endometrial kavitenin steril serum fizyolojikle distansiyonu sağlanarak ultrasonografi eşliğinde görüntülenmesidir. Amaç, normal ve anormal uterus oluşumlarını saptamak ve endometrium hakkında detaylı bilgi edinmektir.

İlk defa 1981 yılında Nannini R. ve ark tarafından, transabdominal USG ile, salin infüzyonu sonrası uterin kavitenin değerlendirilmesi yapılmıştır (1). 1984'de Richman ve ark. hastalara rijid uterus kanülü ile dekstran 70 vererek transabdominal görüntüleme yaptıklarını açıklamışlardır (2). 1986'da Randolph ve ark. anestezi altında steril serum fizyolojik

Vererek yaptıkları benzer çalışmanın sonuçlarını yayınladılar (3). Belçika'da van Roessel ve ark. 1987'de histeroskopi sırasında dekstran 70 vererek uterusu değerlendirip ultrason ile endoskopiye karşılaştırmışlardır (4). 1993 yılında Parsons ve Lense, 39 kadında transvaginal USG ve 5F numaralı kateter kullanarak, polip, hiperplazi, sineşi, submuköz myom gibi kaviter lezyonları değerlendirmişlerdir (5).

Biz de bu çalışmamızda anormal uterin kanama yakınması ile başvuran hastaların endometriyal kavite değerlendirilmelerinde transvaginal ultrasonografi, sonohisterografi ve histeroskopi bulgularını karşılaştırdık. Böylece sonohisterografinin tanısal değerini belirlemeyi amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Çalışma grubumuz Aralık-2001 - Kasım-2002 tarihleri arasında Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne anormal uterin kanama şikayetiyle başvuran premenopozal ve postmenopozal hastalardan oluşmaktadır. Çalışmaya toplam 70 hasta dahil edilmiştir.

Birinci aşamada tüm hastalar anamnez ve genel fizik muayenenin ardından transvaginal ultrasonografi (TVUSG) ile değerlendirilmiştir. Ultrasonografide Aloka SSS- 630 marka 6.5 MHz vajinal prob kullanıldı. İlk sonografik bulgular kaydedildi.

İkinci aşamada vagene Graves spekulum yerleştirildi. Serviks antiseptik bir solüsyon ile silindi. Servikal kanala 8F uretral kateter yerleştirildi. Endoservikal kanalda iken kateterin balonu su ile şişirildi ve spekulum çıkarılarak posterior fornikse transvaginal ultrasonografi probu yerleştirildi. Endometrial kavitenin sınırlarını belirgin olarak görüntülemek için 20 cc enjektör ile 2-20 cc serum fizyolojik endometrial boşluğa enjekte edildi. Kavite içinde yer kaplayan oluşumlar kaydedildi.

Üçüncü aşamada hastalara diyagnostik histeroskopi girişim uygulandı. Bu amaçla genel anestezi altında ameliyathane şartlarında WOLF marka histeroskop (5 mm) kullanıldı. Histeroskopide polip veya submüköz myom tespit edilen hastalarda lezyonlar rezektoskop (9.5 mm) ile eksize edildi. Şüpheli görülen lezyonlardan biopsi alındı.

Histeroskopik bulgular baz alınarak sonohisterografinin endometrial patolojileri saptamada sensitivite (duyarlılık), spesifite (özellik), pozitif ve negatif prediktif değeri ve doğruluk oranı (tanı değeri) hesaplandı.

Analizlerde SPSS 10.0 istatistik programı kullanıldı. $P < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Analizlerde Kappa Uyum testi ve Ki-Kare testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışma grubumuzdaki hastaların yaşları 27 ile 70 yıl arasında olup ortalama 47.4 ± 9.5 yıldır. Vakaların % 64.3'ünü premenopozal, % 35.7'sini postmenopozal dönemdeki kadınlar oluşturmaktadır.

Tablo 1: Vakaların endometrial kalınlığa göre dağılımı.

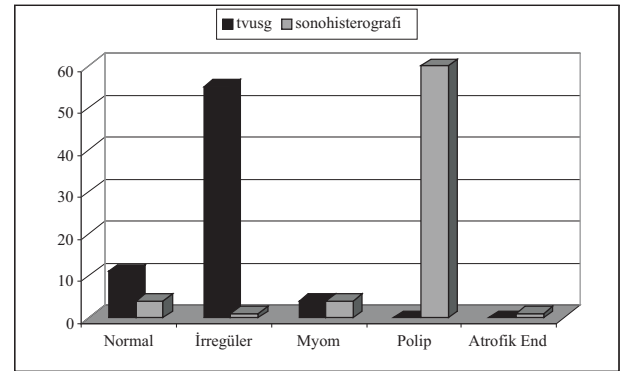
Endometrial kalınlık (mm)	Vaka sayısı	%
≤ 5 mm	11	15,7
5 - 10 mm	27	38,6
≥ 10 mm	32	45,7
Toplam	70	100

Vakaların % 15.7'sinde endometrial kalınlık 5 mm'nin altında, % 38.6'sında 5-10 mm arasında, % 45.7'sinde 10 mm'nin üzerinde saptanmıştır. Sonohisterografi esnasında hastaların 22'sinde (% 30.4) özellikle kasık bölgesinde ağrı şikayeti olmuştur ve analjezik kullanılmıştır.

Sonohisterografi uygulanacak 5 (% 7.1) hastada servikal stenoz nedeni ile servikal dilatasyon işlemi yapılmıştır, bu hastaların tümü postmenopozal dönemdeki hastalardır.

Histeroskopi uygulanan tüm hastalara aynı zamanda oral antibiyotik profilaksisi uygulanmıştır.

USG öntest, sonohisterografi sontest olarak tanımlandığında; sonohisterografinin uterin patolojilerin tespit oranını artırdığı görülmektedir, USG ile sonohisterografi arasındaki uyum düzeyi düşük çıkmıştır ($\kappa = 0.49$, $p = 0.000$), $\kappa > 0.65$ ise uyum vardır.



Grafik 1. TVUSG ve SHG ile saptanan bulguların karşılaştırılması

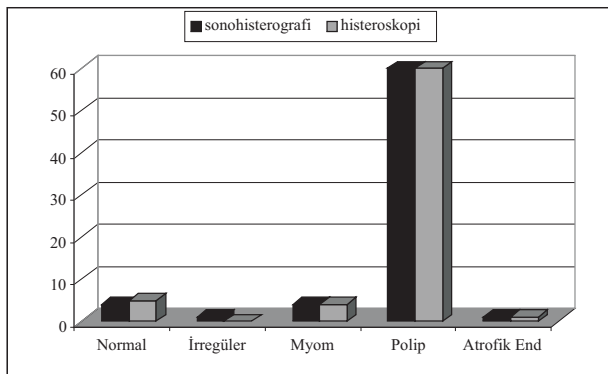
Tablo 2: Hastaların TVUSG, sonohisterografi ve histeroskopi bulgularının karşılaştırılması

	Transvaginal-USG		Sonohisterografi		Histeroskopi	
	n	%	n	%	n	%
Bulgular						
Normal	11	15.7	4	5.7	5	7.1
İrregüler endometriyum	55	78.6	1	1.4	-	-
Submüköz myom	4	5.7	4	5.7	4	5.7
Polip	-	-	60	85.7	60	85.7
Atrofik endometriyum	-	-	1	1.4	1	1.4
Toplam	70	100	70	100	70	100

Sonohisterografi ile polip ve submukoz myomların tamamına doğru tanı konulmuştur. Aynı bulgular alınan örneklerin patolojik incelemesi ile de doğrulanmıştır. Patoloji ve sonohisterografi arasında güçlü bir uyum vardır (kappa: 0.88, p:0.000)

Patolojik bulgular standard kabul edildiğinde sonohisterografinin; Sensitivitesi %100, spesifitesi %80, pozitif prediktif değeri % 98.4, negatif prediktif değeri %100, tanı değeri % 98.6 dır.

Histeroskopik bulgular standard kabul edildiğinde sonohisterografinin; Sensitivitesi %100, spesifitesi %80, pozitif prediktif değeri % 98.4, negatif prediktif değeri %100, tanı değeri % 98.6' dır.



Grafik 2. SHG ve Histeroskopi ile saptanan bulguların karşılaştırılması

TARTIŞMA

Son yıllarda anormal uterin kanama, tekrarlayan düşükler gibi uterin patolojilerde tanı koydurucu bir metod olarak uterin kavite değerlendirmesinde, TVUSG'nin yerine sonohisterografinin yapılmasını öneren bir çok çalışma yayınlanmıştır (6,7,8,9,10).

Anormal uterin kanamalı perimenopozal kadınlarda, görüntüleme yöntemi kullanılmadan tek başına ofis biopsisi uygulandığında polip, myom, fokal hiperplazi gibi patolojilerin % 18'i gözden kaçmaktadır. Bu nedenle seçilmiş vakalarda vaginal ultrasonografinin ardından sonohisterografi yapılması önerilmektedir (11). Laifer NS. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da anormal uterin kanamalı 180 hastada % 14 olguda sonohisterografide patoloji varken, TVUSG'de uterusun normal değerlendirildiği görülmüştür (12). Bizim çalışmamızda da TVUSG'de normal değerlendirilen vakaların %10'unda sonohisterografi ile patoloji (polip) tespit edilmiştir.

Goldenberg ve arkadaşları uterin kavite düzensizliği saptanan 40 hastanın sonohisterografi ve histeroskopik bulguları arasında tam bir uyum görüldüğünü bildirmektedir. Aynı yazarlar, sonohisterografinin, postmenopozal kanama ile gelen hastalarda, uterin kavitenin değerlendirilmesi açısından, ilk tanı metodu olarak kabul edilebileceğini savunmaktadırlar (3). İnfertilite ve tekrarlayan düşüklerde etyolojinin araştırılmasında

sonohisterografinin histeroskopi ile %100 uyum sağladığı gösterilmiştir. Sonohisterografi normal ise diagnostik histeroskopinin yapılmasına gerek olmadığı da vurgulanmıştır (13). İnfertilite, habitüel abortus ve metroraji etyolojisi araştırılmasında histeroskopi baz alındığında sonohisterografi, %90.9 sensitif, %100 spesifik bulunmuştur. Sonohisterografinin pozitif ve negatif prediktif değeri ise sırasıyla %100 ve %90'dır (14).

Meme kanseri nedeni ile tamoksifen kullanan 138 kadında TVUSG'den sonra sonohisterografi uygulanmasının uterin kavitedeki değişiklikleri % 71.1 oranında spesifik olarak tespit ettiği gösterilmiştir (15).

Anormal uterin kanamalı 62 premenopozal kadında intrakaviter anormalliklerin saptanmasında sonohisterografinin tanı değerini araştıran bir çalışmada sonuçlar patoloji ve histeroskopi bulguları ile kıyaslanmıştır. Sonuçta, sonohisterografi, intrakaviter patolojilerin saptanmasında % 88 sensitif, % 95 spesifik bulunmuştur. Bu çalışmaya göre TVUSG ile endometrial kalınlığın 5 mm ve üzerinde ölçülmesi ve bunlara sonohisterografi yapılması histeroskopi ihtiyacını azaltmaktadır (8). Postmenopozal kadınlarda yapılan iki çalışmada ise TVUSG ile beraber sonohisterografi yapılmasının sırasıyla %96 ve %95.9 oranında sensitif, %98 ve %96,7 oranında spesifik olduğu görülmüştür (16,17).

Endometrial poliplerin teşhisinde TVUSG ile sonohisterografinin karşılaştırıldığı bir çalışmada TVS nin yanlış pozitif ve yanlış negatiflik oranı sırasıyla % 25 ve % 36.2 olduğu görülmüştür. Sonohisterografi ile ise bu oranlar sırasıyla % 5.4 ve % 8'e inmektedir. Çalışmada sonohisterografinin sensitivite ve spesifitesi sırasıyla %93.1 ve %93.9 olarak bulunmuştur (18). Bronz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre benign poliplerin teşhisinde sonohisterografi, premenopozal ve postmenopozal kadınlarda sırasıyla % 97 ve %84 oranında doğru tanı koydurmuştur. Aynı çalışmada premenopozal hastaların % 6'sına, postmenopozal kadınların %12'sine stenoz nedeni ile uterin kavite içine serum fizyolojik injekte edilememiştir (19). Bizim çalışmamızda da sonohisterografi uygulanacak 5 (% 7.1) hastada servikal stenoz nedeni ile servikal dilatasyon işlemi yapılmıştır, bu hastaların tümü postmenopozal dönemdeki hastalardır. Sonohisterografi esnasında hastaların 22'sinde (%30.4) özellikle kasık bölgesinde ağrı şikayeti olmuştur ve analjezik kullanılarak ağrı kontrol altına alınmıştır. Hiçbir vakamızda başka yan etki görülmemiştir.

Premenopozal anormal uterin kanamalı hastalarda sonohisterografi ve histeroskopinin karşılaştırıldığı bir çalışmada 470 vaka irdelenmiş ve anormal uterin kavitenin değerlendirilmesinde sonohisterografi %99 sensitif, %72 spesifik, %85 pozitif prediktif, %98 negatif prediktif olduğu, aynı zamanda sonohisterografinin TVUSG'ye göre daha üstün olduğu görülmüştür (20). Uterin fokal lezyonların tespitinde sonohisterografi ile histeroskopi % 94.1-96 oranında uyum göstermektedir (21,22). Bizim çalışmamızda da USG öntest,

Sonohisterografi sontest olarak tanımlandığında; sonohisterografinin uterin patolojilerin tespit oranını artırdığı görülmektedir.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada anormal uterin kanamalı 127 hastada sonohisterografi ile 11 submukozal myom, 35 endometrial polip, 11 irregüler endometrial kavite, 70 normal endometrium saptanmıştır. Tüm hastalara histeroskopi yapıldıktan sonra sonohisterografinin %100 sensitif, %83 spesifik, %96 pozitif prediktif, %100 negatif prediktif olduğu görülmüştür (23). Sonohisterografinin tanı değerini araştıran bu çalışmalarla paralel bulgular bizim hasta grubumuzda da gözlenmiştir. Histeroskopik bulgular ve patolojik incelemeler standard kabul edildiğinde sonohisterografinin sensitivitesi %100, spesifitesi %80, pozitif prediktif değeri %98.4, negatif prediktif değeri % 100 ve tanı değeri % 98.6 saptanmıştır. Sonohisterografi ile polip ve myomların tamamına doğru tanı konulmuştur. Aynı bulgular alınan örneklerin patolojik incelemesi ile de doğrulanmıştır.

Sonohisterografi, aynı zamanda endometrial patolojilerin tanısında maliyet bakımından diğer yöntemlere göre çok daha ekonomiktir (18,24,25).

Endometriumun değerlendirilmesinde TVUSG, endometrial biopsi, dilatasyon ve küretaj (D&C), diagnostik histeroskopi ve giderek kullanımı yaygınlaşan sonohisterografi (SHG) en önemli tanı yöntemleridir. Histeroskopi bu yöntemler içerisinde halen "altın standart" olarak kabul edilmektedir ancak bu yöntemin invazif olması, uygulanabilmesi için ameliyathane şartları gerektirmesi, eğitilmiş personele ihtiyaç duyulması ve pahalı olması nedeniyle endometrial patoloji düşünülen her hastada histeroskopi yapılması hem ekonomik hem de pratik değildir. İnvazif olmayan, poliklinik şartlarında uygulanabilecek, güvenilir ve ucuz bir yöntem arayışı SHG'i gündeme getirmiştir.

Sonohisterografi; anestezi gerektirmeden ofis koşullarında yapılabilen, yan etkileri olmayan, ağrı için yalnızca spazmolitiklerin yeterli olduğu, radyasyona maruz bırakmayan, duyarlılığı, özgüllüğü ve tanı değeri diğer invazif yöntemler kadar yüksek olan güvenilir bir tanı yöntemidir. Ayrıca maliyet açısından diğer yöntemlere göre çok daha ucuz olması nedeniyle endometrial patolojilerin tanısında tercih edilebilecek pratik ve ekonomik bir yöntemdir.

KAYNAKLAR

- 1- Nannini R, Chelo E, Branconi F, Tantini C, Scarselli GF: Dynamic echohysteroscopy: a new diagnostic technique in the study of female infertility. *Acta Eur Fertil*, 1981; 12(2):165-171.
- 2- Richman TS, Viscomi GN, deCherney A, et al.: Fallopian tubal patency assessed by ultrasound following fluid injection. *Radiology*, 1984; 152:507-510.
- 3- Randolph JR, Ying YK, Maier DB, et al.: Comparison of realtime ultrasonography, hysterosalpingography and laparoscopy/hysteroscopy in the evaluation of uterin abnormalities and tubal patency. *Fertil Steril*, 1986; 46: 828-832.
- 4- van Roessel J, Wamsteker K, Exalto N: Sonographic investigation of the uterus during artificial uterin cavity distention. *J Clin Ultrasound*, 1987; 15: 439-450.
- 5- Parsons AK, Lense JJ: Sonohysteroscopy for endometrial abnormalities: preliminary results. *J Clin Ultrasound*, 1993; 21(2): 87-95.
- 6- Fong K, Causer P, Atri M, Lytwyn A, Kung R: Transvaginal US and hysterosonography in postmenopausal women with breast cancer receiving tamoxifen: correlation with hysteroscopy and pathologic study. *Radiographics*, 2003; 23(1):137-50, 151-155.
- 7- Lev-Toaff AS, Pinheiro LW, Bega G, Kurtz AB, Goldberg BB: Three-dimensional multiplanar sonohysteroscopy: comparison with conventional two-dimensional sonohysteroscopy and X-ray hysterosalpingography. *J Ultrasound Med*, 2001; 20(4):295-306.
- 8- deVries LD, Dijkhuizen FP, Mol BW, Brolmann HA, Moret E, Heintz AP: Comparison of transvaginal sonography, saline infusion sonography, and hysteroscopy in premenopausal women with abnormal uterine bleeding. *J Clin Ultrasound*, 2000; 28(5):217-223.
- 9- Anastasiadis PG, Koutlaki NG, Skaphida PG, Galazios GC, Tsikouras PN, Liberis VA: Endometrial polyps: prevalence, detection, and malignant potential in women with abnormal uterine bleeding. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2000; 21(2):180-1833.
- 10- Soares SR, Barbosa dos Reis MM, Camargos AF: Diagnostic accuracy of sonohysteroscopy, transvaginal sonography and hysterosalpingography in patients with uterine cavity diseases. *Fertil Steril*, 2000; 73(2): 406-411.
- 11- Goldstein SR, Zeltser I, Horan CK, Snyder JR, Schwartz LB: Ultrasonography-based triage for perimenopausal patients with abnormal uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol*, 1997; 177(1): 102-108.
- 12- Laifer-Narin S, Ragavendra N, Parmenter EK, Grant EG: False-normal appearance of the endometrium on conventional transvaginal sonography: comparison with saline hysterosonography. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 178(1): 129-133.
- 13- Goldenberg JM, Falcone T, Attaran M: Sonohysteroscopic evaluation of uterine abnormalities noted on HSG. *Human Reprod*, 1997; 12: 2151-2153.
- 14- Gronlund L, Hertz J, Helm P, Colov NP: Transvaginal sonohysteroscopy and hysteroscopy in the evaluation of female infertility, habitual abortion or metrorrhagia. A comparative study. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1999; 78(5):415-418.
- 15- Fong K, Kung R, Lytwyn A, Trudeau M, Chapman W, Nugent P, Glanc P, Manchul L, Szabunio D, Myhr T: Endometrial evaluation with transvaginal US and hysterosonography in asymptomatic postmenopausal women with breast cancer receiving tamoxifen. *Radiology*, 2001; 220(3): 765-773.
- 16- Ivanov S: The use of hysterosonography and transvaginal sonography in combination with the progesterone test in asymptomatic women in risk groups in the postmenopause. *Akush Ginek*, 1999; 38(4):18-20.
- 17- Valenzano M, Costantini S, Cucuccio S, Dugnani MC, Paoletti R, Ragni N: Use of hysterosonography in women with abnormal postmenopausal bleeding. *Eur J Gynaecol Oncol*, 1999; 20(3): 217-222.

- 18- Kamel HS, Darwish AM, Mohamed SA: Comparison of transvaginal ultrasonography and vaginal sonohysterography in the detection of endometrial polyps. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2000; 79(1):60-64.
- 19- Bronz L, Suter T, Rusca T: The value of transvaginal sonography with and without salin installation in the diagnosis of uterin pathology in pre and postmenapausal woman with abnormal bleeding or suspect sonographic findings. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2001; 9: 53-58.
- 20- Dueholm M et al.: Transvaginal sonography combined with salin contrast sonohysterography in evaluating uterin cavity in premenapausal patients with abnormal uterin bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2001, 18: 54-61.
- 21- Epstein E, Ramirez A, Skoog L: Transvaginal sonography, salin contrast sonohysterography and hysteroscopy for the investigation of woman with postmenapausal bleeding and endometrium > 5 mm. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2001, 18: 157-162.
- 22- Krampl E, Bourne T, Hurlen H, Istre O: Transvaginal ultrasonography sonohysterography and operative hysteroscopy for the evaluation of abnormal uterine bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2001; 80: 616-622.
- 23- Bağış T, Kılıçdağ EB, Tarım E, Çetintaş S: Endometrial patolojilerin saptanmasında salin sonohisterografinin yeri. *T Klin J Gynecol Obst*, 2003; 13:36-40.
- 24- Jorizzo JR, Riccio GJ, Chen MY, Carr JJ: Sonohysterography: the next step in the evaluation of the abnormal endometrium. *Radiographics*, 1999; 19:117-130.
- 25- Carlos RC, Bree RL, Abrahamse PH, Fendrick M: Cost-Effectiveness of Saline-assisted Hysterosonography and Office Hysteroscopy in the Evaluation of Postmenopausal Bleeding: A Decision Analysis I. *Acad Radiol*, 2001; 8:835-844.

PATOLOJİK İNCELEMEDE MYOMA UTERİ SAPTANAN HASTALARDA PREOPERATİF SERUM CA 125 VE CA 19-9 DÜZEYLERİ

Preoperatif Serum CA 125 and CA 19-9 Levels in Patients who Diagnosed Uterine Myoma During Pathological Evaluation

Dr.Mehmet YILMAZER, Dr.Veyssel FENKÇİ, Dr.Serhan CEVRİOĞLU, Dr.Çiğdem TOKYOL,
Dr.Mustafa SERTESER, Dr.Hakan ÇOKSÜER

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

ÖZET

Amaç: Bu retrospektif çalışmada amacımız myoma uteri nedeni ile opere edilen, patolojik incelemelerinde myoma uteri saptanan hastaların preoperatif serum Karbonhidrat Antijen 125 (CA 125) ve CA 19-9 seviyelerinin saptanıp, normal kadınların serum değerleri ile karşılaştırılmasıdır.

Materyal ve Metod: Afyon Kocatepe Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde 2002-2004 yılları arasında myoma uteri tanısı nedeni ile opere edilen ve patolojik incelemesinde myoma uteri saptanan 39 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Preoperatif serum CA 125 ve CA 19-9 seviyeleri saptanmış ve sonuçlar myoma uteri saptanmayan ya da endometriozis, over kisti veya malignansi gibi serum CA 125 ve CA 19-9 seviyelerini arttırabilecek bir patoloji saptanmayan 30 normal kadının serum değerleri ile karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Kesin patolojik incelemelerinde myoma uteri saptanan hastalarda ortalama preoperatif serum CA 125 değerleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.01$). Çalışma ve kontrol grubu arasında serum CA 19-9 düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Myoma uteri saptanan hastalarda ortalama preoperatif hemoglobin düzeyleri kontrol grubundan anlamlı oranda düşük olarak bulunmuştur ($p<0.001$).

Tartışma: Ortalama CA 125 düzeyleri myoma uteri saptanan kadınlarda istatistiksel olarak yüksek saptanmış olsa da, bizim çalışmamızda en yüksek değer 43,10 U/mL'dir. Bu nedenle aşırı oranda artış gösteren serum CA 125 düzeyi saptanan ve myoma uteri tespit edilen hastalarda CA 125 düzeyini yükseltebilecek diğer patolojilerin araştırılması uygun olur.

Anahtar Kelimeler: Myoma uteri, CA 125, CA 19-9, Tümör Markırları

ABSTRACT

Objective: The aim of us in this retrospective study is to detect preoperative serum carbohydrate antigen 125 (CA 125) and CA 19-9 levels in women who were operated for uterine myoma and were detected having uterine myoma in the pathological evaluation, and compare with serum levels of normal women.

Material and Method: Thirty-nine patients who were operated in Afyon Kocatepe University Faculty of Medicine Department of Gynecology and Obstetric for uterine myoma and detected having uterine myoma in the pathological examination between 2002 and 2004 were enrolled. Preoperative serum CA 125 and CA 19-9 levels were measured and results were compared with serum levels of 30 normal women who have not uterine myoma or any pathology which can be increased serum CA 125 and CA 19-9 levels such as endometriosis, ovarian cyst, malignancy etc.

Results: Mean preoperative serum CA 125 levels in patients with uterine myoma in definitive pathological examination were detected significantly higher than in control group ($p<0.01$). There was no significant difference between study and control groups with respect to serum CA 19-9 levels ($p>0.05$). Mean preoperative hemoglobin levels in women who diagnosed myoma uteri were detected significantly lower than control group ($p<0.001$).

Conclusion: Although, mean serum CA 125 levels in women with uterine myoma were detected significant higher, the highest value in our study was 43,10 U/mL. For that reason patients with uterine myoma and have extremely elevated CA 125 values should be investigated for other pathologic conditions that can increase serum CA 125 levels.

Key words: Myoma uteri, CA 125, CA 19-9, Tumor Markers

GİRİŞ

Karbonhidrat antijen 125 (CA 125) glukoprotein yapısında olup epitelyal over kanserlerine karşı monoklonal antikorlar ile tespit edilebilen bir markerdir (1,2). Endometrial, endoservikal, tubal malignansilerde serum seviyeleri yükselmiş olarak saptanabileceği gibi, özellikle non-müsünöz epitelyal overyal kanserlerin tanısında ve monitörizasyonunda önemli fayda sağlar. Over kanserli hastaların %80'inden fazlasında CA 125 antijen düzeyi 35 U/ml üzerinde saptanırken, bu oran normal kişilerde sadece %1'dir.(2-4)

CA 19-9 yüksek moleküler ağırlıklı glukoprotein yapısında başka bir tümör markeridir ve gastrointestinal

adenokarsinoma, pankreatik karsinom, akciğer kanseri gibi durumlarda serum seviyesi yükselir (5-7). Jinekolojide ise benign ve malign overyal tümörlü hastalarda CA 19-9 seviyeleri yüksek olarak saptanabilir.(8)

Serum CA 125 ve CA 19-9 seviyeleri malign durumlar yanında bazı benign jinekolojik durumlarda da yükselbilmektedir. CA 125 adenomyosis, endometriosis, salpengitis, myoma uteri, 1. trimester gebelik ve menstruasyon esnasında serumda yüksek olarak saptanabilirken (2), serum CA 19-9 düzeyleri endometriosis, ovarian çukolata kisti, benign müsünöz overyan kistadenoma ve dermoid kist gibi benign durumlarda yükselbilmektedir (8-13)

Myoma uteri üreme çağındaki kadınların yaklaşık %20-30'unda görülebilen ve uterusun en sık rastlanılan benign tümörüdür (14). Literatürde myoma uteri saptanan hastalarda serum CA 125 ve CA 19-9 seviyesini araştıran fazla sayıda araştırmaya rastlanmamıştır. Vasilliev myoma uteri saptanan hastalarda serum CA 125 düzeylerini yüksek olarak bulduğunu belirtse de (15), normal sınırlarda sonuç bildiren yayınlarda mevcuttur (16,17)

Bu retrospektif analizde amacımız; myoma uteri ön tanısı ile opere edilen ve patolojik olarak myoma uteri teşhisi konulmuş hastalarda preoperatif serum CA 125 ve CA 19-9 düzeylerini inceleyerek, jinekolojik patoloji saptanmayan kontrol grubu ile karşılaştırmak, myoma uteri tanısında serum CA 125 ve CA 19-9 düzeylerinin yerini araştırmaktır.

MATERYAL ve METOD

Bu retrospektif çalışmaya Afyon Kocatepe Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 2001-2004 yılları arasında klinik olarak myoma uteri teşhisi konulmuş ve opere edilmiş, patolojik analizlerinde myoma uteri teşhisi konulmuş 39 kadın ile jinekolojik muayenelerinde herhangi bir patoloji saptanmamış 30 kadın alınmıştır.

Jinekolojik muayenelerinde ve ultrasonografi incelemelerinde myoma uteri tespit edilen ve myoma uteri semptomatik bulgularının oluşması nedeniyle opere olan hastaların bilgilerine dosya kayıtlarından ve ameliyathane kayıtlarından ulaşıldı. Malignansi şüphesi olan hastalar, myoma uteri ile birlikte overyal kist saptanan hastalar, patolojik incelemede myoma uteri beraberinde endometrial hiperplazi, adenomyozis yada endometriosis gibi ek patoloji saptanan hastalar, pelvik enfeksiyon bulgusu olan hastalar çalışma grubuna dahil edilmemişlerdir. Çalışma gruplarına alınan kadınların myoma uteri boyutları transvajinal ultrasonografi incelemesi ile saptanmış olup vertikal ve transvers çap ölçümlerinin ortalaması alınarak belirlenmiştir. Ortalama myoma uteri çapı 3 cm altında olan hastalar çalışma gruplarına dahil edilmemiştir.

Kontrol grubuna jinekolojik muayenelerinde ve ultrasonografik incelemelerinde CA 125 ve CA 19-9 seviyesini yükseltebilecek patoloji saptanmayan hastalar alınmış olup, vajinal veya pelvik enfeksiyon bulgusu olanlar ve 60 yaş üzeri kadınlar kontrol grubuna dahil edilmemiştir. Ayrıca karaciğer ve böbrek hastalığı gibi kronik dahili hastalığı olan kadınlar çalışma ve kontrol grubuna dahil edilmemişlerdir.

Hastalardan venöz kanlar preoperatif dönemde ve sabah aç karına alınmıştır. Serum CA 125 düzeyleri ACS:180 OV (Chiron Diagnostic), CA 19-9 düzeyleri ACS:180 GI (Chiron Diagnostic) kitleri kullanılarak saptanmıştır.

İstatistiksel analiz için SPSS 11.0 istatistik programı kullanılmıştır. Değerler ortalama±standart deviasyon (SD) veya ortalama±SD (alt-üst değerler) olarak verilmiş olup, istatistiksel analizde Unpaired T testi kullanılmıştır. p<0.05

istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir..

BULGULAR

Çalışmaya alınan tüm kadınların ortalama yaşı 45.555.39 olup, kontrol grubu (44.276.29) ve çalışma grupları (46.544.42) arasında ortalama yaş açısından istatistiksel olarak fark bulunmamıştır. Patolojik incelemede myoma uteri saptanan hastalarda ortalama CA 125 düzeyi 20.289.34 U/ml saptanmış olup kontrol grubundan (13.306.27 U/ml) anlamlı oranda yüksek saptanmıştır (p<0.01). Çalışma grubunda yer alan ve operasyon sonrası myoma uteri saptanan hastalarda saptanan en yüksek CA 125 değeri 43.10 U/mL olup bu sonuç kullanılan laboratuvar ölçüm metodunun normal sınırları içinde bir değerdir. Her iki grup arasında ortalama serum CA 19-9 düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0.05).

Myoma uteri saptanan hastalarda ortalama hemoglobin değerleri beklendiği gibi düşük olarak saptanmış olup bu istatistiksel olarak ta anlamlıdır (p<0.001). Çalışma ve kontrol grubu arasında ortalama trombosit sayısı açısından fark bulunmamıştır (p>0.05) (Tablo 1).

Tablo 1. Çalışmaya alınan grupların genel karakteristik özellikleri ile serum CA 125, CA 19-9 ve tam kan değerleri.

	Kontrol (n=30)	Myoma Uteri (n=39)
<i>Ya, yıl</i>	44.27 ± 6.29	46.54 ± 4.42
<i>CA 125, U/ml</i>	13.30 ± 6.27	20.28 ± 9.34*
<i>CA 19-9, U/ml</i>	13.66 ± 6.95	13.96 ± 9.10
<i>Hemoglobin, g/dL</i>	13.36 ± 0.68	12.45 ± 1.19**
<i>Trombosit, x 10³/uL</i>	231 ± 43	234. ± 60

*p<0.01, Myoma Uteri grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

**p<0.001, Myoma Uteri grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

TARTIŞMA

Serum CA 125 düzeyi jinekoloji de malign ve benign adneksiyel kitlelerin ayırt edilmesinde oldukça geniş olarak kullanılır. Non-müsinöz epitelyal over kanserlerinin %80'i CA 125 üretir (18). Ancak CA 125 serum seviyeleri bazı benign jinekolojik durumlarda da yükselebilir. Bu durum özellikle premenopozal kadınlarda over kanserlerinin tespitinde spesiviteyi azaltır (2,19). Ca 19-9 ilk defa Koprowski tarafından tanımlanmış olup genellikle serum seviyeleri gastrointestinal sistem ve akciğer kanserlerinde yüksek olarak saptanır (5-7).

Ayrıca CA 19-9 musinöz ovaryan adenokarsinoma için oldukça sensitiv bir markerdir ve CA 19-9 seviyesi 1000 u/ml üzerinde saptanırsa hastaların hemen hemen %100'ünde malign tümör mevcuttur (20). CA 19-9 serum seviyesi de CA 125 te olduğu gibi bazı jinekolojik benign durumlarda artabilir (8-13).

Literatür tarandığında myoma uteri saptanan hastalarda CA 125 ve CA 19-9 serum seviyelerini araştıran az sayıda yayına rastlanmıştır. Bischof myoma uteri saptanan 26 hastada operasyon öncesi ve sonrası yada gonadotropin releasing hormon (GnRH) tedavisi sonrası serum CA 125 seviyelerini incelemiş, histerektomi ya da GnRH tedavisi sonrası CA 125 seviyelerinin düştüğünü saptamıştır. Ayrıca CA 125 seviyesi ve ultrasonografik myom volümü arasında pozitif bir ilişki olduğunu öne sürmüş, GnRH tedavisi esnasında myom regresyonunun takibi için bu markerin faydalı olabileceğini belirtmiştir (21). Pelvik kitlesi olan hastalarda CA 125 düzeylerini araştıran diğer bir çalışmada da myoma uterili olgularda CA 125 düzeylerinin yüksek olarak saptanabileceği rapor edilmiştir (15) Ancak zıt sonuç bulan çalışmalarda mevcuttur. Dawood 14 gebelik haftası üzerinde büyüklüğü olan 51 myoma uterili hastanın follüküler ve luteal fazdaki serum CA 125 düzeylerini saptayıp kontrol grubu ile karşılaştırmış ve her iki grup arasında farklı sonuç bulamamıştır (17). Yine aynı

şekilde Güngör ve arkadaşları da myoma uteri saptanan hastalarla kontrol grubu arasında CA 125 düzeyleri arasında fark olmadığı gibi myom büyüklüğü ile CA 125 düzeyleri arasında da ilişki olmadığını belirtmişlerdir (16)

Biz çalışmamızda operasyon sonrası patolojik incelemede 3 cm üzerinde myoma uteri nüvesi saptanan hastaların preoperatif CA 125 değerlerini kontrol grubuna oranla anlamlı oranda yüksek saptadık. Ancak saptanan değerler normal laboratuvar sınırlarında olup, bu değerler myoma uteri için belirleyici özelliğe sahip değildir. Myoma uteri saptanan hastalardaki bu hafif oranda yükselme muhtemelen uterus boyutunun artmasına ve peritoneal etkilenmeye bağlı olabilir. Literatürde myoma uteri saptanan hastalarda serum CA 19-9 seviyesini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Biz çalışmamızda myoma uteri saptanan ve saptanmayan hastalar arasında anlamlı oranda fark bulamadık.

Sonuç olarak myoma uteri saptanan olgularda serum CA 125 değerleri hafif oranda yükselebilmekle birlikte, aşırı oranda artış gösteren serum CA 125 ve CA 19-9 düzeyi saptanan ve myoma uteri tespit edilen hastalarda öncelikle bu tümör markerlerinin düzeyini yükseltebilecek diğer patolojilerin araştırılması uygun olur.

KAYNAKLAR

- 1- Bast RC, Feeney M, Lazarus H, Nadler LM. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *J Clin Invest* 1981;68:1331-7.
- 2- Boyer CM, Knapp RC, Bast Jr RC. Biology and immunology. In: Berek JS, Hacker NF (eds.). *Practical Gynecologic Oncology*, 2nd edn. Baltimore: Williams and Wilkins; 1994; 89-90.
- 3- Niloff JM, Klug TL, Schaetzl E, Zurawski WR, Knapp RC, Bast RC. Elevation of serum CA 125 in carcinomas of the fallopian tube, endometrium and endocervix. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:1057-8.
- 4- Bast RC, Klug TL, St John E, Jenison E, Niloff JM, Lazarus H et al. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 1983;309:883-7.
- 5- Koprowski H, Steplewski Z, Mitchell K, Herlyn M, Herlyn D, Fuhrer P. Colorectal carcinoma antigens detected by hybridoma antibodies. *Somatic Cell Genet* 1979; 5: 957-72.
- 6- Ohshio G, Yamaki K, Imamura T, et al. Distribution of the carbohydrate antigens, DU-PAN-2 and CA 19-9, in tumors of the lung. *Tumori* 1995; 81: 67-73.
- 7- Del Villano BC, Brennam S, Brock P, et al. Radioimmunometric assay for a monoclonal antibody-defined tumor marker, CA 19-9. *Clin Chem* 1983; 29: 549-52.
- 8- Ye C, Ito K, Kamatsu Y, Takagi H. Extremely high levels of CA 19-9 and CA 125 antigen in benign mucinous ovarian cystadenoma. *Gynecol Oncol* 1994; 52: 267-271.
- 9- Yilmazer M, Sonmezer M, Gungor M, Fenkci V, Cevrioglu S. Unusually elevated serum CA 125 and CA 19-9 levels as a result of unruptured bilateral endometrioma. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2003;43:329-330.
- 10-Nagata H, Takahashi K, Yamane Y, Yoshino K, Shibukawa T, Kitao M. Abnormally high values of CA 125 and CA 19-9 in women with benign tumors. *Gynecol Obstet Invest* 1989;28:165-168.
- 11-Harada T, Kubota T, Aso T. Usefulness of CA 19-9 versus CA 125 for the diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril* 2002;78:733-9.
- 12-Imai A, Horibe S, Takagi H, Tamaya T. Drastic elevation of serum CA 125, CA 72-4 and CA 19-9 levels during menses in a patient with probable endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Biol* 1998;78:79-81.
- 13-Takemori M, Sugimura K. Ovarian chocolate cyst with markedly elevated serum CA 19-9 level: a case report. *Eur J Obstet Gynecol Biol* 1991;42:241-4.
- 14-Haberal A, Gökçü M. Corpus uterinin benign hastalıkları. Çiçek MN, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A (editörler). *Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Güneş Kitabevi*, 2004 Ankara, Sayfa: 602-613.
- 15-Vasiliev SA, Schaerth J, Campeau J. Serum CA 125 levels in preoperative evaluation of pelvic masses. *Obstet Gynecol* 1988;71:751.
- 16-Güngör T, Çelen Ş, Gökmen O. Myoma uteri olgularında plazma CA 125 değerleri. *Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi* 2000;7(1):8-10.
- 17-Dawood YM, Dawood FSK. Plasma insulin like growth factor I, CA 125, estrogen and progesterone in women with leiomyomas. *Fertil Steril* 1994;61:617-21.
- 18-Kabawat SE, Bast RC, Welch WR, Knapp RC, Bhan AK. Immunopathologic characterization of a monoclonal antibody that recognizes common surface antigens of human ovarian tumors of serous, endometrioid, and clear cell types. *Am J Clin Pathol* 1983;79:98-104.
- 19-Serin İS. Genital kanserlerde tarama. Çiçek MN, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A (editörler). *Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Güneş Kitabevi*, 2004 Ankara, Sayfa: 798-808.
- 20-Steinberg W. Clinical utility of the CA 19-9 tumor-associated antigen. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 350-355.
- 21-Bischof P, Galfetti MA, Seydoux J, von Hostenpeth JU, Campana A. Peripheral CA 125 levels in patients with uterine fibroids. *Human Reprod* 1992;7:35-8.

PRİMER AMENORE İLE BAŞVURAN HASTALARIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ *Retrospective Analysis of the Patients with Primary Amenorrhea*

Dr.Yüksel Arıkan, Dr.Feride Söylemez

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D.

ÖZET

Amaç: Kliniğimize primer amenore ile başvuran hastaların değerlendirilmesi.

Materyal-Metod: Ağustos 1999-Şubat 2001 tarihleri arasında polikliniğimize primer amenore ile başvuran 22 olgu çalışmaya dahil edildi. Amenore, büyüme ve sekonder seks karakterlerinin yokluğu ile 14 yaşında adet görememe veya büyüme ve sekonder seks karakteri gelişimine bakılmaksızın 16 yaşında adet görememe olarak tanımlandı. Tüm hastaların fizik ve genital muayenelerinin, ultrasonografisinin, hormon statiklerinin, kromozom analizlerinin yapılmış olduğu görüldü. Bir hastada laparoskopi yapıldığı saptandı.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 21.2 ± 4.7 olarak hesaplandı. Tetkikler sonucunda 22 hastanın 13'ünde hipotalamik amenore (hipogonadotropik hipogonadizm), beşinde primer gonadal yetmezlik, ikisinde anovulasyon (obesiteye sekonder), ikisinde Müllerian agenezi, birinde gerçek hermafroditizm tespit edilmiş olduğu görüldü.

Sonuç: Amenore durumunda, uygun algoritma doğrultusunda tanıyı koymak güç değildir.

Anahtar Kelimeler: Primary amenore, hipogonadotropik hipogonadizm.

ABSTRACT

Objective: Our research was planned to analyze the evaluation of the patients with primary amenorrhea, their diagnosis and treatment.

Method: 22 cases who were admitted to our gynecology clinic with the problem of primary amenorrhea between August 1999 and February 2001 were evaluated. Primary amenorrhea was defined as the absence of secondary sexual characteristics and amenorrhea by 14 years of age or the absence of menses by 16 years of age in the presence of normal secondary sexual characteristics. A careful history and physical examination were followed by ultrasonography, hormonal tests and chromosomal analysis. One patient was undergone laparoscopy.

Results: The median age of patients was detected as 21.2 ± 4.7 . Diagnostic tests showed hypothalamic amenorrhea (hypogonadotropic hypogonadism) in 13 patients, primary gonadal failure in 5 patients, anovulation (secondary to obesity) in 2 patients, Müllerian anomaly in 2 patients and true hermaphroditism.

Conclusion: In the cases of amenorrhea, exact diagnosis is not difficult with the help of an appropriate algorithm.

Key words: Primary amenorrhea, hypogonadotropic hypogonadism.

GİRİŞ

Büyüme ve sekonder seks karakterlerinin yokluğu ile 14 yaşında adet görememe veya büyüme ve sekonder seks karakteri gelişimine bakılmaksızın 16 yaşında adet görememe olarak tanımlanan primer amenore, reproduktif yaştaki kadınlarda % 0,1-2 oranında görülür (1). Hastalarda, kemik yaşı < takvim yaşı ise 16 yaş beklenir. Adölesan dönemde, büyümeyle birlikte sekonder seks karakterlerinin oluşmaması ya da beklenen adet görülebilmesi, jinekoloji kliniğine yapılan adölesan başvurularının, vaginal akıntı, kıllanma artışı ve adet düzensizliğinden sonra gelen nedenidir (2).

Literatürde, primer amenoreli hastaların yaklaşık %40'ında gonadal yetmezlik gösterilmiştir(3). Defektif veya hiç olmayan over fonksiyonları ve beraberinde seks kromozom bozukluğu, gonadal dişgeneziye neden olur. Etkilenmiş bireylerde gonadotropin düzeylerinde artış ve genellikle streak gonadlar mevcuttur. Canlı doğumların 1/2000 inde görülen Turner sendromu, 45X0 ile bağlantılıdır ve kısa boylu, yele boyunlu primer amenoreli olguları oluştururlar.

Primer amenorenin en sık ikinci sebebi, 1/ 4000-5000 kız bebekte gözlenen mülleryen anomalilerden Mayer Rokitansky Küster Hauser sendromu olup tüm vakaların % 15 ine karşılık gelir(4). Bu hastalarda, fonksiyonel overlere rağmen rudimenter uterin taslak vardır. Ancak vajen bulunmaz.

Androjen insensitivitesi olarak bilinen testiküler feminizasyon sendromu, literatürde üçüncü sıklıkta görülen primer amenore olgularıdır. Karyotip 46XY dir ve normal fonksiyon gösteren testislere rağmen, normal dişi sekonder seks karakterleriyle beraber kör vajinal cep bulunur.

Primer over bozukluğu ekarte edilen vakalarda, sıklıkla hipotalamik veya hipofizer yetmezlik ve buna bağlı düşük gonadotropin seviyeleri gözlenir. Bunlardan başka, anatomik olarak adet kanamasını engelleyen ve çoğu kez küçük bir müdahale ile düzelen imperfore hymenden başlayıp kraniofarenjioma veya prolaktinoma gibi tümöral nedenlere dayanan amenoreler bulunmaktadır. Son yıllarda, primer amenore nedenleri arasında, özellikle sadece hastanın kilo değişimi ya da psikolojik sorunları giderek artan sıklıkta rapor edilmeye başlanmıştır (5).

Bu kadar çok çeşitli kaynaktan köken alabilen ve puberte döneminde sebebine yönelik tedavisi yapılamaz ise sonuçlarının oluşturacağı hasarın fiziksel ve de özellikle psikolojik açıdan çok büyük olabileceği böyle bir problemin karşında, uygun algoritma ile sebebin hızla bulunarak gerekenin yapılması büyük önem arzeder. Bizler, bu çalışmamızda, uygun algoritma doğrultusunda tanıyı koymanın güç olmadığını ortaya koyduk.

MATERYAL ve METOD

Ağustos 1999-Şubat 2001 tarihleri arasında polikliniğimize primer amenore ile başvuran 22 olgu çalışmaya dahil edildi. Amenore, büyüme ve sekonder seks karakterlerinin yokluğu ile 14 yaşında adet görememe veya büyüme ve sekonder seks karakteri gelişimine bakılmaksızın 16 yaşında adet görememe olarak tanımlandı. Retrospektif olarak hastaların dosyaları incelendiğinde tüm hastaların fizik ve genital muayenelerinin, ultrasonografisinin, hormon statiklerinin, kromozom analizlerinin yapılmış olduğu görüldü. Bir hastada laparoskopi yapıldığı saptandı.

BULGULAR

Hastaların ortalama yaşı 21.2 ± 4.7 olarak hesaplandı. Tetkikler sonucunda 22 hastanın 13'ünde hipotalamik amenore (hipogonadotropik hipogonadizm), beşinde primer gonadal yetmezlik, ikisinde anovulasyon (obesiteye sekonder), ikisinde Müllerian agenezi, birinde gerçek hermafroditizm tespit edilmiş olduğu görüldü. Tablo 1 de olguların tanıları, görülme sıklıklarıyla birlikte sıralanmıştır.

Tablo 1. Görülme sıklıklarına göre olguların tanıları

TANI	n=	%
* Hipotalamik amenore (hipogonadotropikhipogonadizm)	13	59.5
* Primer gonadal yetmezlik	5	22
* Obesiteye sekonder anovulasyon	2	9
* Müllerian agenezi	2	9
* Gerçek hermafroditizm	1	0.5

SONUÇ

Primer amenore, jinekolojide etiolojisi çok geniş bir yelpazede seyreden bir durumdur. Ortaya çıktığı dönem göz önüne alındığında, sebebine yönelik tedavisi yapılamaz ise sonuçlarının oluşturacağı hasar, fiziksel ve de özellikle psikolojik açıdan çok büyük olabilmektedir. Böyle bir problemin karşında, uygun algoritma ile sebebin hızla bulunarak gerekenin yapılması büyük önem arzeder.

Jinekoloji kliniğine yaptıkları ilk başvuruda, hastalardan alınacak öykü çok önemlidir. Özellikle pubertedeki önemli gelişim evreleri, diyeti ve varsa kilo değişiklikleri, antipsikotik veya kontraseptifler dahil ilaç kullanımı, sistemik hastalıkların varlığı, galaktore, hirsutizm, geçirilmiş cerrahi ve de genetik anomalilerle ilgili aile öyküsünün sorgulanması gereklidir.

Hikayeden sonra, detaylı bir fizik muayenede, öncelikle boy ve kilonun ölçülmesi, sekonder seks karakterlerinin araştırılması, tiroid hastalığı bulgularının aranması ve jinekolojik muayene ile uterus ve overlerin palpasyonu ve de mümkünse serviksin görülmesi ayrı ayrı tanı için önem arzeder. Takiben ultrasonografi ile iç genitalerin değerlendirilmelidir. Laboratuvar testlerinden öncelikle gonadotropin düzeylerine bakılması gerekir. Literatürde, puberte döneminde primer amenorenin en sık sebebi gonadal disgenezi olarak bilinse de, Turner sendromu dahil bu gruba dahil hastaların çoğu adolesan çağa gelmeden tanıları almaktadırlar. Dolayısıyla, jinekoloji kliniğine başvuran ve asıl şikayetleri primer amenore olan hastalar, daha ileri yaş grubu olmaktadır. Moura ve grubu, hipogonadotropik hipogonadizimli 19 hastada yaş grubunu ortalama 20 yaş olarak göstermişlerdir. Bu da bizim yaş grubumuzun ortalaması olan 21 ile uyumludur(6). Hormon statiklerinin incelenmesinin ardından, hastanın kromozom analizi görülmelidir. Tüm bu incelemelerin sonucunda, muhtemel neden saptanır.

Rattanachaiyanant ve arkadaşları, 1997de yayınladıkları bir çalışmalarında, 3 yıllık süre içinde primer amenore şikayetiyle başvuran 101 hastanın etiolojilerinde %39,65 ile müllerian agenezi ve %32,69 ile gonadal disgenezi saptamışlardır(7). Bizim kliniğimize yapılan başvurular değerlendirildiğinde, yaş grubuyla uyumlu olarak, hipogonadotropik hipogonadizm %59,5 ile ilk sırada yer almaktadır. Primer gonadal yetmezlik %22 ve müllerian agenezi %9 oranında görülmüştür. Bunda da neden, önceden belirttiğimiz gibi, bu hasta grubunun büyük bir kısmının tanıları daha erken dönemlerde almalarına bağlanabilir.

Sonuç olarak, bu çalışmamızla, jinekoloji kliniğine primer amenore şikayetiyle başvuran hastalarda, uygun algoritma doğrultusunda tanıyı koymanın güç olmadığını ortaya koyduk.

KAYNAKLAR

- 1- Davajan V, Kletzky OA. Primary amenorrhea. Infertility Contraception and Reproductive Endocrinology. 3.Baskı. Cambridge,MA: Blackwell Scientific Publications, 1991; 356-71.
- 2- Styne DM, Grumbach MM. Disorders of puberty in the male and female. Reproductive Endocrinology. 3.Baskı.Philadelphia:WB Saunders,1991;511-54.
- 3- Doody KM, Carr BR. Amenorrhea. Obstet Gynecol Clin North Am 1990;17:361-81.
- 4- Folch M, Pigem I, Konje JC. Müllerian agenesis: Etiology, diagnosis, and management. Obst Gynec Surv 2000;55(10):644-9.
- 5- Kaufman G, Castleman L, Zacur HA. Amenorrhea. Johns Hopkins Jinekoloji ve Obstetrik El Kitabı.Philadelphia:Lipincott Williams and Wilkins,2000;309-15.
- 6- Moura MD, Navarro PA, Silva de Sa MF. Hypogonadotropic hypogonadism: retrospective analysis of 19 cases. Int J Gynaecol Obstet 2000;71(2):141-5.
- 7- Rattanachaiyanant M, Kunathikam S, Angsuattana S. Primary amenorrhea: a retrospective study at Sirinaj Hospital.JMed Assoc Thai.1997;80(10):619-25.

POSTMENAPOZAL KANAMALI HASTALARDA SERVİKAL PATOLOJİLERİN ARAŞTIRILMASI

Investigation of Cervical Pathologies in Women with Postmenopausal Bleeding

Dr.Selahattin Kumru, Dr.Bilgin Gürateş, Dr.Mehmet Şimşek, Dr.Burçin Kavak

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Elazığ

ÖZET

Amaç: Postmenapozal kanama şikayeti olan kadınlarda servikal patolojilerin sıklığının araştırılması.

Materyal ve Metod: Ağustos 2000- Ocak 2004 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, jinekoloji biriminde tedavi edilen 40 PMK'lı hastanın dosyaları incelendi. Hastaların servikal smear, kolposkopi kılavuzluğunda alınan servikal biyopsi ve histerektomi materyallerinde tespit edilen patolojiler veri olarak not edildi.

Bulgular: Servikal smear incelemesi ile, 4 (%10), kolposkopi kılavuzluğunda biyopsi ve histerektomi materyallerinin incelenmesinde ise 6 (%15) hastada servikal intraepitelial neoplazi (SIN) tespit edildi.

Sonuçlar: Postmenapozal dönemde kanama şikayeti ile başvuran hastalarda servikal prekanseröz lezyon ya da kanser olabileceğinin akılda bulundurulması faydalı olacağı sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Postmenapozal kanama, servikal intraepitelial neoplazi, servikal smear, kolposkopi

ABSTRACT

Objective: To investigate the incidence of cervical pathologies in women suffering from postmenopausal bleeding (PMB).

Material and Methods: The cards of 40 women treated in Gynecology Division of Fırat University Medical School Department of Obstetric and Gynecology as postmenopausal bleeding Between August 2000- January 2004 were reviewed. The pathological findings of the materials of the patients obtained with cervical smears, colposcopy guided cervical biopsies, and hysterectomies were noted as data.

Results: While 4 (10%) patients had been found cervical intraepitelial neoplasia (CIN) by cervical smear, 6 (15%) patients had been determined CIN by the materials obtained with colposcopy quided cervical biopsies, and hysterectomies.

Conclusions: It was concluded that it may be useful to remember postmenopausal women suffering from postmenopausal bleeding may have cervical precancerous lesions and cancer.

GİRİŞ

Postmenapozal kanama (PMK) deyimi; menapoza girildikten, yani son adet tarihinden sonra bir yıl geçtikten sonra ortaya çıkan vajinal kanamayı ifade etmektedir. Görülme sıklığı, menapozal dönemde ilaç kullanımı, menapozdan sonra geçen süre ve kişisel faktörler gibi durumlarla ilişkili olarak değişmekle birlikte, menapozdaki kadınların yaklaşık % 10'unu ilgilendirmektedir(1).

Menapozdan sonra kanaması olan hastalarda, kanamanın sebebi olarak ilk akla gelen ve araştırılması önerilen organ endometriumdur (2). PMK'lı hastalarda, altta yatan neden % 90 civarında endometrial patolojiler olup, bu patolojiler enfeksiyon ve atrofik vajinitten endometrium kanserine kadar geniş bir patoloji grubunu kapsamaktadır (3). Endometrium harici patolojiler ise daha az sıklıkla rastlanan durumlardır. Bunlardan servikse ait olanlar servikal polipler, human papillomavirus enfeksiyonları, intraepitelial neoplaziler ve serviks kanseri gibi durumlar olup, bu patolojilerin PMK'lı hastalarda görülme sıklıkları %8.3 ile 11.2 arasında bildirilmektedir (4-5). Bizim bölgemizde PMK'lı hastalarda servikal patolojilerin ve sıklıklarının neler olduğu bu zamana

Kadar tespit ve rapor edilmediği için mevcut çalışma bu konuyu aydınlatılabilmek amacıyla planlandı.

MATERYAL ve METOD

Mevcut çalışma Ağustos 2000-Ocak2004 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Jinekoloji Birimi'ne PMK şikayetiyle başvuran ve burada tedavi edilen 40 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelenerek gerçekleştirildi. Tüm hastalara rutin jinekolojik muayene, pap smear, transvajinal ultrasonografi, dilatasyon küretaj, gereğinde kolposkopi kılavuzluğunda servikal biyopsi, endoservikal küretaj testleri uygulandı. Tüm hastalara histerektomi uygulandı. Operasyon, gereğine göre total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooferektomi (TAH+BSO), vaginal histerektomi ya da TAH+BSO ile birlikte lenf nodu diseksiyonu şeklinde gerçekleştirildi. Hastaların pre-operatif servikal smear ve kolposkopi klavuzluğunda alınan servikal biyopsi ve endoservikal küretaj sonuçları ile, post-operatif histerektomi materyallerinin histopatolojik değerlendirmesi sonucu elde edilen bulguları veri olarak not edildi.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 40 PMK'lı hasta dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri ile hematolojik ve biyokimyasal parametreleri tablo 1'de görülmektedir. Servikal smear incelemesinde 40 hastanın 4'ünde (%10) servikal intraepitelial neoplazi (SIN) tanısı konulurken, kolposkopi kılavuzluğunda yönlendirilmiş biyopsi ve histerektomi materyallerinde 6 olguda (%15) SIN olduğu tespit edildi (Tablo 2). Hastalarda tespit edilen endometrial patolojiler, başka bir çalışmada rapor edildiğinden (yayımlanmamış veri), mevcut çalışmada hastaların endometrial patolojileri sunulmadı.

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri ile hematolojik ve biyokimyasal parametreleri

	Minimum	Maksimum	Ortalama
Yaş (yıl)	41	95	57.8
Gebelik sayısı	3	15	7.8
Parite	2	12	6.1
VKİ (kg/m ²)	21	38	29.5
Hemoglobin (gr/dl)	9	15	12.2
Hematokrit (%)	27	45	36.7
Lökosit (X10 ³)	4.6	15	9.1
Trombosit (X10 ³)	46	380	229
AKŞ (mg/dl)	64	394	124
CA-125	3	30	15.3
CA-19.9	2.5	29	10.8
CA-15.3	2.7	56	14.7

VKİ: Vücut kitle indeksi, AKŞ: Açlık kan şekeri

Tablo 2. Hastalardan elde edilen smear, biyopsi ve histerektomi materyallerinin sonuçları

	Smear	Servikal biyopsi	Histerektomi materyali
Kronik servisit	36 (%90)	34 (%85)	34 (%85)
SIN 1	2 (%5)	3 (% 7.5)	3 (% 7.5)
SIN 2	1 (2.5)	2 (% 5)	2 (% 5)
SIN 3	1 (2.5)	1 (2.5)	1 (2.5)
Toplam	40 (%100)	40 (%100)	40 (%100)

SIN: Servikal intraepitelial neoplazi

TARTIŞMA

Postmenapozal dönemde herhangi bir ilaç kullanmadığı halde, kanama şikayeti ile başvuran hastalarda, kanamanın nedeninin ne olduğunun anlaşılması gerekmektedir. Bu hastalarda serviks ait prekanseröz lezyonlar % 2 ile 8, servikal kanserler de %1 ile 3 arasında bildirilmektedir (5,6). Mevcut çalışmada hastaların % 15'unda SIN tespit edildi. Bu sonuç literatürde bildirilen PMK'lı hastalardaki sıklıklara yakın olup onlarla karşılaştırılabilir düzeydedir (4-6).

Mevcut çalışmada, hastaların hiç birinde serviks kanseri tespit edilmemiştir. Biraz önce de belirtildiği gibi PMK'lı hastaların çok az bir kısmında da olsa alta yatan nedenin serviks kanseri olduğu bilinmektedir. Her ne kadar serviks kanserinin oluşumunda ve görülme sıklığının belirlenmesinde hem kişisel, hem toplumsal hem de sosyo-ekonomik faktörlerin rolü olsa da, ülkemizde de PMK'lı hastalarda servikal kanser bildirilmektedir (7). Örneğin, Erata ve ark, 194 PMK'lı hastadan oluşan çalışmalarında serviks kanseri sıklığını %4.12 bulduklarını bildirmişlerdir (8). Bizim çalışma grubumuzda hiçbir olguda servik kanseri tespit edilemeyişinin nedeninin, çalışma grubunun sadece 40 kişi gibi nisbeten az sayıdan oluşmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Çalışma kapsamındaki 40 kadında, pre-operatif pap smear değerlendirmesinde %10 hastada SIN tespit edilirken, yönlendirilmiş biyopsi ve nihai histopatolojik değerlendirmede SIN sıklığının % 15 olduğu anlaşıldı. Böylece, sadece PMK'lı hastaların servikal patolojiler açısından sadece pap smear ile değerlendirilmesi sonucunda her 3 olgudan birinin gözden kaçabileceği anlaşıldı. Bu bulgu servikal kanser taramasında pap smearin yalancı negatifliğinin sıfır olmadığını bir kere daha konfirm etmektedir (7). Bu nedenle, son zamanlarda konvansiyonel pap smear testinin yerine thin (ince) pap smear üzerinde çalışılmaya başlanmış, yöntem Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanmış, ancak serviks kanseri insidansını azaltıp azaltmadığı yada sağkalım oranlarını artırıp artırmadığı geniş katımlı prospektif çalışmalarla ortaya konulamadığı için günümüzde henüz standart uygulamaya girmemiştir (7).

Sonuç olarak, PMK'lı hastalarda SIN bulunabilmektedir. Bu nedenle, hastaların SIN varlığı yönünden araştırılması faydalı olacaktır. SIN araştırılırken pap smearin prekanseröz lezyonları dışlayabilme yeteneği % 100 olduğundan, şüpheli olgularda kolposkopi kılavuzluğunda yönlendirilmiş biyopsi ile inceleme fayda sağlayabilir. Her ne kadar, eldeki çalışmada PMK'lı hastalarda servikal kanser tespit edilemese de, hem SIN'in prekanseröz olması, hem de ülkemiz de dahil olmak üzere PMK'lı hastalarda serviks kanseri bildirilmesi nedeniyle serviks bu hastalarda kanserinin de akılda bulundurulmasının faydalı olacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- 1- Astrup K, Olivarius Nde F. Frequency of spontaneously occurring postmenopausal bleeding in the general population. Acta Obstet Gynecol Scand. 2004 Feb;83(2):203-7.
- 2- Yenen MC, Dede M, Korpus Uterinin Premalign-Malign Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ed. Çiçek MN, Akyürek C, Haberal A, Güneş Yayinevi Ankara 2004:891
- 3- Escoffery CT, Blake GO, Sargeant LA. Histopathological findings in women with postmenopausal bleeding in Jamaica. West Indian Med J. 2002 Dec;51(4):232-5.
- 4- Gerbaldo D, Cristoforoni P, Leone M, Casciaro L, Baracchini P, Fulcheri E. The incidental finding of abnormal cervical histology in postmenopausal patients. Maturitas. 1995 Feb;21(2):115-20.
- 5- Lin HH, Wu MY, Shyu MK, Chen D, Tsai JL, Hsieh CY. Clinical study of 381 postmenopausal bleeding patients. J Formos Med Assoc. 1993 Mar;92(3):241-4.
- 6- Gredmark T, Kvint S, Havel G, Mattsson LA. Histopathological findings in women with postmenopausal bleeding. Br J Obstet Gynaecol. 1995 Feb;102(2):133-6.
- 7- Köse F. Serviksın İnzavın Hastalıkları. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi, ed. Çiçek MN.:876
- 8- Yakup Erkan Erata, Mehmet Güney, Oktay Erten, Emek Özen. Postmenapozal Kanamalı 194 Olgunun Analizi. Atatürk Sağlık

POSTMENOPOZAL DÖNEMDE DEĞİŞİK HORMON REPLASMAN TEDAVİLERİNİN SERUM LİPİDLERİ ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN SİMVASTATİN İLE KARŞILAŞTIRILMASI

The Effect of Various Hormone Replacement Treatments and Symvastatine on Lipid Panel in Postmenopausal Women

Dr. Cihan Öztöpe, Dr. Candan Ofloğlu, Dr. Fırat Bulut, Dr. Ferit Saraçoğlu

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

ÖZET

Amaç: Postmenopozal dönemde HRT kullanan hastalarda antilipidemik bir ajan olan Simvastatin'in tedaviye eklendiği ve eklenmediği hasta ve kontrol grubunda serum lipidlerinin dağılımını incelemek.

Materyal-Metod: Çalışmaya, total kolesterol seviyesi 200 mg/dl ve trigliserid seviyesi de 160 mg/dl üzerinde olan 124 postmenopozal hasta dahil edilmiştir. Hastaların başlangıç lipid profilleri çıkarıldıktan sonra 1. Grupta yer alan 62 hastaya HRT + Simvastatin başlanırken; 2. Grupta yer alan 62 hastaya ise sadece HRT başlanmıştır. Uygulanacak HRT protokolüne göre, 1. grupta saf östrojen preparatları, 2.grupta sürekli preparatlar, 3. grupta siklik preparatlar, 4. grupta TTS ve 5. grupta da Tibolon verilmiştir. Tedavinin başlangıcı 0. ay olarak kabul edildi ve ilk başlangıcından itibaren 0.,2.,4. ve 6.aylarda olmak üzere dört kez kan örnekleri alındı ve ölçümler yapıldı.

Sonuçlar: HRT'nin tek başına ve da Simvastatin ile kombine edilmesiyle, kan lipidlerinden T.Kolesterol, Trigliserid, LDL ve VLDL değerlerinde düşme ve HDL değerlerinde yükselme sağlanmıştır. Ancak sadece T.Kolesterol ve LDL deki düşüşler SMV li grupta istatistiki olarak anlamlı düzeyde olmuştur. Farklı HRT'ler gözönüne alındığında istatistiki olarak anlamlı bir fark elde edilememiştir.

Tartışma: Sonuç olarak T.Kolesterol, Trigliserid, LDL ve VLDL düzeylerinde düşme ile kardiyoprotektif özellikteki HDL değerlerinde yükselme sağlayan HRT ile kardiyovasküler risk faktörleri en aza indirilebilecek ve postmenopozal kadınlara kaliteli bir yaşam sunma fırsatı doğacaktır. HRT protokolüne eklenecek bir HMG-CoA redüktaz inhibitörü (Simvastatin) bu sonuca katkıda bulunuyor gibi görülmektedir. Ancak kesin sonuç için daha geniş çalışmalar ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Menopoz, Simvastatin, HRT, HDL, LDL, VLDL, T.Kolesterol, Trigliserid

ABSTRACT

Objective : To compare the effectiveness of various hormone replacement agents with or without symvastatine (SMV) on lipid panel among postmenopausal women.

Material and Methods : A total of 124 subjects included into this study. The subjects were not menstruate for at least 12 months and hormonally they were in postmenopausal period. All subject were divided into 2 main groups; Group 1: subjects that were used HRT+SMV and Group 2: subjects that were used HRT only. The HRT protocol was also divided into groups such as, Group 1: subjects that were used estrogen only; Group 2: subjects that were used continuous combined HRT; Group 3: subjects that were used cyclic HRT; Group 4: subjects that were used transdermal estrogens and Group 5: subjects that were used tibolone. The lipid panel of all subjects calculated at the beginning and 2, 4, 6 months afterwards.

Results : When we compare the lipid results; we found that T.Cholesterol, LDL, VLDL and triglycerides were decreased and HDL was increased in all groups. But only the differences on T.Cholesterol and LDL were statistically significant among the two groups. Whereas we found no statistically significant differences between various HRT regimens.

Conclusions : As a result we can say that HRT can be used for prevention of postmenopausal cardiovascular risk by decreasing T.cholesterol, triglycerides and LDL and increasing HDL. Although we found an additional benefit with SMV the efficacy of SMV must be scrutinized with further studies.

Key Words : Menopause, Symvastatine, HRT, HDL, LDL, VLDL, T.Cholesterol, Triglycerides

GİRİŞ

Menopoz, kadınların yaşamlarındaki reproduktif dönem ile, fertilizasyon kapasitesinin kaybolmaya başladığı ve ardından yaşlanmanın süre geldiği dönemde, son adet kanamasının görüldüğü bir olayı tanımlamaktadır. Bu da dünya genelinde 50-51 yaş, ülkemizde ise ortalama 46-48 yaşlar arasında gerçekleşmektedir (1,2).

Günümüzde, sosyal ve çevresel koşulların değişmesi ile ve tıp biliminin ilerlemesi ile, insanların yaşam süreleri belirgin olarak uzamış, geriyatrik popülasyonun sağlık sorunları tıpta yerini almıştır. Kadınlar da, artık toplam yaşamlarının hemen hemen üçte birini, klimakteriyumda geçirmekte olup, bu

Dönemdeki kadın sayısı, toplam popülasyonun beşte birine ulaşmıştır (2).

Kadınlarda kardiyoprotektif faktörler olarak, başta östrojenler olmak üzere, ovaryen steroidler düşünülmektedir. Reprodüktif dönemde kadınlar, östrojen etkisiyle yüksek HDL oranlarına sahip olunması nedeniyle kardiyovasküler hastalıklara karşı korunmaktadırlar. Menopoz ile birlikte azalan ovaryen fonksiyon, lipid metabolizması üzerinde bazı istenmeyen etkiler yaratmakta, menopoz öncesi dönemde daha düşük olan total kolesterol ve LDL düzeyleri hızla yükselmeye başlamaktadır. HDL düzeylerinde ise azalma gözlenmektedir (3,4).

Bu çalışmanın amacı da, postmenopozal dönemde HRT kullanan hastalarda antilipidemik bir ajan olan Simvastatin'in tedaviye eklendiği ve eklenmediği hasta ve kontrol grubunda serum lipidlerinin dağılımının incelenerek, serum lipidlerinin postmenopozal dönemde nasıl bir değişim gösterdiğini ve tek başına HRT tedavisi ile HRT tedavisine eklenecek antilipidemik bir ajanla yapılan kombine tedavinin karşılaştırılmasında, iki tedavi şeklinin serum lipidleri üzerindeki etkisi arasında anlamlı bir fark olup olmadığını araştırmaktır.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışmada Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı Menopoz Polikliniği'ne 2000-2001 yıllarında postmenopozal dönemde başvuran, yapılan incelemeler sonucunda hormon replasman tedavisi (HRT) için kontrendikasyon bulunmadığı tespit edilen, hem Total Kolesterol değeri 200 mg/dl ve üstünde hem de Trigliserid değeri 160 mg/dl ve üstünde olan hastalardan, rastgele seçimle 62'er kişilik iki grup oluşturuldu. Her iki gruptaki bireyler de lipid metabolizması, hemostatik faktörler ve karaciğer fonksiyon testlerini etkileyen ilaç (antihiperlipidemikler, antikoagulanlar gibi) kullanmıyorlardı.

Her iki grupta çalışmaya alınan hastaların yaşları ve son adet tarihleri (SAT) tesbit edilip jinekolojik ve sistemik muayeneleri yapılarak serum lipid profilleri (Total Kolesterol, TG, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, VLDL-kolesterol), SGOT, SGPT, GGT, LDH, Total Bilirubin (TB) ve Direkt bilirubin (DB) düzeyleri değerlendirildi, başlanacak HRT tedavi protokolü belirlendi. Birinci gruba HRT+SMV (Simvastatin, 3-hidroksi-3-metil-glutaril-coenzim A (HMG-CoA) redüktaz inhibitörü) başlandı, ikinci gruba sadece HRT tedavisi uygulandı. Kullanılan SMV dozu 10 mg/gün olarak belirlendi.

Uygulanacak HRT protokolü için tüm hastalar rastgele tedavi gruplarına ayrıldılar. Birinci grupta saf östrojen preparatları (Premarin 0,625 mg tb), 2. grupta kontinü preparatlar (Premelle 2,5 mg tb), 3. grupta siklik hormon preparatları (Premelle Cycle tb) 4. grupta TTS (Climara) ve 5. grupta Tibolon (Livial) kullananlar vardı.

Tüm olgulardan kan örnekleri aç olarak antekübita venden alındı. Tedavinin başlangıcı 0. ay olarak kabul edildi ve ilk başlangıcından itibaren 0., 2., 4. ve 6. aylarda olmak üzere dört kez kan örnekleri alındı ve ölçümler yapıldı.

Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS 10.0 programı altında student t-testi ve ANOVA testi kullanılarak yapılmıştır.

SONUÇLAR

HRT+SMV kullanan grupta yaş ortalaması $54,61 \pm 6,42$ olup, sadece HRT kullanan grupta yaş ortalaması $53,18 \pm 6,16$ idi ve istatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

HRT+SMV uygulanan grupla tek başına HRT uygulanan grup arasında 0. ayda, yani ilk vizitte, tesbit edilen kan değerleri

arasında sadece LDH istatistiki olarak anlamlıydı ($p<0,05$) (Tablo1).

Tablo 1: Grup 1 ve Grup 2 de yer alan hastaların başlangıç kan değerleri

	GRUP 1	GRUP 2	Sig.*
T.Kolesterol	$252,87 \pm 24,89$	$233,89 \pm 29,18$	$p>0,05$
Trigliserid	$196,02 \pm 53,47$	$205,53 \pm 51,86$	$p>0,05$
HDL	$53,19 \pm 16,20$	$53,45 \pm 13,56$	$p>0,05$
LDL	$164,50 \pm 32,24$	$122,39 \pm 38,91$	$p>0,05$
VLDL	$34,40 \pm 14,64$	$32,55 \pm 15,80$	$p>0,05$
SGOT	$20,50 \pm 4,84$	$20,56 \pm 7,26$	$p>0,05$
SGPT	$21,71 \pm 6,39$	$21,66 \pm 9,95$	$p>0,05$
GGT	$20,45 \pm 17,80$	$17,02 \pm 11,48$	$p>0,05$
LDH	$362,21 \pm 57,76$	$311,60 \pm 96,97$	$p<0,001$
T.Bilirubin	$12,531 \pm 3,765$	$12,568 \pm 4,450$	$p>0,05$
D.Bilirubin	$3,124 \pm 0,811$	$3,163 \pm 0,787$	$p>0,05$

* : Student t-testi kullanılarak elde edilmiştir.

İkinci vizitte (2.ay) ölçülen kan değerlerinde, her iki grupta da T.Kolesterol, Trigliserid, HDL, LDL ve VLDL değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$), ancak LDH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tesbit edildi ($p<0,05$) (Tablo2).

Tablo 2: Grup 1 ve Grup 2 de yer alan hastaların 2. ayda bulunan kan değerleri

	GRUP 1	GRUP 2	Sig.*
T.Kolesterol	$210,89 \pm 45,20$	$205,20 \pm 34,45$	$p>0,05$
Trigliserid	$165,36 \pm 73,94$	$173,16 \pm 72,07$	$p>0,05$
HDL	$53,46 \pm 13,41$	$52,71 \pm 11,28$	$p>0,05$
LDL	$121,72 \pm 40,19$	$114,00 \pm 38,40$	$p>0,05$
VLDL	$33,11 \pm 14,73$	$33,21 \pm 18,67$	$p>0,05$
SGOT	$21,26 \pm 7,13$	$19,98 \pm 5,71$	$p>0,05$
SGPT	$22,57 \pm 8,17$	$22,05 \pm 9,11$	$p>0,05$
GGT	$23,34 \pm 25,94$	$16,45 \pm 10,11$	$p>0,05$
LDH	$359,15 \pm 58,84$	$313,35 \pm 97,98$	$p<0,002$
T.Bilirubin	$11,654 \pm 4,352$	$11,635 \pm 4,385$	$p>0,05$
D.Bilirubin	$3,090 \pm 1,106$	$3,019 \pm 0,892$	$p>0,05$

* : Student t-testi kullanılarak elde edilmiştir.

Hem HRT+SMV kullanan grup hem de tek başına HRT kullanan grup incelendiğinde, her iki grup arasında 3. vizitte (4. ay) ve 4. vizitte (6.ay) T.kolesterol, Trigliserid, HDL, LDL ve VLDL değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$) (Tablo3 ve Tablo4)

HRT+SMV kullanan 1. grup ile sadece HRT kullanan 2.grup hastalarda vizitlerdeki kan değerleri karşılaştırıldığında, 1. ve 3. vizitteki total kolesterol değerleri arasında ve tüm vizitlerde LDL değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.05$ ve $p<0.001$). Bu

verilere göre HRT+SMV kullanımı, T.kolesterolü ve LDL'yi tek başına HRT kullanımına göre daha iyi düşürmektedir, ancak diğer değerler üzerine farklı bir etki yapmamaktadır (Tablo 5).

Sadece HRT kullanan 2. grup hastalar ele alındığında, 2., 4. ve 6. aylardaki vizitlerde elde edilen verilerle ilk vizitteki (0.ay) verilerin karşılaştırılmasında T.Kolesterol, Trigliserid, HDL, LDL ve VLDL değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Bu verilere göre tek başına HRT kullanımı, serum lipidleri üzerine istatistiki olarak anlamlı bir etki yapmamaktadır (Tablo 6).

Tablo 3: Grup 1 ve Grup 2 de yer alan hastaların 4. ayda bulunan kan değerleri

	GRUP 1	GRUP 2	Sig.*
T.Kolesterol	211,72 ± 44,94	207,89 ± 36,06	$p>0,05$
Trigliserid	157,00 ± 74,36	165,06 ± 65,91	$p>0,05$
HDL	59,79 ± 17,58	55,97 ± 13,42	$p>0,05$
LDL	120,20 ± 41,53	116,05 ± 38,06	$p>0,05$
VLDL	31,36 ± 15,49	32,94 ± 19,96	$p>0,05$

* : Student t-testi kullanılarak elde edilmiştir.

Tablo 4: Grup 1 ve Grup 2 de yer alan hastaların 6. ayda bulunan kan değerleri

	GRUP 1	GRUP 2	Sig.*
T.Kolesterol	211,18 ± 42,48	201,23 ± 35,89	$p>0,05$
Trigliserid	164,15 ± 81,57	158,84 ± 64,62	$p>0,05$
HDL	56,39 ± 14,86	56,08 ± 12,42	$p>0,05$
LDL	119,82 ± 38,93	111,98 ± 33,94	$p>0,05$
VLDL	34,93 ± 19,97	30,76 ± 15,52	$p>0,05$

* : Student t-testi kullanılarak elde edilmiştir.

Tablo 5: Grup 1 ve Grup 2 hastalarda vizitler arasındaki farklılıklar

	GRUP 1	GRUP 2	Sig.*
T.Kolesterol 2 - T.Kolesterol 1	-41,95 ± 5,26	-28,87 ± 4,35	$p>0,05$
T.Kolesterol 3 - T.Kolesterol 1	-41,11 ± 5,24	-26,00 ± 4,95	$p<0,05$
T.Kolesterol 4 - T.Kolesterol 1	-41,66 ± 4,88	-32,66 ± 5,27	$p>0,05$
Trigliserid 2 - Trigliserid 1	-31,23 ± 8,92	-32,37 ± 7,58	$p>0,05$
Trigliserid 3 - Trigliserid 1	-39,59 ± 8,50	-40,47 ± 8,23	$p>0,05$
Trigliserid 4 - Trigliserid 1	-32,44 ± 9,77	-46,69 ± 7,80	$p>0,05$
HDL 2 - HDL 1	0,15 ± 1,76	-0,74 ± 1,71	$p>0,05$
HDL 3 - HDL 1	6,48 ± 1,75	2,52 ± 2,00	$p>0,05$
HDL 4 - HDL 1	3,08 ± 1,77	2,63 ± 2,01	$p>0,05$
LDL 2 - LDL 1	-42,57 ± 5,39	-8,39 ± 3,43	$p<0,001$
LDL 3 - LDL 1	-44,10 ± 5,27	-6,34 ± 3,82	$p<0,001$
LDL 4 - LDL 1	-44,48 ± 4,73	-10,40 ± 4,23	$p<0,001$
VLDL 2 - VLDL 1	-1,33 ± 1,80	0,66 ± 2,02	$p>0,05$
VLDL 3 - VLDL 1	-3,08 ± 1,72	0,39 ± 2,23	$p>0,05$
VLDL 4 - VLDL 1	0,49 ± 2,30	-1,79 ± 1,92	$p>0,05$

* : Student t-testi kullanılarak elde edilmiştir.

Tablo 6: Sadece HRT kullanan grupta vizitler arasındaki farklılıklar

	Sum of squares	Mean square	F	Sig.*
T.Kolesterol 2 - T.Kolesterol 1	4895,21	1223,80	1,045	p>0,05
T.Kolesterol 3 - T.Kolesterol 1	937,329	234,33	,145	p>0,05
T.Kolesterol 4 - T.Kolesterol 1	2996,42	749,10	,418	p>0,05
Trigliserid 2 - Trigliserid 1	200 17,10	5004,27	1,462	p>0,05
Trigliserid 3 - Trigliserid 1	8012,25	2003,06	,460	p>0,05
Trigliserid 4 - Trigliserid 1	23020,57	5755,14	1,583	p>0,05
HDL 2- HDL 1	159,35	39,83	,209	p>0,05
HDL 3- HDL 1	194,79	48,69	,185	p>0,05
HDL 4- HDL 1	182,07	45,51	,172	p>0,05
LDL 2- LDL 1	2809,40	702,35	,961	p>0,05
LDL 3- LDL 1	6377,82	1594,45	1,857	p>0,05
LDL 4- LDL 1	92,58	23,14	,020	p>0,05
VLDL 2- VLDL 1	2019,55	504,88	2,145	p>0,05
VLDL 3- VLDL 1	1018,24	254,56	,816	p>0,05
VLDL 4- VLDL 1	749,92	187,48	,810	p>0,05

* : ANOVA testi kullanılarak elde edilmiştir

Sonuç olarak postmenopozal dönemde HRT'nin tek başına veya Simvastatin ile (10 mg/gün) ile kombine kullanılması T.Kolesterol, Trigliseridler, LDL ve VLDL üzerinde azaltıcı etki yaparken HDL üzerinde artırıcı etki yapmıştır. Bu etkilerden sadece T.Kolesterol ve LDL azaltıcı etkileri arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmuşken diğer etkiler arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır.

TARTIŞMA

Günümüzde insanların sağlık ve tıpla ilgili geniş kapsamlı bilgilere ulaşma olanaklarının artmasıyla, kadınların menopozun ve menopoz tedavisinin önemini daha iyi kavramaları mümkün olmaktadır. Kadınların yaşam sürelerinin uzaması da, hem menopozdan sonra daha kaliteli bir yaşamı sağlamak hem de menopozla birlikte ortaya çıkabilecek riskleri en aza indirgeyebilmek anlamında, menopozun gündemdeki yerini daha da önemli bir konuma getirmektedir.

Postmenopozal dönemdeki kadınlar en çok vazomotor semptomlardan yakınmaktaysalar da gerçek risk osteoporoz ve kardiyovasküler hastalıklardan yanadır. Bu yüzden de

postmenopozal dönem için değişik hormon replasman tedavi protokolleri belirlenirken, bunların bireysel olarak en etkin biçimlerinin saptanması büyük önem taşımaktadır.

Hiperlipidemi postmenopozal kadınlarda sıklıkla ve menopozal veya postmenopozal kadınların %36'sından fazlasında ölüm nedeni kalp hastalıklarıdır. Bu yüzden, koroner kalp hastalıkları, bu grubun korunulması gereken en önemli hastalığıdır. Birçok çalışmada, HRT'nin kalp hastalığı riskine karşı koruyucu etkisi gösterilmiştir. HERS çalışmasında HRT'nin koroner kalp hastalığı riskini tümüyle ortadan kaldırmadığı gibi, oral östrojenin genellikle total TG ve VLDL'yi yükseltebildiği belirtilmiştir (5).

Biz bu çalışmamızda, hem hormon replasman tedavisini hem de hormon replasman tedavisine eklenecek bir alternatif tedavi seçeneğinin, HMG-CoA redüktaz inhibitörünün (Simvastatin) serum lipid profilleri üzerindeki etkilerini, 124 hastalık bir çalışma grubuyla inceleyerek, sadece HRT kullanımıyla HRT+SMV kullanımı arasında serum lipid değerleri açısından herhangi bir farklılık olup olmadığını araştırmak amacındaydık.

Araştırmamızın sonucunda bulduğumuz değerleri literatür bilgileriyle karşılaştırdık. Altı aylık bir tedavi sonucunda, bizim çalışmamızda kullanılan farklı HRT protokollerinin serum lipidleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark yaratmadığı tesbit edilmiştir. Nabulsi ve ark. saf östrojenin HDL ve trigliserid düzeylerini kombine preparatlara göre daha fazla yükselttiğini, LDL düzeylerinde ise azalma sağladığını (6), Bjarnason ve ark., Tibolonun HDL, T.Kolesterol ve trigliserid düzeylerinde azalmaya neden olduğunu ve LDL düzeylerine etki etmediğini bildirmişlerdir (7). Gökmen ve ark. saf östrojen kullananlarda HDL ve TG düzeylerinin, TTS kullananlara göre daha yüksek; sürekli preparat kullananlarda ise TG düzeylerinin TTS kullananlara göre daha düşük olduğunu bulmuşlardır (8). Whitcroft ve ark. yaptığı bir çalışmada ise serum TG düzeylerinde oral östrojen kullanımıyla artış ve transdermal östrojen kullanımıyla azalma olduğu bildirilmiştir (9). Bir başka çalışmada da saf östrojen, kombine ve siklik HRT tedavi protokolleriyle tedavide TG düzeylerinde meydana gelen artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı, saf östrojen ve siklik HRT preparatlarıyla HDL düzeylerinde daha belirgin bir artış olduğu bulunmuştur (10). Jensen ve ark. östrojen monoterapisi ile serum total kolesterol ve LDL düzeyinin azaldığını, HDL düzeyinin ise arttığını, benzer lipid profilinin siklik ve sürekli kombine terapilerde de gözlemlendiğini söylemektedirler (11).

HRT dışındaki değişik ajanların lipid seviyelerini değiştirmesi, kalp hastalıklarının önlenmesinde indirekt bir son nokta olarak kabul edilmektedir. Bizim çalışmamızda alternatif ajan olarak seçilen ve günlük dozu 10 mg olarak belirlenen

HMG-CoA redüktaz inhibitörü (Simvastatin), HRT tedavisine eklendiğinde lipid profili üzerindeki etkileri tek başına kullanılan HRT'nin etkilerinden sadece T.Kolesterol ve LDL'de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulunmuştur. Buna karşılık Trigliserid, HDL ve VLDL de istatistiki olarak anlamlı bir fark elde edilmemiştir. Ancak Joann ve ark ile Darling ve ark.nın günlük 40 mg SMV ile yaptıkları bir çalışmada hem HRT hem de SMV tedavisinin LDL kolesterol düzeylerinde belirgin düşmeye ve HDL kolesterol düzeylerinde belirgin yükselmeye neden olduğunu, ancak her ikisinde de SMV'in daha efektif olduğunu, TG düzeyleri üzerinde ise SMV'in istatistiksel olarak belirgin şekilde düşme sağlarken HRT'nin yükselmeye neden olduğunu göstermişlerdir (12,13). Stein ve ark. yaptıkları bir çalışmada, daha yüksek dozda kullanılan SMV'in (80 mg/gün) total kolesterol, trigliserid ve LDL kolesterol üzerinde daha belirgin bir düşme sağladığını göstermişlerdir (14). Masahide ve ark. yaptığı bir çalışmada, HRT protokolüne eklenen 10 mg/gün dozunda SMV'in T.Kolesterol, TG ve LDL düzeylerini düşürürken HDL değerlerine etki etmediği gösterilmiştir (15). NCEP ATP II, HRT'nin lipid düşürücü ajanlara karşı bir alternatif olduğunu öne sürerken Wren ve ark lipid düşürücü tedaviyle birlikte östrojen desteğinin LDL üzerinde daha etkili olacağını öne sürmüşlerdir (16,17).

Bizim çalışmamızla literatür bilgileri karşılaştırıldığında, çalışma süremizin kısıllığı, hasta sayısının diğer çalışmalara göre daha az olması ve bazı çalışmalardaki SMV dozlarının farklılığı gözönüne alındığında, literatür bilgileriyle uyumlu sonuçlar elde etmiş bulunmaktayız.

KAYNAKLAR

- 1- MacMillan Dictionary, ABC Yayınevi, 636, İstanbul, 1983
- 2- Ertüngen E., Seyisoğlu H.: Menopoz ve Osteoporoz, Ulusal Menopoz ve Osteoporoz Derneği Yayını, İstanbul, 2000 p.21
- 3- Matthews KA, Mellahn E, Kuller LH, Kelsey SF, Coggia AW, Wing RR: Menopause and risk factors for coronary heart disease. New Eng J Med. 1989;321:641
- 4- Jacobs DR Jr, Mebane IL, Bangdiwala SI, Criqui MH, Tyroler HA: High density lipoprotein cholesterol as a predictor of cardiovascular disease in men and women: The follow-up study of the lipid research clinics prevalence study. American J Epidemiol. 1990;131:32
- 5- Hulley S, Grady D, Bush T et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. J Amer Med Assoc 1998;280:605-613
- 6- Nabulsi AA, Folsom AR, White A et al. Association of hormone replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women. N Eng J Med, 1993;328:1069-1075
- 7- Bjarnason K, Bjarnason HN, Haarbo J. Tibolone: Influence on markers of cardiovascular disease. J Clin Endocrinol Metab, 1997. Vol 82, No. 6: 1752-1756
- 8- Gökmen O, Yapar EYI EG. Hormone replacement therapy and lipid-lipoprotein concentrations. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1999 July, 85: 1:31-41
- 9- Whitcroft SI, Crook D, Marsh MS et al. Long term effects of oral and transdermal hormone replacement therapies on serum lipids and lipoprotein concentrations. Obstet Gynecol 1994;84:1-5
- 10- Barrett - Connor E, Stuenkel C. Hormones and heart disease in women: Heart and Estrogen/Progestin replacement study in perspective. J Clin Endocrinol Metab. 1999, Vol 84. No 6, 1848-1852
- 11- Jensen J. Lipid and lipoprotein profiles in postmenopausal women. Danish Med Bulletin, 1992; Vol.39, No 1/Feb.
- 12- Pinkerton JV, Santen R. Alternatives to the use of estrogen in postmenopausal women. Endocrine Reviews 20(3):308-320, 1999
- 13- Darling G, Johns JM, McCloud PA, Davis SI. Estrogen and progestin compared with simvastatin for hypercholesterolemia in postmenopausal women. N Eng J Med 1997; 337:595
- 14- Stein EA, Davidson MH, Dobs AS et al. Efficacy and safety of simvastatin 80 mg/day in hypercholesterolemic patients. The Expanded Dose Simvastatin U.S. Study Group. Amer J Cardiol 1998;82:311-316
- 15- Masahide O., Hiromasa I et al. Effects of bezafibrate and simvastatin on plasma lipoproteins in hypercholesterolemia resistant to hormone replacement therapy. Maturitas The Eur Menopause J. 2001; 38:279-286
- 16- The Expert Panel. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel II). J Amer Med Assoc 1993;269: 3015-3023
- 17- Wren BG. The effect of oestrogen on the female cardiovascular system. Med J Aust 1992; 157:204-208

POSTMENAPOZAL OSTEOPOROZLU HASTALARDA DEĞİŞİK DOZLARDAKİ RİSEDRONAT VE ALENDRONAT TEDAVİLERİNİN KEMİK MİNERAL DANSİTESİ ve C TELOPEPTİDLER ÜZERİNDEKİ ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Effects of Risedronate and Alendronate Treatments in Different Doses in Postmenopausal Women to Bone Mineral Density and C Terminal Telopeptides

Dr. Ferit Saraçoğlu, Dr. Tayfun Çok , Dr.Fırat Bulut, Dr.Cemal Atalay

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

ÖZET

Amaç: Post menapozal osteoporozlu kadınlarda değişik dozlarda risedronat ve alendronat tedavilerinin kemik mineral dansitesi ve C Telopeptidler üzerindeki etkinliklerinin araştırılması.

Materyal Metod : Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Menopoz Polikliniği'ne başvuran postmenopozal osteoporozlu olan 60 hasta çalışmaya dahil edilerek, randomizasyonla dört gruba ayrıldı. Grup 1'e risedronat 5 mg/gün, Grup 2'ye risedronat 10 mg/hafta, Grup 3'e risedronat 35 mg/hafta ve Grup 4'e alendronat 70 mg/hafta tedavileri başlandı. 6 Ayın sonunda lomber ve femoral kemik mineral dansiteleri ve idrarda C telopeptidleri (Osteosal ile) ölçüldü

Sonuçlar :Risedronat 5 mg/gün, risedronat 35 mg/hafta ve alendronat 70 mg/hafta tedavisi alan gruplarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası lomber ve kalça kemik mineral dansitesi ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır. Risedronat 10 mg/hafta tedavisi alan grupta ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Kemik mineral dansitesindeki artışlar gruplar arasında karşılaştırıldığında risedronat 5 mg/gün, risedronat 35 mg/hafta ve alendronat 70 mg/hafta tedavisi alan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken; bu gruplar ile risedronat 10 mg/hafta tedavisi alan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Risedronat 5 mg/gün, risedronat 35 mg/hafta ve alendronat 70 mg/hafta tedavisi alan gruplarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası kemik yıkım belirteçlerinden idrar C telopeptid ile ilişkili Osteosal™ T skorları ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır.

Tartışma : Yeterli dozlarda verildiğinde, hem alendronat hem de risedronat postmenopozal osteoporoz tedavisinde altı aylık uygulama süresinde KMD artışında ve idrarda C telopeptidleri azaltmada benzer oranda etkin olarak bulunmuşlardır.

Anahtar Kelimeler : Menopoz, Osteoporoz, Alendronat, Risedronat, Bifosfonat, C Telopeptidler

ABSTRACT

Objective: Defining the effects of Risedronate and Alendronate treatments in different doses in postmenopausal women to bone mineral density and C terminal telopeptides

Materials and Methods : Study planned as a prospective , randomized study. Patients were divided in four groups according to the treatment administered. 5 mg/day risedronate in group 1 , 10 mg/week risedronate in group 2 , 35 mg/week risedronate in Group 3 and 70 mg/week alendronate in group 4 were administered for 6 months. Before and after the treatment vertebral and femoral bone densities were measured by DEXA and C telopeptides in urine by Osteosal™.

Results : In group 1,3,and 4 bone mineral densities measured by DEXA was increased % 1.30 , % 1.50 and % 1.15 in lumbar area and % 1.36 , % 1.51 , and % 1.39 in femoral area respectively. C telopeptides measured by Osteosal™ T were decreased -1.26, - 1.409 , and - 1.723 respectively. Treatment with 10 mg/week risedronate was not as effective as the group 1,3 and 4.

Conclusion : 10 mg/day , 35 mg/week risedronate and 70 mg/week alendronate significantly increases vertebral and femoral bone mineral density in postmenopausal women as well as decrease in urine C telopeptides in 6 months .

Key Words : Menopause, Osteoporosis, Biphosphonates, Risedronate, Alendronate, C Telopeptides

GİRİŞ ve AMAÇ

Postmenopozal dönemin getirdiği en büyük risklerden biri artan rezorpsiyona bağlı gelişen osteoporoz ve bunun sonucunda oluşan kırıklardır 1,2(2,3). Gelişen osteoporozu tanımlamada günümüzde en çok kullanılan yöntem kemik mineral dansitesi ölçümleridir. Teknik yetersizlikler, kırıklar veya deformiteler nedeniyle kemik mineral yoğunluğunun ölçülemediği hastalarda; tedaviye yanıt kemik döngüsünü gösteren biyokimyasal belirteçlerle de değerlendirilebilir2(3).

Osteoporoz tedavisinde kemik döngüsü üzerine antirezorptif etkili ajanlardan HRT, bifosfonatlar, kalsitonin,

raloksifen, vb. kullanılmaktadır. HRT nin uygun olmadığı yada yetersiz kalacağı düşünülen hastalarda en sık kullanılan ilaçlara bifosfonatlardır (1,2,3). Bifosfonatlar inorganik pirofosfatın stabil analoglarıdır. En önemli biyolojik etkileri ise kemik rezorpsiyonunu in vitro ve in vivo olarak güçlü bir şekilde inhibe etmeleridir. Alendronat ve risedronat kemik rezorpsiyonun potent inhibitörü olan iki bifosfonattır (4,5,6,7).

Bu çalışmamızda postmenopozal osteoporotik hastalarda bifosfonat grubundan alendronat ve risedronat ile farklı tedavi rejimlerinin kemik mineral dansitesi ve kemik yıkım belirteçlerinden idrar C telopeptid ile ilişkili Osteosal™ T skorları üzerine etkileri araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Menopoz Polikliniği'ne Mayıs-Haziran 2003 tarihleri arasında başvuran hastalar değerlendirilerek en az bir yıldır menopozda olan, yaşları 45 ile 70 arasında değişen ve WHO kriterlerine göre osteoporozu olan 60 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların öyküleri alındı, fizik muayeneleri yapıldı. Tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, karaciğer fonksiyon testleri (SGOT, SGPT, GGT, T.Bil., D.Bil.), böbrek fonksiyon testleri (üre, kreatin, ürik asit, kan elektrolitleri), açlık kan şekeri, total ve iyonize kalsiyum değerleri, tiroid fonksiyon değerleri ölçülerek çalışmaya dahil olma kriterleri değerlendirildi.

Son bir yıl içerisinde osteoporozu yönelik tedavi alan, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinde bozukluk olan, sekonder osteoporozu, diabetes mellitusu, hipertiroidisi, romatizmal hastalığı olan, malignitesi veya kronik enfeksiyonu bulunan ve sekonder osteoporozu sebep olan ilaç kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalar randomize olarak dört eşit gruba ayrıldı. Birinci gruptaki hastalara 5 mg/gün risedronat sodyum , ikinci gruptaki hastalara 10 mg/hafta risedronat sodyum , üçüncü gruptaki hastalara 35 mg/hafta risedronat sodyum , dördüncü gruptaki hastalara 70 mg/hafta alendronat monosodyum trihidrat tedavisi verildi. Ayrıca tüm hastalara günde 1500 mg kalsiyum karbonat (=600 mg Ca⁺⁺) ve 10 µg kolekalsiferol (400 IU vitamin D₃), tedavisi başlandı. Tedavi prosedürleri 6 aylık olarak planlandı.

Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası kemik mineral dansite ölçümleri yapıldı. Kemik mineral dansite ölçümlerinde L₁-L₄ total, femur boyun ve kalça total ölçümleri değerlendirilmeye alındı. Hastaların kemik mineral dansiteleri Hologic QDR 2000 DEXA cihazı ile ölçüldü.

Sabah ikinci idrar örneğinden tip 1 kollajen C telopeptid çapraz bağ sekansına spesifik Osteosal™ T değerleri InstaQuant (Provalis Diagnostic Ltd. Newtech Square, Deeside Industrial Park, Deeside, CH5 2NT, UK) fotometre cihazı ile ölçüldü. Osteosal™ ölçümlerinde kullanılan idrar kreatinin ölçümü için Microalbustix™ (Bayer Diagnostics) kullanıldı.

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası altıncı ayda kemik mineral dansite ölçümleri ve Osteosal™ T skorları karşılaştırıldı.

Tüm istatistiksel analizler "Microsoft SPSS 11.0 for Windows" programı kullanılarak değerlendirildi. "One way ANOVA", "post hoc LSD", "Spearman's Rho Test" ve "Student T Test" analizleri kullanıldı. p<0,05 olan sonuçlar istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi.

2. grupta üç hasta, 3. grupta üç hasta, 4. grupta bir hasta kişisel nedenlerle tedaviye devam etmedi. 1. grupta bir hasta, 3. grupta bir hasta kontrole gelmediği için ve 4. grupta bir hasta gastrik şikayetler nedeniyle tedaviye devam etmek istemediği için çalışmadan çıkarılmıştır.

BULGULAR

Tedaviyi tamamlayan 50 hastanın yaşlarının ortalaması 55,84±6,94 olarak hesaplandı (min 45, max 70) 1. gruptaki risedronat 5 mg/gün tedavisi alan hastaların yaş ortalaması 58,64±7,77, 2. gruptaki risedronat 10 mg/hafta tedavisi alan hastaların yaş ortalaması 57,08±7,46, 3. gruptaki risedronat 35 mg/hafta tedavisi alan hastaların yaş ortalaması 53,36±5,64, 4. gruptaki alendronat 70 mg/hafta tedavisi alan hastaların yaş ortalaması 53,77±5,73'tü. Her dört grup hasta yaşları bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı(p>0,05). (Tablo 1)

Tablo 1. Hasta sayısı, yaş, vücut kitle indeksi ve ortalama menopoz sürelerinin gruplara göre dağılımı (VKİ: Vücut kitle indeksi)

Grup	Tedavi Protokolü	Hasta Sayısı	Ortalama Yaş	VKİ	Ortalama Menopoz Süresi
1	Risedronat 5 mg/gün	14	58,64±7,77	27,79±3,45	7,43±5,39
2	Risedronat 10 mg/hafta	12	57,08±7,46	28,33±3,68	6,75±5,83
3	Risedronat 35 mg/hafta	11	53,36±5,64	27,18±3,19	6,64±5,75
4	Alendronat 70 mg/hafta	13	53,77±5,73	25,85±1,86	6,15±4,47
	Total	50	55,84±6,94	27,28±3,16	6,76±5,22

Her dört grupta bulunan hastaların vücut kitle endeksleri (VKİ) hesaplandı. 1. gruptaki hastaların VKİ'lerinin ortalaması $27,79 \pm 3,45 \text{ kg/cm}^2$, 2. gruptaki hastaların VKİ'lerinin ortalaması $28,33 \pm 3,68 \text{ kg/cm}^2$, 3. gruptaki hastaların VKİ'lerinin ortalaması $27,18 \pm 3,19 \text{ kg/cm}^2$, 4. gruptaki hastaların VKİ'lerinin ortalaması $25,85 \pm 1,86 \text{ kg/cm}^2$ olarak bulundu. Her dört grup hasta vücut kitle indeksleri bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). (Tablo 1)

Tedaviyi tamamlayan 50 hastanın menopoz sürelerinin ortalaması $6,76 \pm 5,22$ yıl (min. 1, max. 19) olarak hesaplandı. Hastaların menopoz süresi ortalama 1. grupta $7,43 \pm 5,39$, 2. grupta $6,75 \pm 5,83$, 3. grupta $6,64 \pm 5,75$, 4. grupta $6,15 \pm 4,47$ yıl olarak bulundu. Her dört grup hasta menopoz süreleri bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). (Tablo 1)

Her dört gruptaki hastaların tedavi öncesi ve altı aylık tedavi sonrası L_1-L_4 vertebra, femur boynu ve total kalça kemik mineral dansitesi (KMD) ölçümleri ve Osteosol™ T skorları (idrar Ctx değerlerine göre) karşılaştırıldı. Tedavi öncesi KMD ölçümlerinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$).

L_1-L_4 vertebra KMD ölçümleri tedavi öncesi ve sonrası sırasıyla 1. grupta ortalama $0,700 \pm 0,043$ ve $0,708 \pm 0,046$; 2. grupta $0,698 \pm 0,028$ ve $0,697 \pm 0,028$; 3. grupta $0,687 \pm 0,034$ ve $0,695 \pm 0,034$; 4. grupta $0,665 \pm 0,048$ ve $0,673 \pm 0,047$ olarak hesaplandı. (Tablo 2)

Tablo 2. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası L_1-L_4 vertebra KMD değerlerinin gruplara göre dağılımı
(KMD: Kemik mineral dansitometre)

Grup	Tedavi Protokolü	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Değişim %
1	Risedronat 5 mg/gün	$0,700 \pm 0,043$	$0,708 \pm 0,046$ *	% 1,15
2	Risedronat 10 mg/hafta	$0,698 \pm 0,028$	$0,697 \pm 0,028$	% -0,13 *
3	Risedronat 35 mg/hafta	$0,687 \pm 0,034$	$0,695 \pm 0,034$ *	% 1,25
4	Alendronat 70 mg/hafta	$0,665 \pm 0,048$	$0,673 \pm 0,047$ *	% 1,24

* Grup içi tedavi öncesi ve sonrası değerlerde istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur. ($p < 0,05$)

** Gruplar arası tedavi öncesi ve sonrası değerlerin değişiminde istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur. ($P < 0,05$)

Femur boynu KMD ölçümleri tedavi öncesi ve sonrası sırasıyla 1. grupta ortalama $0,673 \pm 0,056$ ve $0,681 \pm 0,057$; 2. grupta $0,681 \pm 0,055$ ve $0,680 \pm 0,051$; 3. grupta $0,641 \pm 0,065$ ve $0,650 \pm 0,066$; 4. grupta $0,680 \pm 0,056$ ve $0,688 \pm 0,058$ olarak hesaplandı. (Tablo 3)

Total kalça KMD ölçümleri tedavi öncesi ve sonrası sırasıyla 1. grupta ortalama $0,679 \pm 0,035$ ve $0,689 \pm 0,054$; 2. grupta $0,706 \pm 0,035$ ve $0,705 \pm 0,034$; 3. grupta $0,661 \pm 0,054$ ve $0,671 \pm 0,041$; 4. grupta $0,688 \pm 0,041$ ve $0,697 \pm 0,041$ olarak hesaplandı. (Tablo 4)

Tablo 3. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası femur boynu KMD değerlerinin gruplara göre dağılımı
(KMD: Kemik mineral dansitometre)

Grup	Tedavi Protokolü	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Değişim %
1	Risedronat 5 mg/gün	$0,673 \pm 0,056$	$0,681 \pm 0,057$ *	% 1,30
2	Risedronat 10 mg/hafta	$0,681 \pm 0,055$	$0,680 \pm 0,051$	% -0,04 **
3	Risedronat 35 mg/hafta	$0,641 \pm 0,065$	$0,650 \pm 0,066$ *	% 1,50
4	Alendronat 70 mg/hafta	$0,680 \pm 0,056$	$0,688 \pm 0,058$ *	% 1,15

* Grup içi tedavi öncesi ve sonrası değerlerde istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur. ($p < 0,05$)

** Gruplar arası tedavi öncesi ve sonrası değerlerin değişiminde istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur. ($P < 0,05$)

L_1-L_4 vertebra, femur boynu ve total kalça KMD ölçümleri arasındaki değişim tedavi öncesi ve sonrası sırasıyla 1. grupta; % 1,15, % 1,30, % 1,36 idi. 2. grupta tedavi öncesi ve sonrası değişim sırasıyla; % -0,13, % -0,04, % -0,12 idi. 3. grupta tedavi öncesi ve sonrası değişim sırasıyla; % 1,25, % 1,50, % 1,51 idi. 4. grupta tedavi öncesi ve sonrası değişim sırasıyla; % 1,24, % 1,15, % 1,39 idi. 1., 3. ve 4. gruplarda tedavi öncesi ve sonrası L_1-L_4 vertebra, femur boynu ve total kalça KMD değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ($p < 0,05$). 2. grupta tedavi öncesi ve sonrası KMD değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$). Tedavi sonrası L_1-L_4 vertebra, femur boynu ve total kalça KMD ölçümleri arasındaki yüzde olarak değişimler karşılaştırıldığında 2. grup ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0,05$).

Tablo 4. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası total kalça KMD değerlerinin gruplara göre dağılımı
(KMD: Kemik mineral dansitometre)

Grup	Tedavi Protokolü	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Değişim %
1	Risedronat 5 mg/gün	$0,679 \pm 0,035$	$0,689 \pm 0,054$ *	% 1,36
2	Risedronat 10 mg/hafta	$0,706 \pm 0,035$	$0,705 \pm 0,034$	% -0,12 **
3	Risedronat 35 mg/hafta	$0,661 \pm 0,054$	$0,671 \pm 0,041$ *	% 1,51
4	Alendronat 70 mg/hafta	$0,688 \pm 0,041$	$0,697 \pm 0,041$ *	% 1,39

* Grup içi tedavi öncesi ve sonrası değerlerde istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur. ($p < 0,05$)

** Gruplar arası tedavi öncesi ve sonrası değerlerin değişiminde istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur. ($P < 0,05$)

Tedavi öncesi Osteosal™ T skorları 1. ile 2. grup arasında ve 1. ile 4. grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p<0,05). Osteosal™ T skorları ölçümleri tedavi öncesi ve sonrası sırasıyla 1. grupta ortalama 0,586±0,910 ve -0,700±0,582; 2. grupta 1,733±1,035 ve 1,867±1,340; 3. grupta 1,345±1,084 ve -0,145±1,043; 4. grupta 1,538±0,990 ve -0,185±0,870 olarak hesaplandı. (Tablo 5)

Tablo 5. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası Osteosal™ T değerlerinin gruplara göre dağılımı

Grup	Tedavi Protokolü	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Fark
1	Risedronat 5 mg/gün	0,586±0,910	-0,700±0,582 [±]	-1,286
2	Risedronat 10 mg/hafta	1,733±1,035 *	1,867±1,340	0,133 **
3	Risedronat 35 mg/hafta	1,345±1,084	-0,145±1,043 [±]	-1,409
4	Alendronat 70 mg/hafta	1,538±0,990 *	-0,185±0,870 [±]	-1,723

* Tedavi öncesi değerlerde 2. ve 4. grupta 1. gruba göre istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur. (p<0,05)

** Gruplar arası tedavi öncesi ve sonrası değerlerin değişiminde istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur. (p<0,05)

[±] Grup içi tedavi öncesi ve sonrası değerlerde istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur. (P<0,05)

Osteosal™ T skorları arasındaki tedavi öncesi ve sonrası fark 1., 2., 3. ve 4. grupta sırasıyla (-1,29), (0,13), (-1,40), (-1,72) olarak belirlendi. Tedavi sonrası Osteosal™ T skorlarındaki değişiklikler karşılaştırıldığında 2. grup ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı(p<0,05).

TARTIŞMA

Osteoporoz sonuçları ve neden olduğu komplikasyonlar nedeniyle ciddi mortalite ve morbidite sebebi olduğu halde başarıyla tedavi edilebilir bir iskelet sistemi hastalığıdır. Osteoporotik kırıklar sıklıkla omurga, kalça ve distal radiusta görülmektedir. Bunlar arasında kalça kırıkları en ağır osteoporotik kırıklar olup, 70 yaş üzerindeki kadınların % 25'inden fazlasında bir veya daha fazla sayıda osteoporotik kırık olduğu göz önünde bulundurulduğunda konunun önemi daha çok açığa çıkmış olur (8).

Osteoporoz tedavisinde kullanılan ve kemik döngüsü üzerine etkili antirezorptif ajanlar HRT, bifosfonatlar, kalsitonin ve raloksifen'in bu konuda FDA onayı vardır (9,10). Ayrıca "National Institutes of Health" Konsensus Konferansı sonuçlarına göre her osteoporoz hastasına kalsiyum ve vitamin D replasmanı yapılmalıdır l(2).

HRT nin kullanılmak istenmediği durumlarda alternatif tedaviler önem kazanmıştır (9,12). Bu durumda tedavi planı genellikle bifosfonat grubu ilaçlar üzerine kurulmaktadır. Bifosfonatlar kemik rezorpsiyonunun potent inhibitörleridir. Osteoklast formasyonu, aktivitesi ve ömürleri üzerine inhibitör

etki yaparlar. Kemik rezorpsiyonunu azaltıp kemik mineral yoğunluğunu arttırarak etki yaparlar (13,14). Çalışmamızda bu iki farklı bifosfonat türü olan alendronat ve risedronatın farklı dozlarının etkinliklerini karşılaştırılmıştır.

Risedronat ile 1226 hasta üzerinde yapılan "Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy" ve 2458 hastada yapılan "Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy North America" çalışmalarında sırasıyla 5 mg/gün doz ile 3. yılın sonunda kemik mineral dansitelerindeki artış oranları lomber vertebralarda % 5,9 ve % 5,4; femur boynunda % 2,1 ve % 1,6 olarak tespit edilmiştir. Aynı çalışmada kemik yıkım belirteçlerinden idrar deoksipiridinolin-kreatinin oranında 6. ayda % 33 ve % 38 azalma olmuş. Kemik mineral dansitesindeki azalma % 2 ile % 6 arasında iken kırık riskindeki azalma çok daha fazla olmuş. 3. yılın sonunda vertebral kırık riski % 49 ve % 43 oranında azalırken vertebra dışı kırık riskindeki azalma % 39 ve % 39 olarak bulunmuştur. Her iki çalışmada da 2,5 mg/gün risedronat ile kemik mineral dansitesinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler saptanmamıştır (15,16).

Brown ve ark. tarafından yapılan çalışmada 1468 hasta 3 gruba ayrılarak 5 mg/gün, 35 mg hafta (tek doz) ve 50 mg/hafta (tek doz) risedronat tedavileri verilmiştir. 12. ayda kemik mineral dansitesindeki değişiklik oranları lomber vertebralarda sırasıyla % 4,00; % 3,94 ve % 4,25 ; femur boynunda % 2,05; % 1,92 ve % 2,12 ; total kalçada % 2,51; % 2,35 ve % 2,88 olarak bulunmuştur. Yine aynı çalışmada idrar Ntx/cr (N-telopeptid/kreatinin oranı) sırasıyla % 60,3; % 60,7 ve % 64,9 oranında azalmış olarak bildirilmektedir (17).

Cranney ve ark. tarafından yapılan risedronat ile ilgili meta analizde 2,5 mg/gün, 2,5 mg sıklık, 5 mg sıklık tedavilerinde 3. yılda kemik mineral dansitesindeki değişiklik oranlarının ağırlıklı ortalaması lomber vertebralarda % 2,9, femur boynunda % 1,71; 5 mg/gün dozu ile ise lomber vertebralarda % 4,54 ve femur boynunda % 2,75 olarak hesaplanmıştır (5).

Çalışmamızın risedronat 5mg/gün tedavisi alan 1. grubunda 6. ayda kemik mineral dansitelerindeki değişiklik oranları lomber vertebralarda % 1,15; femur boynunda % 1,29 ve total kalçada % 1,35 olarak hesaplandı. Risedronat 35 mg/hafta tedavisi alan 3. grupta ise kemik mineral dansitelerindeki değişiklik oranları lomber vertebralarda % 1,24; femur boynunda % 1,49 ve total kalçada % 1,51 olarak bulundu. Her iki grupta da tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki kemik mineral dansiteleri arasında istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı (p<0,05). Her iki gruptaki artış birbirleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p>0,05). 1. ve 3. gruptaki bu artışlar çalışmamızın süresi de değerlendirildiğinde genel literatür ile uyumlu olarak bulunmuştur. Çalışmamızda 10 mg/hafta risedronat uygulanan 2. hasta grubunda yeterli bir düzelme görülmemiş ve istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilememiştir.

Alendronat ile yapılan 2027 hasta üzerindeki FIT (Fracture Intervention Trial) çalışmasında 5 mg/gün dozu ile tedaviye başlanmıştır. 2. yılın sonunda 10 mg/gün dozuna çıkılarak çalışmaya devam edilmiştir. 3. yılın sonunda kemik mineral dansitesindeki değişiklik oranları lomber vertebrada % 6,2; femur boynunda % 4,1 ve total kalçada % 4,7 olarak bulunmuştur ve vertebral kırıklarda % 47 oranında azalma saptanmıştır (18). Liberman ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada 3 yıllık alendronat tedavisi ile kemik mineral dansitesindeki değişikliklerin oranı lomber vertebralarda % 8,8; total kalçada ise % 5,9 olarak bulunmuştur (19). Kyd ve ark. 30 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada alendronat 10 mg/gün tedavisinin kemik mineral dansitesi ve kemik yıkım belirteçleri üzerine etkilerini araştırılmıştır. Kemik mineral dansitesindeki artış oranları 1. yılın sonunda lomber vertebralarda % 4,6; femur boynunda % 3,5 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada ayrıca idrar deoksipiridinolin, idrar N-telopeptid (Ntx) ve serum C-telopeptidde (Ctx) sırasıyla % 19, % 51 ve % 57 oranında azalma tespit edilmiştir (20).

Alendronatın 10 mg/gün ve 70mg/hafta (tek doz) tedavilerinin etkinliğinin benzer olduğu Schnitzer ve ark. tarafından iki çalışmada gösterilmiştir (21,22). Cranney ve ark. tarafından yapılan meta-analiz de alendronat 5 mg/gün dozu ile kemik mineral dansitesindeki ortalama ağırlıklı değişiklik oranları lomber vertebralarda 2-3 yıllık tedavi sonrasında % 5,1; total kalçada 2 yıllık tedavide % 3,37; 3-4 yıllık tedavide % 4,64 olarak bulunmuştur. Alendronat 10-40 mg /gün dozu ile bu oranlar lomber vertebralarda 2-3 yıllık tedavi ile % 7,18; total kalçada 2 yıllık tedavi ile % 4,14; 3-4 yıllık tedavi ile % 5,60 olarak bildirilmiştir (4).

Çalışmamızın alendronat 70 mg/hafta tedavisi alan 4. grubunda 6. ayda kemik mineral dansitelerindeki değişiklik oranları lomber vertebralarda % 1,24; femur boynunda % 1,15 ve total kalçada % 1,38 olarak hesaplandı. 4. grupta tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki kemik mineral dansiteleri arasında istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ($p<0,05$). Bu artış oranları çalışma süreleri değerlendirmeye alındığında genel literatür ile uyumlu olarak bulunmuştur.

Hosking ve ark. tarafından yapılan risedronat 5mg/gün ve alendronat 70 mg/hafta (tek doz) tedavilerini karşılaştıran 549 hasta üzerindeki çalışmada şu sonuçlar bulunmuştur. 12. ayın sonunda alendronat 70 mg/hafta tedavisi alan grupta kemik mineral dansitesindeki değişiklik oranları lomber vertebralarda % 4,66; femur boynunda % 2,31; total kalçada % 2,86 bulunmuş iken risedronat 5mg/gün tedavisi alan grupta lomber vertebralarda % 2,71; femur boynunda % 1,52; total kalçada % 1,10 olarak bulunmuştur. Alendronat 70 mg/hafta tedavisi alan grupta idrar N-telopeptidlerinde 3. ayda % 52,35 oranında bir azalma saptanırken bu oran risedronat 5 mg/gün tedavisi alan grupta % 32,44 olarak bulunmuş. 6. ayda alendronat grubunda kemiğe spesifik alkali fosfotazda % 40,13 oranında azalma bulunurken bu oran risedronat grubunda % 24,17 olarak bulunmuş. Çalışmada tedavi grupları arasında

istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Bu çalışmada risedronat tedavisi öğün aralarında verilmiştir (23). Literatürdeki alendronat ve risedronatı karşılaştıran bu çalışmadan farklı olarak çalışmamızda 1., 3. ve 4. gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p<0,05$).

Hannon ve ark tarafından yapılan çalışmalarda Osteosal™ değerlerindeki değişim ELISA'dan daha düşük bulunmasına rağmen uygulama kolaylığı ve hızlı sonuç alınması nedeniyle antirezorptif tedaviye yanıtın monitörize edilmesinde yüksek potansiyele sahip olduğu belirtilmiştir (24,25). Kyd ve ark yaptığı bir çalışmada alendronat tedavisi verilen 50 hastada tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6. ayda Osteosal™ ve ELISA ile ölçülen T skorları karşılaştırılmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası Osteosal™ T skorları -0,95 ve -2,13 iken ELISA yönteminde bu değerler -0,44 ve -1,56 olarak bulunmuştur (26). Çalışmamızda tedavi öncesi ve sonrası Osteosal™ T skorları arasında farklar 1. grupta -1,29; 2. grupta 0,13; 3. grupta -1,40 ve 4. grupta -1,72 olarak saptandı. Birinci, 3., ve 4. gruplarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanırken ($p<0,05$), 2. grupta tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$). Gruplar birbirleriyle karşılaştırıldığında 1., 3. ve 4. gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken ($p>0,05$), 2. grup ile 1., 3. ve 4. grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$).

Sonuç olarak 1., 3. ve 4. gruplardaki kemik mineral dansitesindeki artış oranları literatür ile uyumlu bulunmuştur. 1., 3. ve 4. gruptaki tedavi protokolleri kemik mineral dansitesini benzer oranda artırırken, kemik yıkım belirteçlerinden idrar C-telopeptid ile ilişkili olan Osteosal™ T skorlarını da benzer oranda azalttıkları bulunmuştur. Bu bulgu risedronat 5 mg/gün, risedronat 35 mg/hafta ve alendronat 70 mg/hafta tedavilerinin altı aylık sürede kemik yıkımını benzer oranlarda azalttığını kanıtlamaktadır. 2. grupta verilen 10 mg/hafta risedronat tedavisinin bazı hastalarda kemik mineral dansitesini arttırmasına rağmen grubun tamamı değerlendirildiğinde postmenopozal osteoporoz tedavisinde yetersiz olduğu hatta kemik kaybını dahi önleyemediği bulunmuştur. Osteoporoz tedavisindeki en önemli amaç kırık riskini azaltmaktır. Yapılan çalışmalarda kırık riskinin belirlenmesinde en önemli faktörlerden biri kemik mineral dansitesi olmakla birlikte tek belirleyici değildir (27) bu konuda daha geniş ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

- 1- National Institutes of Health Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. JAMA 2001; 285-6: 785-95
- 2- Eastell R. Treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 1998; 338- 11: 736-46
- 3- Campion EW. Aging better. N Engl J Med 1998; 338-15: 1064-66
- 4- Cranney A, Wells G, Willan A, Griffith L, Zytaruk N, Robinson V, Black D, Adachi J, Shea B, Tugwell P, Guyatt G, The Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. II. Meta-Analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women. Endocrine Rev 2002; 23-4: 508-16
- 5- Cranney A, Tugwell P, Adachi J, Weavie B, Zytaruk N, Papaioannou A, Robinson V, Shea B, Wells G, Guyatt G, The Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. III. Meta-Analysis of risedronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. Endocrine Reviews 2002; 23-4: 517-23
- 6- Papapoulos SE. The role of bisphosphonates for prevention and treatment of osteoporosis. Fourth International Symposium on osteoporosis, Consensus Development Conference 1993, Hong Kong, Am J Med 1993; 95(5A): 48-52
- 7- Akarımak Ü. Osteoporoz tedavisinde bifosfonatlar ve deneysel tedaviler. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Osteoporoz Sempozyumu 26 Şubat 1999; s91-9
- 8- Kanis JA. Pathogenesis of Osteoporosis and Fracture in Osteoporosis. Blackwell Science. 1997:22-55
- 9- Watts NB. Postmenopausal osteoporosis. Obstet Gynecol Surv. 1999 ,Aug;54(8):532-8
- 10- Dursun N, Dursun E, Yalcin S. Comparison of alendronate, calcitonin and calcium treatments in postmenopausal osteoporosis. Int J Clin Pract. 2001 Oct;55(8):505-9
- 11- Drezner MK, Nesbitt T. Role of calcitriol in prevention of osteoporosis: Part I. Metabolism. 1990 Apr;39(4 Suppl 1):18-23.
- 12- Writing Group for the Women's Health Initiative: Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial JAMA 2002; 288: 321-33
- 13- Watts NB. Treatment of osteoporosis with bisphosphonates. Rheum Dis Clin North Amer 2001;27(1):197-214
- 14- Hosking D, CED Chilvers, Christiansen C, Ravn P, Wasnich R, Ross P, McClung M, Balske A, Thompson D, Daley M, Yates JA. For the early postmenopausal intervention cohort study group. Prevention of bone loss with alendronate in postmenopausal women under 60 years of age. N Engl J Med; 338-8: 485-92
- 15- Reginster JY, Mine HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, Lund B, Ethgen D; Pack S, Roumagnac I, Eastell R, on behalf of the Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Randomized trial effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Osteoporos Int 2000;11:83-91
- 16- Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, Chesnut III CH, Brown J, Eriksen EF, Hoesly NS, Axelrod DW, Miller PD. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. JAMA 1999; 282-14: 1344-1352
- 17- Brown JP, Kendler DL, McClung MR, Emkey JD, Adachi JD, Bolognese MA, Li Z, Balske A, Lindsay R. The efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of postmenopausal osteoporosis. Calcified Tissue International (DOI:10.1007/s00223-002-2011-8)
- 18- Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, Bauer DC, Genant HK, Haskell WL, Marcus R, Ott SM, Torner JC, Quandt SA, Reiss TF, Ensrud KE, for the Fracture Intervention Trial Research Group. Randomized trial effects of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Lancet 1996;348: 1535-41
- 19- Liberman UA, Weiss ST, Bröll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, Rodriguez-Portales J, Downs RW, Dequeker J, Favus M, Seman E, Recker RR, Capizzi T, Santora AC, Lombardi A, Shah RV, Hirsch JL, Karpf DB. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 1995; 333-22: 1437-43
- 20- Kyd PA, De Vooght K, Kerkhoff F, Thomas E, Fairney A. Clinical usefulness of biochemical resorption markers in osteoporosis. Ann Clin Biochem 1999;36:483- 491
- 21- Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, Adami S, McClung M, Kiel D, Felsenberg D, Recker RR, Tonino RP, Roux C, Pinchera A, Foldes AJ, Greenspan SL, Levine MA, Emkey R, Santora AC 2nd, Kaur A, Thompson DE, Yates J, Orloff JJ. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. Alendronate Once-Weekly Study Group. Aging (Milano). 2000 Feb;12(1):1-12.
- 22- The Alendronate Once-weekly Study Group. Two-year results of once-weekly administration of alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res 2002;17:1988-96
- 23- Hosking D, Adami S, Felsenberg D, Andia JC, Valimaki M, Benhamou L, Reginster JY, Yacik C, Rybak-Feglin A, Petruschke RA, Zaru L, Santora AC. Comparison of change in bone resorption and bone mineral density with once-weekly alendronate and daily risedronate: a randomised, placebo-controlled study. Curr Med Res Opin. 2003;19(5):383-94.
- 24- Hannon RA, Naylor KA, Branton R, Percival DA, Eastell R. Comparison of response of urinary crosslaps measured by osteosal a rapid point of care test and by elisa, to etidronate therapy 26th European Symposium on Calcified Tissues, Maastricht, The Netherlands, 1999
- 25- Percival DA, Chard M, Dawson C, Christgau S, Christiansen C. Measurement of urinary Crosslaps in patients treated with alendronate and Trisequens using the Osteosal rapid point of care test. Bone 1998; 23-5 (supp) s628
- 26- Kyd PA, Liano JA, Percival DA, Branton R, Fairney A. Use of osteosal for monitoring response to treatment in osteoporosis. 26th European Symposium on Calcified Tissues, Maastricht, The Netherlands, 1999
- 27- Tuck SP, Francis RM Osteoporosis. Postgrad Med J. 2002 Sep;78(923):526-32

POSTMENOPOZAL DÖNEMDE VERİLEN FARKLI HORMON REPLASMAN TEDAVİLERİNİN SERUM ANDROJEN DÜZEYLERİNE ETKİLERİ

Effects of Different Hormone Replacement Therapies on Serum Androgen Levels in Postmenopausal Women

Dr.Ferit Saraçoğlu, Dr.Özen Okay, Dr.Cemal Atalay

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

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, postmenopozal dönemdeki hastalara verilen farklı HRT rejimlerinin, serum androjen düzeyleri üzerinde yaptığı değişiklikler incelendi.

Materyal ve Metod: Çalışma prospektif randomize olarak en az bir yıldır doğal yoldan menopoza girmiş olan, 43-57 yaş arasındaki toplam 68 hasta üzerinde yapıldı. İlk gruba tibolon 2.5 mg/gün; ikinci gruba 17-beta östradiol 1 mg + noretilltestosteron asetat (NETA) 0.5 mg/gün kontinü tedavi olarak verildi. Alınan açlık serum örneklerinden ECLIA yöntemi ile östradiol, FSH ve total testosteron; RIA yöntemi ile de serbest testosteron, DHEA-S, 17-OH progesteron çalışıldı. Tedavi öncesi ve tedaviden 8 ay sonraki serum değerleri her iki grup arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: E₂ + NETA verilen grupta serbest testosteron, DHEA-S ve 17-OH progesteron düzeylerinde düşüş saptanırken; tibolon verilen grupta artış saptanmış ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p değerleri sırasıyla 0.001, 0.001, 0.003). Östradiol düzeyi E₂ + NETA verilen grupta daha fazla olmak üzere her iki grupta artmış, FSH düzeyleri yine E₂ + NETA verilen grupta daha fazla olmak üzere her iki grupta da azalmış olarak saptanmıştır. Östradiol düzeyinde artma ve FSH düzeyindeki azalma açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p değerleri sırasıyla 0.029, 0.001). Total testosteron düzeyleri her iki grupta azalmış ancak her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p<0.057).

Tartışma : Postmenopozal dönemde verilen farklı HRT rejimleri serum androjen düzeylerini farklı yönde etkilemektedir. Menopozal dönemdeki kadınlarda androjen eksikliği durumu göz önüne alındığında, bu konu ile ilgili yapılacak daha geniş çalışmalar, hastaları uygun HRT rejimine daha güvenle yönlendirmede yardımcı olacaktır.

Anahtar Kelimeler : HRT, Menapoz, Androjenler , Testosteron

ABSTRACT

Objective: To investigate the level of androgens after different Hormone Replacement therapies in postmenopausal women.

Material and Methods: In a prospective study tibolone 2,5 mg/day and 17β estradiol 1 mg+noretilltestosteron (NETA) was administered randomly in 68 postmenopausal women. E₂, FSH, total and Free testosterone DHEA-SO₄ and 17-OH progesteron were measured before and after 8 months of therapies in either group.

Results: Although in E₂+NETA group DHEA-SO₄, Free testosterone and 17OH-progesteron was found to be decreased after therapy in tibolone group the level of these hormones were significantly increased. FSH level were decreased in both of the groups however in E₂+NETA group it was significantly lower than that of the tibolone group. E₂ level were increased in both of the groups but the difference between the groups was not significant.

Conclusion: Effect of diferent hormone replacement therapies on serum androgen levels in postmenopausal women were found to be different. Since androgens were decreased after E₂+NETA therapy additional studies are needed for androgen replacement.

Keywords: Androgens, HRT, Menopause testosterone.

GİRİŞ

Menopoz, kadın hayatının en önemli dönemlerinden biridir. Bu dönemde meydana gelen fizyolojik değişiklikler, kadının yaşamını ve yaşam kalitesini önemli ölçüde değiştirmektedir. Postmenopozal dönemdeki kadınların yaşam kalitesini artırmak amacıyla HRT yıllardır kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda HRT'nin osteoporoz, inme, kardiyovasküler hastalıklar, senil demans, ve genitoüriner sistem üzerine yararlı etkileri gösterilmiştir (1). Ancak uzun dönem HRT kullanımının androjen düzeylerine etkisi net değildir.

Menopozal dönemde, androjen düzeylerinde görülen değişiklikler konusunda çeşitli cross-sectional ve

Prospektif çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda total testosteron düzeylerinde, kadın çok yaşlanana kadar belirgin değişikliğin olmadığı fakat androstenedion düzeylerinin daha erken düştüğü, DHEA-S seviyesinin ise esas olarak yaşla birlikte düştüğü ve menopozal durumdan daha az oranda etkilendiği sonucuna varılmıştır (2,3). Cerrahi menopozda daha belirgin olmakla beraber doğal menopozda da görülen androjen eksikliği semptomları (düşük enerji seviyesi, depresyon, libido kaybı vb.), androjen replasman tedavisini gündeme getirmiştir. Postmenopozal dönemde verilen, ERT veya kombine östrojen + progesteron tedavilerinin östrojen indüklü androjen düşüşüne katkıda bulunmaları, bu konu üzerinde daha da yoğunlaşılmasına neden olmuştur.

Postmenopozal dönemde kullanılan farklı HRT rejimlerinin serum androjen düzeylerini nasıl etkilediği ile ilgili, ortak sonuçlara varan ve birbiri ile çelişen çeşitli çalışmalar mevcuttur(4-6,7,8). Bu nedenle bu çalışma, menopozal dönemde kullanılan farklı HRT rejimlerinin, androjen düzeylerini nasıl etkilediğini araştırmak amacıyla yapılmıştır. Doğal yoldan menopoza girmiş hastaların bir kısmına kombine östrojen + progesteron diğer kısmına ise, tibolon verilerek serum androjen düzeylerine olan etkileri karşılaştırılmıştır.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Menopoz polikliniğine, Haziran 2002 ve Mart 2003 tarihleri arasında başvuran 80 sağlıklı postmenopozal hasta üzerinden gerçekleştirildi. Çalışmaya alınma kriterleri olarak 1) 43-57 yaşları arasındaki hastaların en az bir yıldan beri doğal yoldan menopoza girmiş olması (Son adet tarihinin üzerinden en az 12 ay zaman geçmesi), 2) Serum FSH düzeylerinin >40 mIU/ml, Estradiol düzeylerinin <30 pg/ml olması ve 3) Daha önce hiç HRT almamış olması kabul edildi. Kardiyovasküler, serebrovasküler ve/veya tromboembolik hastalığı, tanısı konmuş karaciğer, böbrek hastalığı, Diyabeti, tedavi edilmemiş tiroid, paratroid veya adrenal hastalığı, kontrolsüz hipertansiyonu (diastolik >105 ve/veya sistolik >170 mmHg), malignite varlığı veya öyküsü, nedeni açıklanamayan uterin kanaması olanlar, metabolizmayı etkileyecek kronik ilaç kullananlar (antikoagulanlar, antikonvulsanlar, kortikosteroidler, diüretikler, antibiyotikler, Alkol ve sigara - >10 sigara/gün -) çalışma dışında bırakılmıştır.

Tüm hastaların öyküleri alınıp, boy ve kilo ölçümleri ile fizik muayeneleri yapılarak, tam kan sayımı, rutin biyokimya ve hormon düzeyleri incelendi. Hastalar uygulanan 2 farklı HRT tipine göre randomize olarak 40'ar kişilik iki gruba ayrıldı. 1. gruptaki hastalara oral tibolon 2.5 mg/gün dozunda; 2. gruptaki hastalara ise oral 1 mg/gün 17- östradiol + 0.5 mg/gün noretin testosteron asetat devamlı tedavi olarak verildi. Tedavi başlanmada önce ve tedavinin 8. ayın sonunda alınan kan örneklerinden tam kan sayımı, rutin biyokimya, sedimentasyon,

hormonlar ve androjen düzeyleri (FSH, Estradiol, total testosteron, serbest testosteron, DHEA-S, 17-OH-Progesteron) ölçüldü.

Kan örnekleri, 12 saatlik açlıktan sonra sabah saat 8.00-11.00 arasında venöz kandan alındı. Kanlar 30 dakika içinde laboratuvara ulaştırıldı. Kan örnekleri 7 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serum örnekleri -20 derecede saklandı ve 72 saat içinde çalışıldı. Serbest testosteron, DHEA-S, 17-OH progesteron RIA (Radioimmunoassays) yöntemiyle; östrojen, FSH, total testosteron ECLIA (The electrochemiluminescence immunoassay) yöntemiyle bakılmıştır. Östrojen, serbest testosteron, FSH, DHEA-S ve total testosteron için en düşük ölçülebilir seviye sırasıyla; 5.0 pg/ml, 0.18 pg/ml, <0.10 mIU/ml, 3.8 ng/ml, 0.12 ng/ml idi. Serbest testosteron, DHEA-S ve 17-OH progesteron için kit içi değişim kofaktörleri sırasıyla; %3.7-6.2, %8.5-14.8, %7.8-12.3; kitler arası değişim kofaktörleri sırasıyla %7.3-9.7, %7.6-16.6, %9.8-12.9 idi.

Sonuçların istatistiksel analizi için SPSS 11.0 programında "student t- testi (çift yönlü)" kullanıldı. Tüm ölçütler için standart sapma ve ortalama değerler hesaplandı. Hastalar HRT. tiplerine göre gruplandırıldı. Her iki grubun parametrelerine ait değişimler incelendi. İstatistiksel anlamlılık için p<0.05 kabul edildi

SONUÇLAR

Grup 1'de 4 hastanın lekelenme tarzında vaginal kanamasının olması, 3 hastanında kendi isteği ile HRT'ye devam etmek istememesi üzerine 33 hasta çalışmayı tamamladı.. Grup 2'de ise 5 hastanın kendi isteği ile HRT'yi kesmek istemesi üzerine 35 hasta çalışmayı tamamlayabildi. Grup 1'deki hastaların yaş ortalaması 48.38±3.97 Grup 2'deki hastaların yaş 47.86± 3.21 idi. Yaş olarak, gruplar arasında istatistiki açıdan anlamlı fark saptanmadı (p<0.641) (Tablo 1). Menopoz süreleri bakımından; grup 1'deki hastaların ortalaması 4.00 2.26 yıl, grup 2'deki hastalar için 3.76±1.95 yıl olup gruplar arasında istatistiksel açıdan belirgin fark saptanmadı (p<0.716). Grup 1'deki hastaların vücut kitle indeksi 21-35 kg/m² (ort. 28.33±4.18 kg/m²) iken, grup 2'deki hastaların 24-33 kg/m² (ort. 28.24±3.10 kg/m²) idi. İstatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p<0.934).

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

Parametre	TİBOLON (Grup 1)				E 2+NETA (Grup 2)			
	(N=33)				(n=35)			
	Ort.	SD	Min	Max	Ort.	SD	Min	Max
Yaş (yıl)	48.3 8	3.97	43	57	47.8 6	3.21	43	55
Menopoz süresi (yıl)	4.00	2.26	1	8	3.76	1.95	1	7
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	28.3 3	4.18	21	35	28.2 4	3.10	24	33

Grup 1 ve 2'deki hastaların tedavi öncesi ve 8. Ayın sonunda bakılan hormonal değerleri (E₂, FSH, T. Testosteron, S. Testosteron, DHEA-S, 17-OH Progesteron) tablo 2 de gösterilmiştir.

Buna göre gruplar arasında, E₂, FSH, T. Testosteron, DHEA-S ve 17-OH Progesteron bazal değerleri bakımından istatistiki anlamlı farklılık saptanmamıştır (p değerleri sırasıyla; 0.450, 0.184, 0.800, 0.335, 0.934). Serbest testosteron düzeyi grup 1'de ortalama 0.023 pg/ml iken; grup 2'de ortalama 0.026 pg/ml bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir (p<0.011). Grup 1 ve 2'deki hastaların tedavi sonrası, 8. Ay sonunda bakılan hormonal değerleri istatistiksel olarak incelediğimizde; total testosteron, DHEA-S ve 17-OH progesteron düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken (sırasıyla p<0.310, p<0.099, p<0.200); estradiol, FSH, serbest testosteron düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlenmiştir (sırasıyla p<0.001, p<0.001, p<0.001)

Grup 1 ve 2'deki hastaların tedavi öncesi bazal hormon değerleri ile tedavi sonrası 2. vizitte bakılan hormon değerlerinin

“yüzde” olarak karşılaştırıldığında (Tablo 3); estradiol düzeyi grup 1'de %68.49 oranında artarken, bu artış E₂ + ETNA grubunda %100.29 olarak daha belirgin saptanmıştır ve istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (p<0.029). FSH düzeyi grup 1'de %30.32 oranında azalırken; bu azalma grup 2'de %61 oranında olup, daha belirgin saptanmıştır. Sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.001). Total testosteron düzeyleri; grup 1'de %9.63, grup 2'de %17.25 oranında düşmüştür. Grup 2'de, grup 1'e göre iki kat daha fazla düşüş gözlenmekle beraber, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p<0.057). Serbest testosteron düzeyleri; grup 1'de %67.08 oranında belirgin olarak artmış bulunurken, grup 2'de %24.06 oranında azalmıştır. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.001). DHEA-S, grup 1'de %44.71 oranında artmış bulunurken; grup 2'de %10.19 oranında azalmış olarak saptandı. Gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.001). 17-Hidroksi progesteron, grup 1'de %30.77 oranında artmış bulunurken; grup 2'de %8.79 oranında azalmış olarak saptandı. Gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.003).

Tablo 2: Grup 1 ve 2'deki hastaların tedavi öncesi bakılan bazal hormon değerleri

Parametre	TİBOLON (Grup 1)				E ₂ +NETA (Grup 2)			
	(n=33)				(n=35)			
	Önce	8.Ayda			Önce	8.Ayda		
	Ort.	SD	Ort.	SD	Ort.	SD	Ort.	SD
Estradiol (pg/ml)	19.87	5.77	31.32	4.63	21.16	5.14	41.22	9.33
FSH (mIU/ml)	63.23	18.38	43.48	12.93	73.01	27.54	26.67	5.54
Total Testosteron (ng/ml)	0.895	0.284	0.797	0.247	1.080	0.376	0.887	0.316
Serbest Testosteron (pg/ml)	0.023	0.004	0.038	0.008	0.026	0.004	0.020	0.003
DHEA - S (ng/ml)	1575	831.5	2014	847.9	1811	727.8	1620	648.9
17 - OH Progesteron (ng/ml)	0.712	0.445	0.824	0.493	0.723	0.442	0.640	0.421

Tablo 3: Grup 1 ve 2'deki hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası bakılan hormon değerlerinin “yüzde” olarak karşılaştırmalı verileri

Parametre	TİBOLON		E ₂ +NETA	
	Ort.	SD	Ort.	SD
Estradiol (%)	68.49	10.01	100.29	9.86
FSH (%)	- 30.32	2.79	- 61.14	1.89
Total Testosteron (%)	- 9.63	2.70	- 17.25	2.78
Serbest Testosteron (%)	67.08	6.80	- 24.06	1.63
DHEA - S (%)	44.71	10.89	- 10.19	1.99
17 - OH Progesteron (%)	30.77	11.29	- 8.79	5.74

TARTIŞMA

Postmenopozal dönemde kullanılan çeşitli HRT rejimlerinin estradiol ve gonodotropin seviyeleri üzerine etkileri birçok çalışmada iyi tanımlanmakla beraber, plazma androjenlerinin değişimi daha az bilinmektedir. Postmenopozal dönemde kullanılan farklı HRT rejimlerinin serum estradiol, gonodotropin ve androjen düzeylerini nasıl etkilediği ile ilgili ortak sonuçlara ulaşan ve birbiriyle çelişen çalışmalar mevcuttur.

Casson ve ark.'nın yaptığı, postmenopozal östrojen replasman tedavisinin (ERT) dolaşımdaki androjenler üzerindeki etkisini inceleyen, 28 hastayı içeren plasebo kontrollü çalışmada 2 mg oral mikronize östrojen kullanılmış. 12 hafta sonunda bakılan, hem total hem de serbest testosteron düzeyinde %42 oranında azalma gözlenmiştir (4). Bizim çalışmamızda da benzer olarak E_2 + NETA kullanan grupta serbest testosteron düzeyinde %24 oranında düşüş gözlenmiştir. Serum testosteronundaki bu düşüşün nedeni; östrojen replasmanı sonrası gonodotropin salınımının düşmesi ve overyan stromanın yeterince uyarılamayıp, testosteron üretilmemesine bağlanmaktadır. Nitekim; Casson ve ark.'nın yaptığı aynı çalışmada 1 kastre hastada ERT ile testosteronun düşmemesi bunun kanıtıdır. GnRH agonistleri (9) ve antagonistleri (2) verilerek yapılan çalışmalarda postmenopozal LH seviyesinin supresyonu ile testosteron seviyesinde belirgin düşüşün gözlenmesi bu görüşümüzü destekler niteliktedir. Serbest testosteron düzeyindeki azalmanın diğer bir nedeni de, östrojen indüklü artmış SHBG düzeyine bağlanmaktadır.

Obel ve ark.'nın yaptığı bir başka çalışmada, 2 mg oral estradiol ve 1mg norethisteron asetat verilen postmenopozal kadınlarda, serbest testosteron düzeylerinde belirgin bir azalma gösterilmiştir (7). Postmenopozal oral ERT tedavisi alan kadınlarda, uzun dönem dolaşımdaki estron (E_1), estradiol (E_2), total ve serbest testosteron düzeylerini inceleyen bir başka çalışmada; ERT alan grupta, serbest testosteron düzeyinde %49 oranında, plasebo grubunda ise %7 oranında azalma, sürpriz olmayarak da tüm östrojen düzeylerinde (E_1 'de daha belirgin) artma saptanmıştır (10). Çalışmamızla uyumlu olarak bu çalışmada da, serbest testosteron düzeyi azalırken total testosteron düzeyinde düşüş gözlenmemiştir. Benzer olarak, Barbara ve ark. çalışmalarında; serbest testosteron düzeylerinde azalma saptarken, total testosteron düzeyinde bir değişiklik saptamamıştır (11).

Ylöstalo ve ark.; klimakterik kadında düşük doz östrojen-progestin tedavisinin endokrin etkilerini incelemişler. Gruplardan birine sodyum östron sülfat + NETA, diğerine sodyum östron sülfat + megestrol asetat kombinasyonu verilmiş. Her iki grupta , serum LH ve FSH düzeyleri belirgin olarak düşük bulunmuş. Testosteron düzeyleri her iki grupta da düşük bulunmuş ancak, östron + NETA'nın kullanıldığı grupta bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu farklılık da, 2 grup arasındaki progesteron içeriklerinin farklı androjenik etkilerine bağlanmıştır (12). Bizim çalışmamızda da, E_2 + NETA verilen grupta saptanan düşük S. Testosteron

düzeylerinin, kullanılan progesteron içeriğinden etkilenebileceği düşünülmüştür.

Yukarda bahsedilen literatürlerden farklı olarak, değişik HRT rejimlerini takiben androjen düzeylerinde değişikliğin gözlenmediği çalışmalar da mevcuttur (13-14).

Çalışmalarda ağırlıklı olarak, östrojen veya östrojen + progesteron tedavisinin serum androjen düzeylerine etkileri araştırılmıştır. Tibolonun androjen düzeylerine etkisi ile yapılmış çalışmalar daha sınırlıdır. Millner ve ark.'nın yaptığı kontrollü iki yıllık tibolon çalışmasında testosteron düzeylerinin artmış olduğu saptanmıştır (15). Bir diğer çalışmada da yine benzer olarak, tibolon kullanan postmenopozal kadınlarda 1. yılın sonunda, testosteron düzeyinin artmış olduğu saptanmıştır (16).

Dören ve ark.'nın yaptığı, tibolon ve E_2 + NETA verilen postmenopozal kadınlardaki serum androjen düzeylerinin karşılaştırmalı çalışmalarında, total testosteron her iki grupta da düşük bulunmuş. Ancak E_2 + NETA grubunda bu düşüş daha fazla imiş. Serbest testosteron ise E_2 + NETA grubunda azalırken, tibolon grubunda belirgin artış saptanmıştır (%50 artış). Tibolon grubundaki bu artış, azalmış SHBG düzeyine bağlanmıştır (17).

Total ve serbest testosteron serum düzeyleri dışında DHEA-S düzeylerinin de farklı HRT rejimlerinden nasıl etkilendiği birçok çalışmada incelenmiştir. Ancak çalışmaların hiçbirinde 17-OH progesteron düzeyleri incelenmemiştir. Casson ve ark. ERT verilen postmenopozal kadınlarda, DHEA-S düzeylerinde %23 oranında azalma gözlemişlerdir (4). Farklı dozlardaki konjuge östrojenlerin, DHEA-S düzeylerine etkisini inceleyen bir başka çalışmada, 1. gruba 0.3 mg/gün, 2. gruba 0.6 mg/gün, 3. gruba 1.25 mg/gün konjuge östrojen verilmiş. 6 ay sonunda her üç tedavi rejiminde de ,DHEA-S düzeylerinin düştüğü gözlenmiştir (18). Abraham ve ark., bir grup postmenopozal hastaya 0.625 mg/gün konjuge östrojeni 2 ay boyunca vermiş ve bu tedavinin DHEA ile DHEA-S düzeylerinde önemli artışa neden olduğunu bulmuştur (6). Tazuke ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise, ERT sonrası sadece testosteron düzeylerinde değil, DHEA-S düzeylerinde de bir değişiklik gözlenmediği rapor edilmiştir (19).

Dören ve ark. ise E_2 + NETA verilen grupta, DHEA-S düzeyleri düşük ancak istatistiksel olarak anlamlı saptamazken, tibolon verilen grupta DHEA-S düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptamışlardır (84). Erel ve ark.'nın 2 yıl tibolon tedavisi alan 75 klimakterik kadın üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada DHEA-S düzeylerinde belirgin bir artış saptanmıştır (20).

Farklı HRT rejimlerinin androjenler üzerindeki etkisi ilgili yapılan çalışmalar arasında çelişkili noktalar bulunmakla beraber, HRT'nin östrojen ve gonadotropinler üzerine etkisi daha net bilinmektedir. Postmenopozal ERT sonrası dolaşımdaki androjenlerin yanında östrojen ve gonadotropin

düzeylerini de inceleyen Casson ve ark., tedavi sonrası östrojen düzeylerinin 8.7 pg/ml'den, 117 pg/ml'ye yükseldiğini, eksojen östrojenin gonadotropinleri baskılaması nedeniyle de, FSH düzeylerinde % 65, LH düzeylerinde % 44 oranında azaldığını tespit etmişlerdir (4). Oral ERT sonrası östrojen düzeylerinin karşılaştırıldığı bir başka çalışmada, östradiol, östron ve östron sülfat düzeylerine bakılmış. Tüm östrojen düzeylerinin arttığı ancak östron sülfat düzeylerindeki artışın daha belirgin olduğu yayınlanmıştır (10). Devamlı ve ardışık kombine replasman tedavisinin steroid metabolizması üzerindeki etkilerini inceleyen çift kör kontrollü 2 yıllık bir çalışmada; birinci gruba 2 mg E₂ + 1 mg NETA/ her gün, ikinci gruba 2 mg E₂ /12 gün , 2 mg E₂ + 1 mg NETA/ 10 gün verilmiş. Kombine tedavi alan grupta, ardışık tedavi alan gruba göre, serum FSH ve östradiol seviyesi daha düşük bulunmuştur (7).

Tibolon ve devamlı kombine E₂ + NETA kullanan postmenopozal kadınların karşılaştırıldığı, Dören ve ark.'larının yaptığı çalışmada; 12. ayın sonunda bakılan FSH değerinin her iki grupta düştüğü ancak E₂ + NETA alan grupta bu düşüşün daha belirgin olduğu tespit edilmiştir (17). Biz de çalışmamızda, Tibolon kullanan grupta FSH düzeyinin % 30 oranda, E₂ + NETA kullanan grupta % 61 oranında düşük bulduk. Yine tibolon kullanan grubumuzda östrojen artışının, E₂ + NETA kullanan gruba oranla daha az olduğunu tespit ettik. Bu sonucun, tibolonun östrojenik etkisinin 1/30 oranında daha az olmasından kaynaklandığını düşündük. Bizim çalışmamızda, östrojen + progesteron tedavisi ile tibolon tedavisinin, postmenopozal kadınlarda serum androjen düzeylerine etkileri karşılaştırılmıştır. Hastalarımız 43-57 yaş arasında, en az 1 yıldan beri menopozda olan, 33 ve 35 kişilik iki gruptan oluşmaktadır. 1. gruba tibolon, 2. gruba 17- östradiol + NETA tedavisi sürekli şekilde verilerek, tedavi öncesi ve 8. ayın sonundaki serum östrojen, gonadotropin ve androjen düzeyleri incelendi.

ERT veya östrojen + progesteron verilen postmenopozal hastalarda testosterondaki düşüş, ERT indüklü SHBG artışına bağlanmıştır. Bu nedenle ERT'ye bağlı iatrojenik androjen düşüşü, androjen replasman tedavisini gündeme getirmiştir. Yapılan çalışmalarda, serum östrojen seviyeleri fizyolojik düzeylerde iken bile, ERT'nin adrenal ve overyan androjen değişimini indüklediği görülmüştür.

Adrenal androjen ve sekresyon markırı olan serum DHEA-S düzeyindeki düşüşün nedeni daha az bilinmektedir. DHEA-S'deki düşüş, testosterondaki östrojen indüklü düşüşe sekonder olabileceği gibi, östrojenin adrenal androjenler üzerine direkt etkisi ile de olabilir (4). Nitekim in vitro yapılan

çalışmalarda, fizyolojik östrojenin, insan adrenokortikal hücre kültüründe, adrenal androjen sekresyonunu düşürdüğü rapor edilmiştir (21). Aynı çalışmada; fetüste östrojenin suprafizyolojik seviyelerinin farmakolojik olarak 3-β HSD aktivitesini bloke ettiği ayrıca, ERT'deki fizyolojik düzeylerin, adrenal retikülaris 3- hidroksi steroid dehidrogenaz (3β- HSD) messenger RNA ekspresyonunu artırdığı da rapor edilmiştir. 3-β HSD'nin insan adrenal retikülaris DHEA ve DHEA-S sekresyonu için, limitleyici bir enzim olduğu belirtilmiştir(88). Diğer çalışmalarda da; ERT (22) ve oral kontraseptiflerin (23) adrenal androjenleri baskıladığı görülmüştür.

ERT ile DHEA-S düzeyindeki düşüş bu şekilde açıklanırken, tibolon ile DHEA-S'daki artışın nedeni tam bilinmemektedir. Ancak androjen üreten adrenal hücrelerin, spesifik artışına veya ACTH ile endojen stimülasyonuna bağlı DHEA-S artışının olabileceği düşünülmüştür (17).

DHEA-S seviyesindeki farklı HRT rejimleri ile ilgili değişimler; 3β- HSD ve 17,20 dezmolaz enzimlerinin ayrı ayrı aktiviteleri (8), periferik hidroksilasyonları (5) ve DHEA'nın hepatik sülfatasyonlarının değişimi ile açıklanabilir. Ayrıca artmış veya azalmış DHEA-S düzeyleri, kişisel dağılım değişikliğini ve adrenal androjen üretim modifikasyonunu göstermektedir.

DHEA-S ve testosterondaki östrojen indüklü düşüş klinik olarak önemlidir. Özellikle DHEA-S hormonunun artması, yaşlanmayı azaltıcı bir etki göstermektedir. Fizyolojik DHEA veya testosteron replasmanı ile serum testosteron seviyeleri üreme çağındaki seviyelerine yükseltilir ve androjen eksikliği semptomları görülmez (4). Bu nedenle DHEA veya testosteron replasmanı fizyolojik ERT indüklü adrenal androjen eksikliğinde, menopozal ERT'ye eşlik edebilir. Bizim çalışmamızda da, tibolonun DHEA-S ve testosteron düzeylerini artırdığı sonucuna varılmıştır. Bu durum, tibolonun HRT indüklü relatif androjen eksikliği sendromu ile karşımıza daha nadir çıkacağını göstermektedir.

Postmenopozal dönemde verilen farklı HRT rejimlerinin, serum androjen düzeylerini farklı yönlerde etkilediği veya etkilemediğini belirten çalışmalar tartışılmıştır. Bizim gözlemlerimiz; östrojen + progesteron içeren replasman tedavisinin, androjen eksikliğini artırdığı; tibolonun ise karşıt etki ile androjen eksikliğini azalttığını desteklemektedir. Farklı HRT rejimlerinde androjen eksikliği semptomlarını irdeleyen, adrenal steroidogenez ve bunun etkileşimini inceleyen yeni çalışmalar, bu popülasyonda daha geniş ve güvenli replasman yapılmasına ışık tutacaktır.

KAYNAKLAR

- 1- Speroff L.: Menopause and postmenopausal hormone therapy. In: Glass R.H., Kase N.G., Speroff L. (eds). Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 5th. Ed. Williams X Wilkins. 2001; Ch:18:583-649
- 2- Dowsett M, Cantwell B, Lal A et al. Suppression of postmenopausal ovarian steroidogenesis with the luteinizing hormone releasing hormone agonist goserelin. J Clin Endocrinol Metab 1988; 66: 672-677
- 3- Burger HG, Dudley EC, Hopper JL et al. The endocrinology of the menopausal transition: A cross-sectional study of a population-based sample. J Clin Metab 1995; 80: 3537-3545,
- 4- Casson PR. Effect of postmenopausal estrogen replacement on circulating androgens. Obstetrics and Gynecology 1997; 90: 6: 995-998
- 5- Frye RF, Kroboth PD, Stone RA, Folan M et al. Sex differences in the pharmacokinetics of DHEA after single and multiple dose administration in healthy older adults. J Clin Pharmacol 2000; 40: 596-605.
- 6- Abraham et al. Effect of exogenous estrogen on serum pregnenolone, cortisol and androgens in postmenopausal women. Obstet Gynecol 1975; 45: 271-74.
- 7- Obel EB, Jensen M., Svenstrup B, Bennett P, Micic S, Nielsen H. A two-year double blind controlled study of the clinical effect of combined and sequential postmenopausal replacement therapy and steroid metabolism during treatment. Maturitas 1993; 16: 13-21
- 8- Liu CH, Laughlin GA, Fischer UG, Yen SSC. Marked attenuation of ultradian and circadian rhythms of dehydroepiandrosterone in postmenopausal women: Evidence for a reduced 17,20-desmolase enzymatic activity. J Clin Endoc Metab 1990; 71: 900-6.
- 9- Andreyko JL, Monroe SE, Marshall LA et al. Concordant suppression of serum immunoreactive LH, FSH and testosterone in postmenopausal women by a potent GnRH antagonist. J Clin Endocrinol Metab 1992; 74: 399
- 10- Slater CC, Zhang C, Hodis HN, Mack WJ. Comparison of estrogen and androgen levels after oral estrogen replacement therapy. J Reprod Med 2001; 46: 12: 1052-1056
- 11- Gower B, Nyman L. Associations among oral estrogen use, free testosterone concentration, and lean body mass among postmenopausal women. J Clin Endoc Metab. 2000; 85: 12: 4476-4480
- 12- Ylöstalo P, Kauppila A, Kivinen S. Endocrine and metabolic effects of low-dose estrogen-progestin treatment in climacteric Women. Obstetrics and Gynecology 1983; 62: 6: 682-686
- 13- Stomati M, Hartmann B, Spinetti A. Effects of hormonal replacement therapy on plasma sex hormone-binding globulin, androgen and insulin-like growth factor-1 levels in postmenopausal women. J Endocrinol Invest. 1996; 19: 535-41.
- 14- Raudaskoski T, Laatikainen T, Kauppila A. Sex-hormone binding globulin as an indicator of the hepatic impacts of continuous combined hormone replacement regimens. Maturitas 1998; 29: 87-92.
- 15- Milner M, Sinnott M, Gasparo D, Kelly A, Harrison R. Climacteric symptoms, gonadotropins, sex steroids and binding proteins with conjugated equine estrogen-progestin and tibolone over two years. Menopause 1996; 3: 208-13.
- 16- Hanggi W, Lippuner K, Jager P, Horber FF, Birkhauser MH. Differential impact of conventional oral or transdermal hormone replacement therapy or tibolone on body composition in postmenopausal women. Clin Endocrinol 1998; 48: 691-9.
- 17- Dören M, Rübig A, Bennink H, Holzgreve W. Differential effects on the androgen status of postmenopausal women treated with tibolone and continuous combined estradiol and norethindrone acetate replacement therapy. Fertility and Sterility. March 2001; Vol 75, No. 3: 554-59.
- 18- Schlegel W, Petersdorf L, Junker R, Schulte H, Ebert C, Eckardstein A. The effects of six months of treatment with a low-dose of conjugated estrogens in menopausal women. Clinical Endocrinology 1999; 51: 643-51.
- 19- Tazuke S, Khaw KT, Barrett-Conner E. Exogenous estrogen and endogenous sex hormones. Medicine 1992; 71: 44-50.
- 20- Erel CT, Elter K, Akman C, Ersavasti G, Altug A, Seyisoglu H et al. Mammographic changes in women receiving tibolone therapy. Fertil Steril 1998; 69: 870-5.
- 21- Casson PR, Endoh A, Buster JE, Hornsby PJ. Physiologic estrogen enhances 3 α hydroxysteroid dehydrogenase (type II 3 α -HSD) and 17 α P450 (P450c17) mRNA in isolated adult human adrenocortical fasciculata and reticularis cells. J Soc Gynecol Invest 1996; 3: 116
- 22- Snabes MC, Herd JA, Schuyler N, Dunn K, Spence DW, Young RL. In normal postmenopausal women physiologic estrogen replacement therapy fails to improve exercise tolerance: A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. Am J Obstet Gynecol 1996; 175: 110-4.
- 23- Wild RA, Umstot ES, Andersen RN, Givens JE. Adrenal function in hirsutism: Effect of an oral contraceptive. J Clin Endocrinol Metab 1982; 54: 676-81

8 NOLU ANA-ÇOCUK SAĞLIĞI VE AİLE PLANLAMASI MERKEZİ'NE GELEN KADINLARDA DOĞURGANLIK HIZI VE DÜŞÜK ORANLARI

Fertility Rate and Abortion Ratios in Women who were Come to Number 8 Maternal-Child Health and Family Planning Center in Aktepe

Dr. Taner Turan*,Dr. Nafiye Karakaş Yılmaz,Dr. Gülnur Karataş***,Dr. Gülendamar Temürtürkan***

8 Nolu Aktepe Ana-Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Merkezi
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği
3 Nolu Ana-Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Merkezi

ÖZET

Amaç: 8 Nolu Ana-Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Merkezi'ne, sorumlu olduğu bölge olan Aktepe'den kontrole gelen kadınlarda doğurganlık hızının ve düşük oranlarının belirlenmesidir.

Materyal ve Metot: Ocak 2003 - Mart 2004 tarihleri arasında 8 Nolu Ana-Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Merkezi'nin jinekoloji polikliniğine başvuran, gebe olmayan ve en az bir yıldır evli olan 1545 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastalarda gravite, parite, canlı çocuk sayısı, perinatal dönem çocuk ölümü, postneonatal dönem çocuk ölümü, spontan düşük ve isteğe bağlı düşük oranlarına bakıldı. İlk isteğe bağlı düşük sırasında hasta yaşı saptandı. Öğrenim düzeyinin isteğe bağlı düşük oranları ve ilk isteğe bağlı düşüğün yapıldığı yaş üzerindeki etkisi 98 Windows altında işletilen 10.0 SPSS programında bulunan Anova Table Test kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular: Kadın başına düşen gravite ortalaması 3.27, parite ortalaması 2.47 olarak bulundu. Aile başına düşen ortalama yaşayan çocuk sayısı 2.28'di. Çocuk kaybı perinatal dönemde bin canlı doğumda 41.29, postneonatal dönemde 37.37 olarak saptandı. Her yüz gebeliğe düşen spontan düşük oranı 8.29, isteğe bağlı düşük oranı 16.1'di. İsteğe bağlı yaptırılan ilk düşükte hasta yaşı ortalama 27 olarak bulundu. Öğrenim düzeyinin artması isteğe bağlı düşük oranını ve ilk isteğe bağlı düşükde hasta yaşını düşürmekteydi.

Tartışma: Bölgemizde ülkemizin geneline benzeyen doğurganlık hızı ve abortus oranları mevcuttur. Bu oranları belli seviyede tutabilmek için gerekli yasal düzenlemeleri yapmak durumundayız.

Anahtar Kelimeler: Doğurganlık Hızı + Spontan Düşük + İsteğe Bağlı Düşük

ABSTRACT

Objective: The goal of this study is establishment of fertility rate and abortion ratios of women who were come to Number 8 Mother-Child Health and Family Planning Center in Aktepe.

Material and Methods: 1545 patients who were not pregnant and were married, at least one year, evaluated. Proportion of gravity, parity, live child number, perinatal child death, postneonatal child death, spontaneous abortion ratio, induced abortion ratio and age of first abortion were investigated. Also, we evaluated that the impact of situation of education on abortion ratios and age of first abortion.

Results: The mean of gravity was 3.27 and parity was 2.47 per woman. The mean of live child number, per family, was 2.28. Perinatal child death rate and postneonatal child death were 41.29 and 37.37, respectively, per thousand live births. While spontaneous abortion ratio was 8.29 per hundred gravity, induced abortion was 16.1. The mean age of first induced abortion was 27. Educational situation negative impacts on induced abortion ratio and age of first abortion.

Comments: The results of our study resemble our country. We have to hold these results on certain levels. For that reason, the legitimate design should be carried out.

Key Words: Fertility Rate + Spontaneous Abortion + Induced Abortion

GİRİŞ

1994 yılında Kahire'de yapılan Nüfus ve Kalkınma Konferansı'nda (International Conference on Population and Development, ICPD) "Üreme Sağlığı" kavramı kabul edilmiştir. Buna göre üreme sağlığı yalnızca üreme sistemi, işlevleri ve süreciyle ilgili hastalık ve sakatlığın olmaması değil, tüm bunlara ilişkin fiziksel, zihinsel ve sosyal açıdan tam bir iyilik halidir. Bu nedenle üreme sağlığı insanların doyurucu ve güvenli cinsel yaşamlarının olması, üreme yeteneğine sahip olmaları ve bu yeteneği kullanıp kullanmayacakları ve ne zaman, ne sıklıkta kullanacakları konusunda karar verme özgürlüğüne sahip olmaları demektir(1).

Üreme sağlığı kavramı çerçevesinde, çiftlerin ve bireylerin özgür ve sorumlu bir şekilde çocukların sayısına ve aralığına karar vermeleri ve bunu sağlayabilmek için gerekli bilgiye sahip olma hakları uluslararası insan hakları kapsamındadır. Buna göre kişiler ulaşabilecekleri en yüksek

standartta üreme ve sağlık hizmetlerinden yararlanma ve şiddet, baskı ve her türlü ayrımcılığa maruz kalmaksızın bu konuda karar verebilme hakkına sahiptirler (2). Sahip olunan bu haklar temelinde geliştirilip sunulan üreme sağlığı hizmetleri cinsel sağlık ve aile planlamasını içine alacak şekilde olmalıdır. Bu kapsamda aşırı doğurganlık ve bunun neden olacağı sorunlar hakkında toplum ayrıntılı olarak bilgilendirilmelidir.

Üreme sağlığı hizmetiyle ilgili ulusal politikalar ve programlar, yapılan çalışmalarda elde edilen verilere bağlı olarak geliştirilmelidir. Buna göre nüfus politikaları toplumun doğurganlık hızıyla belirlenmelidir.

Bu çalışmada, 8 Nolu Ana-Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Merkezi'ne gelen kadınlarda doğurganlık hızını, düşük oranlarını ve öğrenim düzeyinin düşük oranları üzerindeki etkisini belirlemeye çalıştık.

MATERYAL ve METOT

Ocak 2003 Mart 2004 tarihleri arasında 8 Nolu Ana-Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Merkezi'nin jinekoloji polikliniğine başvuran, gebe olmayan ve en az bir yıldır evli olan 1545 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastaların polikliniğe gelme sebeplerini başlıca ürogenital sistem enfeksiyonları, kronik pelvik ağrı ve puerperal dönem takipleri oluşturmaktaydı.

Hastalarda gravite, parite, canlı çocuk sayısı, perinatal dönem çocuk ölümü, postneonatal dönem çocuk ölümü, spontan düşük ve isteğe bağlı düşük oranlarına bakıldı. İlk isteğe bağlı düşük sırasında hasta yaşı saptandı. Öğrenim düzeyinin isteğe bağlı düşük oranları ve ilk isteğe bağlı düşük yapıldığı yaş üzerindeki etkisi 98 Windows altında işletilen 10.0 SPSS programında bulunan Annova Table Test kullanılarak değerlendirildi.

Çalışmada, düşük; 20. haftadan önce gebeliğin sonlanması, perinatal dönemde ölüm; doğumdan önce, doğum sırasında ve neonatal dönemde (doğumdan sonraki bir aylık dönem) çocuk ölümü, postneonatal dönemde ölüm; neonatal dönemden sonra ve bir yaşından önce çocuk ölümü, infertilite; çiftin istediği halde en az bir yıldır gebe kalamaması durumu olarak kabul edildi.

SONUÇLAR

Çalışmaya katılan 1545 hastanın yaşı, ortalama 34.63 olup 17 ile 76 arasında değişmekteydi. Hastaların %60.6'sı 35 yaş ve altında, %39.1'i 36-50 yaş arasında ve %10.3'ü 51 yaş ve üzerindiydi. Çalışmaya katılanların %7.6'sı okuma yazma bilmemekteydi. %3.4'ü herhangi bir öğrenim kurumunu bitirmemiş ve sadece okur-yazardı. Buna karşın %54'ü ilköğretim, %13.7'si ortaokul, %17.7'si lise ve %3.7'si yüksek okul veya üniversite mezunuydu.

Kadın başına düşen gravite, ortalama 3.27 olup 0 ile 17 arasında değişmekteydi. Hastaların %1.3'ünü, istedikleri ve bir yıldan uzun süredir uğraştıkları halde gebe kalamayan infertil çiftler oluşturmaktaydı (Tablo 1). Buna karşın %18.9'u bir defa, %26.7'si iki defa, %18.7'si üç defa gebe kalmıştı. Dört defa ve üzerinde gebe kalmış olanların oranı %34.4'tü (Tablo 1).

Kadın başına düşen parite, ortalama 2.47 olup 0 ile 11 arasında değişmekteydi. Hastaların %1.8'i nullipardı (hiç doğum yapmamış kişi) (Tablo 2). Buna karşın %24.5'i bir defa, %35.2'si iki defa, %20.6'sı üç defa ve %17.9'u dört defa ve üzerinde doğum yapmıştı (Tablo 2).

Çalışmada aile başına düşen ortalama canlı çocuk sayısı 2.28'di. Bu sayı 0 ile 9 arasında değişmekteydi. Hastaların %2.1'inin yaşayan çocuğu yoktu (Tablo 3). Buna karşın %25.4'ü bir, %37.6'sı iki, %21.4'ü üç ve %14.5'i dört ve üzerinde yaşayan çocuğa sahipti (Tablo 3).

Tablo 1: Gebelik Sayısına Göre Hasta Sayısı

Gebelik Sayısı	Hasta Sayısı	%
İnfertil Çift	20	1,3
1	292	18,9
2	412	26,7
3	289	18,7
4	199	12,9
5	118	7,6
6	68	4,4
7	51	3,3
8	33	2,1
9	24	1,6
10	19	1,2
11	7	0,5
12	8	0,5
15	2	0,1
16	1	0,1
17	2	0,1

Tablo 2: Parite Sayılarına Göre Hasta Sayısı

Parite Sayısı	Hasta Sayısı	%
Nullipar	28	1,8
1	379	24,5
2	544	35,2
3	318	20,6
4	141	9,1
5	51	3,3
6	37	2,4
7	25	1,6
8	13	0,8
9	6	0,4
10	2	0,1
11	1	0,1

Tablo 3: Yaşayan Çocuk Sayılarına Göre Hasta Sayısı

Yaşayan Çocuk Sayısı	Hasta Sayısı	%
Yaşayan Çocuğu Olmayanlar	33	2,1
1	393	25,4
2	581	37,6
3	331	21,4
4	122	7,9
5	43	2,8
6	27	1,7
7	11	0,7
8	1	0,1
9	3	0,2

Perinatal dönemde ölen çocukların oranı bin canlı doğumda 41.29'du. Hastaların %7.6'sı en az bir defa perinatal dönemde çocuk kaybını yaşamıştı (Tablo 4). Çalışma grubunun %5.9'unda bir defa, %1.2'sinde iki defa, %0.4'ünde üç defa, %0.1'inde dört defa ve %0.1'inde beş defa perinatal dönemde çocuk ölümü olmuştu (Tablo 4).

Tablo 4: Perinatal Dönemde Ölen Çocuk Sayılarına Göre Hasta Sayısı

Perinatal Dönemde Ölen Bebek Sayısı	Hasta Sayısı	%
1	91	5,9
2	18	1,2
3	6	0,4
4	2	0,1
5	1	0,1
Perinatal Dönemde Çocuk Kaybı Olmayanlar	1427	92.4

Çalışmada postneonatal dönem çocuk ölüm oranı bin canlı doğumda 37.37 olarak bulundu. Hastaların %6.7'sinde en az bir defa postneonatal dönemde çocuk kaybı olduğu belirlendi (Tablo 5). Çalışma grubunu oluşturanların %5'i bir defa, %1'i iki defa, %0.5'i üç defa, %0.1'i dört defa ve %0.1'i beş defa bu dönemde çocuk ölümünü yaşamıştı (Tablo 5).

Tablo 5: Postneonatal Dönemde Kaybedilen Çocuk Sayısına Göre Hasta Sayısı

Postneonatal Dönemde Kaybedilen Çocuk Sayısı	Hasta Sayısı	%
1	77	5,0
2	16	1,0
3	7	0,5
4	2	0,1
5	1	0,1
Postneonatal Dönemde Çocuk Kaybı Olmayanlar	1442	93.3

Toplam düşük oranı her yüz gebelik için 24.34, her yüz canlı doğum için 33.56 olarak bulundu (Tablo 6). Düşük çalışmada spontan ve isteğe bağlı olmak üzere iki grupta incelendi. Buna göre spontan düşük oranı her yüz gebelik için 8.29 ve her yüz canlı doğum için 11.42, isteğe bağlı düşük oranı her yüz gebelik için 16.1 ve her yüz canlı doğum için 22.14. olarak saptandı (Tablo 6).

Tablo 6: Ülkemizdeki ve çalışmamızdaki düşük oranları

Abortus	1993 TNSA*		1998 TNSA		ÇALIŞMAMIZDA	
	100 Gebelikte	100 Canlı Doğumda	100 Gebelikte	100 Canlı Doğumda**	100 Gebelikte	100 Canlı Doğumda
Spontan Abortus	8	10.3	8.7	11.6	8.29	11.42
İsteğe Bağlı Abortus	13.4	17.2	14.5	19.33	16.1	22.14
Toplam	21.4	27.5	23.2	30.93	24.39	33.56

Hastaların %21.1'inde gebeliklerinden en az birinin spontan düşük sonuçlandığı görüldü (Tablo 7). Çalışma grubunun %15.3'ünde bir defa, %3'ünde iki defa ve %1.7'sinde üç defa ve üzerinde sayıda gebeliğin spontan düşükle sonuçlandığı saptandı (Tablo 7). Üç defa ve üzerindeki ardışık düşükler tekrarlayan düşük olarak tanımlanır. Ancak çalışmamızda üç ve üzerinde sayıda düşükler ardışık olarak belirlenmemiştir. Dolayısıyla çalışmamızda bu sayıdaki düşüğe karşılık gelen %1.7 oranı tekrarlayan düşük oranı olarak tanımlanamaz.

Tablo 7: Spontan Düşük Sayısına Göre Hasta Sayısı

Spontan Düşük Sayısı	Hasta Sayısı	Tüm Hastalara Göre % Dağılımı	Spontan Düşük Yapmış Olanlara Göre % Dağılımı
1	237	15,3	76.5
2	47	3,0	15.2
3	19	1,2	6.1
4	6	0,4	1.9
7	1	0,1	0.3
Yapmamış Olanlar	1235	79.9	

Hastaların %27.1'inde, gebeliklerinden en az biri isteğe bağlı olarak düşükle sonuçlandırılmıştır (Tablo 8). Çalışmaya katılanların %14.1'inde bir defa, %6.9'unda iki defa ve %6.1'inde üç defa ve üzerinde sayıda gebeliğin isteğe bağlı olarak sonlandırıldığı görüldü (Tablo 8).

Tablo 8: İsteğe Bağlı Olarak Yaptırılan Düşük Sayısına Göre Hasta Sayısı

İsteğe Bağlı Olarak Yaptırılan Düşük Sayısı	Hasta Sayısı	Tüm Hastalara Göre % Dağılımı	İsteğe bağlı olarak Düşük Yaptırmış Olanlara Göre % Dağılımı
1	218	14,1	52.6
2	107	6,9	25.6
3	45	2,9	10.8
4	29	1,9	6.9
5	8	0,5	1.9
6	3	0,2	0.7
7	2	0,1	0.5
8	2	0,1	0.5
9	1	0,1	0.2
10	2	0,1	0.5
12	1	0,1	0.2
Yaptırmamış Olanlar	1127	72.9	

İsteğe bağlı olarak yaptırılan ilk abortusta kişinin yaşı, ortalama 27 olup 15 ile 43 arasında değişmekteydi. Hastaların %0.8'i 18 yaş ve öncesinde, %11.3'ü 19-25 yaş arasında, %13.8'i 26-35 yaş arasında ve %1.7'si 36 yaş ve üzerinde ilk isteğe bağlı düşük yaptırmıştı (Tablo 9).

Tablo 9: İsteğe Bağlı Olarak Yapılan İlk Düşükte Hasta Yaşına Göre Katılımcıların Dağılımı

İsteğe Bağlı Olarak Yaptırılan İlk Düşükte Hasta Yaşı	Hasta Sayısı	Tüm Hastalara Göre % Dağılımı	İsteğe bağlı olarak Düşük Yaptırmış Olanlara Göre % Dağılımı
18 yaş ve Öncesi	10	0.8	2.4
19 -25 Yaş Arası	174	11.3	41.6
26 -35 Yaş Arası	210	13.8	50.2
35 Yaş ve Sonrası	24	1.7	5.8
Toplam	418	27.1	100

Hasta grubu, öğrenim düzeyi açısından ilkökul ve öncesi ve ortaokul ve sonrası olmak üzere iki gruba ayrılarak, öğrenim düzeyinin isteğe bağlı düşük ve ilk isteğe bağlı abortusta hasta yaşı üzerindeki etkisi araştırıldı. Sonuçta öğrenim düzeyi arttıkça isteğe bağlı düşük oranının ve ilk isteğe bağlı düşükte hasta yaşının düştüğü görüldü (Tablo 10).

Tablo 10: İsteğe Bağlı Abortus Yaptıranlarda Öğrenim Düzeyinin İsteğe Bağlı Düşükte ve İlk İsteğe Bağlı Abortusta Hasta Yaşı Üzerindeki Etkisi

Öğrenim Düzeyi	Ortalama İsteğe Bağlı Düşük	İlk İsteğe Bağlı Düşükte Hasta Yaşı
İlkokul ve Öncesi	2.02	27.27
Ortaokul ve Sonrası	1.70	26.04
Anlamlılık, P Değeri	0.049, Anlamlı	0.034, Anlamlı

TARTIŞMA

Dünyada her bir dakikada 380 kadın gebe kalmakta, 190 kadın planlanmamış veya istenmeyen gebelikle karşı karşıya kalmakta, 110 kadında gebeliğe bağlı komplikasyon gelişmekte, 40 kadın sağlıksız koşullarda düşük yapmakta ve bu bir dakikada en az bir kadın ölmektedir (3). Fizyolojik bir süreç olan gebelikte, doğumda ve puerperal (loğusalık) dönemde her gün ortalama 1370 (yılda 500.000'den fazla) kadın hayatını kaybetmekte, bundan çok daha fazlasında fiziksel ve psikolojik problemler meydana gelmektedir (2). Gebeliğe bağlı anne ölümlerinin %99'u gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde görülmektedir.

Dünyada her gün 25 bin bebek ve 14 bin 1-4 yaş arası çocuk ölmektedir (4). Perinatal dönemde ölen bebek sayısı Dünya Sağlık Örgütü'nün (World Health Organization, WHO) istatistiklerine göre 7.2 milyondur.

Aşırı doğurganlık gelişmekte olan ülkelerin karşı karşıya olduğu önemli bir sorundur. Doğurganlığı düzenlemek, anne adayına güvenli bir gebelik ve loğusalık dönemi geçirtmek ve çocuğun sağlıklı bir şekilde doğmasını sağlamak ulusal sağlık sisteminin öncelikli hedeflerinden biri olmalıdır.

Yapılan çalışmalar, anne ve çocuğun hastalık ve ölüm riskinin, annenin çok erken yaşta (18 yaş ve altı), çok geç yaşta (35 yaş ve üstü), çok sayıda (4 ve üstünde) ve çok sık aralıkla (24 aydan kısa sürede) doğum yapmasıyla belirgin olarak arttığını göstermektedir (5).

Gebenin, yukarıda sayılan risk faktörlerinden en az birini taşıyor olması onu riskli gebelik grubuna sokmaktadır. TNSA (Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması)-98 verilerine göre bu risk faktörlerinden sadece birini taşıyan gebelerin oranı %30, en az ikisini taşıyanların oranıysa %11'dir (6). Sonuç olarak, ülkemizde tüm gebelerin %41'i riskli gebelik grubuna girmektedir.

Risk faktörlerinin varlığı anne kadar çocuğu da etkilemektedir. Bu faktörlerden sadece birini taşıyan gebenin çocuğunun ölme riski, herhangi bir risk faktörü taşımayan gebenin çocuğunun ölme riskinden %64 daha fazla olduğu TNSA-98'de belirtilmiştir (2). Buna karşın, gebe birden fazla risk faktörü taşıyorsa çocuğunun ölme riski taşımayan olanınkinin 2.9 katıdır (6). Yapılan çalışmalar, bu risk faktörlerini taşıyan gebelikler önlenebilseydi anne ve çocuk ölümlerinin %50 oranında azaltılabileceğini göstermektedir (5).

Yılda ortalama 1.3 milyon doğum olan ülkemizde gebelerin %63'ü doğum öncesi bakım almaktadır. Doğumu %76'sı sağlık personeli (doktor veya ebe) eşliğinde, %24'ü ise evde kendi olanaklarıyla yapmaktadır (1). Uzman ekip kontrolünde doğum yapma oranı Tunus'ta %90, Sudan'da %86, Güney Afrika'da %82 ve Libya'da %76'dır (7).

Doğurganlık oranı ülkemizde giderek düşmektedir. 1993 TNSA verilerine göre kadın başına 2.7 olan doğurganlık hızının, 1998 TNSA'da 2.61'e düştüğü görülmüştür (8). Doğurganlık ülkemizde bölgeden bölgeye ve öğrenim düzeyine göre belirgin olarak değişmektedir. Kırsal alanda 3.08 olan doğurganlık hızı kentte 2.39'a düşmektedir (8). Doğu illerinde doğurganlık hızı 4.19 iken batıdaki illerde 2.03'tür (8). Ortaokul ve üzerinde öğrenim düzeyi olanlarda doğurganlık hızının 1.61, eğitimi olmayanlardaysa 3.89 olduğu görülmektedir (8).

Çalışmamızda kadın başına düşen gebelik oranı 3.27, doğum oranı 2.47'dir. Üç ve altında sayıda gebe kalmış olanların oranı %65.6 (Tablo 1), doğum yapmış olanların oranı %82.6'dır (Tablo 2). Sonuçlarımız TNSA 1998 verileriyle uyusmaktadır.

TNSA 1998'e göre aile başına düşen ortalama yaşayan çocuk sayısı 1.80'dir (9). Çalışmamızdaysa bu sayı 2.28 olup hastaların %86.5'i üç ve altında sayıda çocuğa sahipti (Tablo 3).

TNSA verileri 15-49 yaş arası kadınlardan yapılan çalışmalardan elde edilmiştir. Yaptığımız bu çalışmada hasta grubunun yaşı 17 ile 76 arasında değişmekteydi ve hastaların %10.3'ü 50 yaş üzerindiydi. Bu durum, sonuçlar arasındaki farklılığın başlıca sebebi olarak düşünüldü.

1993 yılına kadar olan çalışmalarda ülkemizde bebek ölümleri arasında postneonatal dönem ölümlerine daha sık rastlanmaktaydı. Ancak bu tarihten sonra neonatal dönem ölümlerinin ilk sırayı aldığı görülmektedir (10). Yurdumuzda beş yaş ve altındaki çocukların ölüm sebeplerini başta prematürite, doğum sırasındaki komplikasyonlar ve konjenital anomaliler olmak üzere solunum, santral sinir sistemi ve gastrointestinal sistem enfeksiyonları oluşturmaktadır (11). Buna karşın gelişmiş ülkelerde prematürite, ani bebek ölümü ve konjenital anomaliler ön planda olup enfeksiyonlara bağlı ölümlere daha az rastlanmaktadır (12).

Ülkemizde perinatal dönemdeki ölüm hızı, çalışmalara göre değişmekte olup, binde 20-50 arasındadır (11). Çalışmamızda bu dönemdeki ölüm hızını bin canlı doğumda 41.29 olarak bulduk. Postneonatal dönemdeki ölüm hızı 1998 TNSA verilerine göre, çalışmadan önce 4 yıl içerisinde doğmuş olanlarda binde 16.9, 5-9 yıl içerisinde doğmuş olanlarda binde 23.9 ve 10-14 yıl içerisinde doğmuş olanlarda binde 32.2'dir (13). Bizim elde ettiğimiz sonuç bin canlı doğumda 37.37'dir. Ancak bu sonuç çalışmaya katılanların yapmış oldukları doğumların genelini yani son 40-50 yıllık süreci kapsamaktadır. Dolayısıyla sonucumuz geniş bir zaman diliminin sonucu olup, günümüzdeki eğilimi yansıtmamaktadır.

Dünya genelinde her yıl 40-50 milyon gebeliğin spontan ya da isteğe bağlı düşükle sonuçlandığı, bunların 20 milyonuna (günde 55 bin) yapılması gereken müdahalenin sağlıksız koşullarda gerçekleştiği tahmin edilmektedir (14). Sağlıksız koşullarda yapılan düşükler sonucunda her yıl 8 bin (günde 200'den fazla) kadın ölmektedir. Anne ölümlerinin %13'ünden sağlıksız koşullarda yapılan düşükler sorumludur. Bu tip düşüklerin %95'i gelişmekte olan veya az gelişmiş ülkelerde gerçekleşmektedir (14).

Bir çok ülkede isteğe bağlı düşüklerin uygun şartlarda yapılabilmesi için yasal düzenlemeler yapılmış ve bu müdahalenin yapılabilmesi belli haftalara kadar serbest bırakılmıştır. Buna rağmen dünya nüfusunun %25'i isteğe bağlı düşük yasalarının oldukça katı olduğu ülkelerde yaşamaktadır (2). Ülkemizde 1965 yılına kadar tamamen yasak olan isteğe bağlı abortus, 1965 yılında ancak tıbbi endikasyonların varlığında serbest bırakılmıştır. 1983 yılındaysa 2827 sayılı Yeni Nüfus Planlama Yasası'nın kabulüyle, isteğe bağlı düşükler gebeliğin, son adet tarihine veya ultrasonografik ölçümlere göre onuncu haftasına kadar serbest bırakılmıştır.

Yurdumuzda isteğe bağlı düşükler 1965-1990 arasında giderek artmış, ancak bu tarihten itibaren düşmeye başlamıştır. 1990'da her 100 gebelik için 20.6 olan oran 1993'te

13.4'e düşmüştür (15). 1998 TNSA çalışmasında bu sonuç 14.5 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuç her 100 gebelik için 16.1'dir. Bu sonuç TNSA verileriyle benzeşmektedir. Ancak daha önce bahsettiğimiz gibi, TNSA'ya göre çalışmamız daha geniş yaş yelpazesinde yapılmış olup daha geniş bir zaman dilimini yansıtmaktadır. Dolayısıyla bu sonuçlar TNSA verileriyle uyussa da günümüzdeki eğilim hakkında fikir vermez.

İlk isteğe bağlı düşüğe hasta yaşı ortalama 27'yd. Hastaların %73'ü 19-35 yaş arasında ilk defa isteğe bağlı olarak gebeliklerine son verdirmişlerdi (Tablo 9).

Spontan düşük her yüz gebelik için çalışmamızda 8.29 olarak bulundu (Tablo 6). TNSA verilerine göre bu sonuç 1993'te 8, 1998'de 8.7'dir. Spontan düşük sebepleri değişmediğinden, bunun oranıyla ilgili kısa vadede değişiklik beklenemez. Dolayısıyla bu konuda elde edilen sonuçlar bizde olduğu gibi geneli yansıtmaktadır.

Çalışmaya katılan hastaların %21.1'i gebeliklerinden en az birini spontan düşükle kaybederken (Tablo 7), %27.1'i en az bir gebeliğini isteğe bağlı düşükle sona erdirmiştir (Tablo 8). Bu sonuçlar TNSA verileriyle uyusmaktadır. TNSA 1998'e göre hastaların %21.4'ü en az bir spontan düşük, %26.7'si en az bir isteğe bağlı düşük yaşamıştır (16).

Kadının doğurganlığı toplumdaki yeriyle ilgilidir. Kadın, statüsü arttıkça doğurganlığını kontrol edip sınırlandırabilmektedir. Araştırmalar öğrenim düzeyinin artmasının, ücretli bir işte çalışmanın ve kentte yaşıyor olmanın kadının doğurganlığını daha kolay kontrol etmesine yardımcı olduğunu göstermektedir.

Kadının ve toplumun aşırı doğurganlıkla ilgili problemlerini, yalnızca nüfus programlanması kapsamında aile planlaması hizmetleri sunarak çözemeyiz. Bunun için kadının eşit bir birey olarak toplumsal alandaki yerini almasını sağlamalı ve bunu yasal olarak güvence altına almalıyız.

KAYNAKLAR

- 1- Akın A, Uluslararası Kararlar Paralelinde Üreme Sağlığı Konusunda Türkiye'deki Uygulamalar, Sağlık ve Toplum 1998, 3-4:16-22
- 2- Özvarış ŞB, Akın A., Üreme Sağlığı, Sağlık ve Toplum 1998, 3-4:23-26
- 3- Akın A, Bayar N, Güvenli Annelik, Sağlık ve Toplum 1998, 3-4:33-36
- 4- Fathalla MF, Reproductive Health in World: Two Decades of Progress and Challenge Ahead. Khanna J, Van Look PFA, Griffin PD (eds), In: Reproductive Health: A Key to a Brighter Future Biennial Report 1990-1991 Special 20. Anniversary Issue, Geneve, World Health Organization, 1992, p:3-32
- 5- Özvarış ŞB, Aile Planlaması, Sağlık ve Toplum 1998, 3-4:49-54
- 6- Hancıoğlu A, Yüksek Riskli Doğurganlık Davranışı: Bebek ve Çocuk Ölümlülüğü, TNSA 1998, s: 102-104
- 7- Mihçioğur S, Akın A, Dünyada ve Türkiye'de Anne Ölümleri, Sağlık ve Toplum 1998, 3-4:37-44
- 8- Toros A, Günümüzdeki Doğurganlık Düzeyi: Doğurganlık, TNSA 1998, s: 35-39
- 9- Toros A, Canlı Doğan ve Yaşayan Çocuk Sayıları: Doğurganlık, TNSA 1998, s: 35-39
- 10- Gökçekoca FZU, Etiler NB, Çocukluk Döneminde Genetik Hastalıkların Epidemiyolojisi ve Kontrolü, Sağlık ve Toplum 1999, 3:19-26
- 11- Şen TA, Erbek N, Afyon İlinde 2000 Yılı Anne ve Çocuk Sağlığı Ölçütleri, Sağlık ve Toplum 2003, 1:63-67
- 12- Guyer B, Martin JA, Macdorman MF, Anderson RN, Strobino DM, Annual Summary of Vital Statistics 1996, Pediatrics 1997, 100(6):905-918
- 13- Hancıoğlu A., Bebek ve Çocuk Ölümlemlerindeki Düzey ve Eğilimler: Bebek ve Çocuk Ölümlülüğü, TNSA 1998, s: 98-99
- 14- Özaydın N, Akın A, İstenmeyen Gebelikler ve Düşüklerin Kadın Sağlığına Etkileri, Sağlık ve Toplum 1998, 3-4:55-60
- 15- Dervişoğlu AA, Ergör G, Düşük ve Ölü Doğum Hızları: Düşükler ve Ölü Doğumlar, TNSA 1993, s:56

DOĞUM İZLEMİNDE PARTOGRAF KULLANIMININ YERİ ÖNEMİ

Using Partograph is Important the Management of Labour

Emre YANIKKEREM

Celal Bayar Üniversitesi Manisa Sağlık Yüksekokulu

ÖZET

Partograf doğumun izlenmesinde etkili bir araç olup, obstetrik girişime ihtiyaç duyan kadınları belirlemede kullanılan bir araçtır. Partograf kullanılması doğumun tek bir kağıt üzerinde izlenmesini ve travay sırasında ortaya çıkan patolojilerin zamanında fark edilerek çözülmesini sağlayarak hem perinatal mortalite ve morbidite oranlarını düşürmekte hem de doğumun normal süresini tahmin edebilme olanağı vermektedir.

Anahtar sözcükler: partograf, distosi, doğum.

ABSTRACT

The partograph has been shown to be an efficacious tool for monitoring labor and identifying women in need of an obstetric intervention. Use of partograph permits early recognition and appropriate management of abnormal labour and permits to establish the limits of normal labour. These can reduce perinatal mortality and morbidity, and also estimate the time of labour.

Key words: partograph, distocia, labour.

GİRİŞ

Dünyada yaklaşık bir milyon kadın her yıl gebelik komplikasyonları nedeni ile yaşamını yitirmektedir. Postpartum kanama ve sepsis en önemli anne ölüm nedenidir. Güç doğum ve uterus rüptürü de tüm anne ölümleri arasında %70'den daha fazla bir oranı kapsamaktadır(1). Doğum eyleminin aktif fazda uzamasının %45 nedeni baş pelvis uyumsuzluğudur(2). Baş pelvis uyumsuzluğu da, güç doğuma, annenin sıvı kaybına, uterus rüptürüne ve vesiko-vaginal fistüllere yol açabilmektedir(1,2,3). Doğum eyleminde anormal gelişmelerin erken tanınması postpartum kanamaları, sepsisi, uzamış doğum eylemini, uterus rüptürü ve bu durumun getireceği komplikasyonları önemli ölçüde azaltacaktır(1).

Modern obstetrikde çocuğun canlı doğmasını ve gelecekte zekaca gelişme potansiyelinin bozulmamasını sağlayacak her türlü girişimin yapılması temel kuraldır. Perinatal mortalite ve morbidite ile anne sağlığı anormal travaydan direkt olarak etkilenir(4). Anormal travay insidansı yaklaşık %11 civarındadır(5). Erken tanı ve zamanında müdahale gebelikte ve doğumda en iyi sonucu sağlamakta çok önemlidir. Bu nedenle doğumun gidişinde etki eden faktörleri değerlendirebilmek amacıyla, ilerleyen travaydaki değişiklikleri anlatabilecek basit bir yöntem aranmıştır. Doğumun gidişi, uterus kontraksiyonlarının şiddeti, süresi, sıklığı, fetusun gelen kısmının inişi ve servikal dilatasyon ile izlenir. Bunların arasında travayın ilerleyişini göstermesi açısından en önemlileri, fetusun gelen kısmının seviyesi ve servikal dilatasyondur. Bu iki değer bir grafik kağıdı üzerinde zamana göre kaydedilmesi doğumu izlemede değerli bir yöntemdir(6).

Partograf, diğer bir deyişle, doğumu izlemede ve kadının ihtiyacı olan obstetrik girişimi belirlemede kullanılan etkili bir araçtır(7).

Partografin gelişimi

Bu konuda öncü araştırma Friedman tarafından yapılmış ve doğumun servikal zaman eğrisinin bir sigmoid "s" şekli gösterdiği kanıtlanmıştır. Geliştirilen bu doğum grafikleri ilk defa Kuzey Amerika hastanelerinde kullanılmıştır(6). 1954 yılında Friedman Amerika Birleşik Devletleri'nde geniş bir kadın grubu üzerinde normal servikal dilatasyon şeklini incelemiştir. Buna göre doğum eylemini ikiye ayırmış, erken(latent) dönemin 8-10 saat sürdüğünü ve serviksin 3 cm kadar dilatasyona ulaştığını bulmuştur(1).

1969 yılında Hendriks serviks dilatasyonundaki değişimleri primipar ve multiparlarda incelenmiş, daha sonra Philpott, uzamış doğum eyleminin önlenmesi için, normalden sapma durumlarının belirlenmesine yönelik çalışmalar yapmıştır(1).

Daha sonra Ledger grafikte doğum takibinin, anormal doğumun erken tanısındaki önemini açıklamıştır(8). Bu yöntemi 1972 yılında Witting ile birlikte kullanmışlardır(9). Doğumun ilerleyişine ait tüm ayrıntılar anne ve fetusun durumunu gösteren basit bir partograf ilk defa Philpott tarafından kaydedilmiştir(10). 1986 yılında Chen ve Chu, normal travay içindeki primigravid kadınların doğumlarını partografla takip etmişler ve partografin doğumdaki önemini görmüşlerdir(11).

Partografla ilgili yapılan çalışmalar

Nijerya'da yapılan bir çalışmada doktorların %95'i, ebelerin %83.6'sı partografi duymuşlardır. Partografi duyan doktorların %92.5'i, ebelerin %95'i partografin yararlı olduğuna inanmakta, doktorların %57'si, ebelerin %25'i partografi doğru olarak tanımlamışlardır. Doktorların %25'i, ebelerin %24.1'i rutin uygulamada partografi kullanmaktadır. Ebelerin partografi rutinde kullanılmamasının nedeni, %24'ünün yeterli bilgiye sahip olmamasıdır. Doktorların %29'u, ebelerin %46.4'ü partografin uzamış doğumu engellediğine inanmaktadır(12).

Bir çok ülkede partograf kullanımı desteklenmektedir, fakat partograf kullanımının obstetrik girişimleri arttırdığına yönelik bazı yaklaşımlarda bulunmaktadır(13,14). Yapılan bir araştırmada, partograf kullanımının sezeryan oranını arttırmadığı bulunmuştur(15).

Asya'da yapılan bir araştırmada, partograf kullanılmadan ve kullanıldıktan sonra fetal ve maternal sonuçlar karşılaştırılmış, sezeryan oranı %29.7(%21.6 acil, %7.6'sı isteğe bağlı) iken partograf kullanımı ile sezeryan oranı multigravidaalarda %27.1'den %19.3'e düşerken, primigravidaalarda (%38.5-%38.7) arasında kalmış, sezeryan oranını etkilememiştir. Bu araştırmada fetal sonuçlar incelenmiş, partograf kullanımı ile intrapartum ölümlerin azaldığı ve Apgar skorunun 1 dakikada 7 nin altında olması gibi durumları istatistiksel olarak azalttığı bulunmuştur(16).

WHO partograf kullanımı ile makat doğumun yönetimi arasındaki ilişki konulu yapılan bir çalışmada, partograf kullanımının uzamış doğumu (özellikle multigravidaalarda) ve sezeryan oranını azalttığını bulmuştur(16).

Ghana'da yapılan bir çalışmada, partograf kullanımı ile uterus rüptürü vakalarının yaklaşık yarısının azaldığı saptanmıştır(17).

Partografin yararları

Doğum olayının grafikte gösterilmesi, geçmişte doğuma ait bilgilerle uzun uzun yazılmış olduğu sayfalar arasında kaybolan doğum anormalliklerinin kolayca saptanmasını sağlar. Böylece bütün doğum olayının tek bir sayfa üzerinde sergilenmesini sağlayarak, gözlemciye doğum takibinde büyük kolaylık getirir. Partografin zamandan kazanç sağlaması, uygulaması için hiçbir pahalı araca gerek duyulmaması, doğumhanenin rutin işlerini engellememesi, kullanımının kolay ve basit olması gibi avantajları vardır(6).

1970'li yıllardan beri kullanılan doğum eylemindeki gelişmelerin kayıt edildiği bir grafik olan Partograf erken uyarı sistemi olarak hizmet eder ve doğuma sevk etme, doğumu sonlandırma yada doğumu sürdürmede önemli bir karar mekanizmasını oluşturur. Aynı zamanda doğum eylemi sürecinde anne ve fetusun tüm gözlemlerinde kalite ve düzenliliği artırır, problemlerin erken tanınmasını ve normalden sapma durumlarının belirlenmesini sağlar. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde, ucuz, etkili ve uygulama kolaylığı olan bir araç olarak kullanılmaktadır(1).

Partograf kullanılması hem perinatal mortalite ve morbidite oranlarını düşürmekte hem de doğumun normal süresini tahmin edebilme olanağı da vermektedir(6). Partografin kullanılması ile 24 saatten uzun süren doğumlar, perinatal mortalite ve sezeryan hızının düştüğü pek çok çalışmada gösterilmiştir(1,6).

Yeterli eğitim görmüş ebe ve hemşireler partografı kolaylıkla kullanabilirler. Hastanelerde doğum izlemi kayıtlarının standardize edilmesinde, doğumu farklı zamanlarda izleyen sağlık personelleri arasında iletişimi kolaylaştırması ve zamanında uygun müdahale kararlarının alınmasına yardımcı olabilir(6).

Partografı uygulayacak personelin ise, normal doğum eylemini gözleyecek ve yönetecek yeterli bir tıp eğitimi almış olması, doğum sırasında vaginal muayene yapabilmesi ve servikal dilatasyonun çapına doğru karar verebilmesi, zamanın akışına göre servikal dilatasyonu grafiğe doğru bir biçimde işleyebilmesi gerekir. Partografin kullanımının eğitim programlarına eklenmesi ve bu konuda personelin cesaretlendirilmesi bu nedenle önemlidir(1).

WHO'nün Partograf modeli çalışmalardan yararlanılarak hazırlanmış ve şu ilkelere dayanmaktadır.

- 1.Doğumda aktif dönem 3 cm lik bir servikal açılma ile başlar.
- 2.Doğumda latent dönem 8 saatten uzun sürmemelidir.
- 3.Aktif doğum sırasında, servikal açılma saatte 1 cm'den daha yavaş olmamalıdır.
- 4.Vaginal muayeneler 4 saatte bir yapılmalıdır.
- 5.Yavaşlatılan bir doğum ve girişim sırasında 4 saatlik bir gecikme zamanı anneyi ve fetusu etkilemez ancak gereksiz girişimi önler.
- 6.Ebe ve hemşireler doğum sırasında, uyarı ve girişim çizgilerini çizmede güçlük çekebilir. Partografı ayırıcı çizgileri çizmekte fayda vardır(1).

PARTOGRAFA İŞLENEN (KAYIT EDİLEN) GÖZLEMLER 3 bölümden oluşur:

- 1.Fetusa ait kayıtlar
 - a) Fetusun kalp atım hızı
 - b) Amniyon sıvısının gözlenmesi(rengi ve miktarı)
 - c) Fetusun baş geliş biçimi.
- 2.Doğum eyleminin gelişimine (ilerleyişine) ait kayıtlar
 - a) Servikal açıklık
 - b) Pelvis boyunca fetus başının inişi (doğum kanalına girişi):
Başın karın bölgesinden palpe edilmesi (parmak hesabı ile)
 - C) Uterus aktivitesinin (kontraksiyonların) niteliği, 10 dakikalık sürede sıklık ve süre
- 3.Anneye ait kayıtlar
 1. Annenin vital semptomları (ateş, nabız, tansiyon)
 2. Düzenli idrar kontrolü, idrarda protein ve asidoz
 3. Verilen ilaçlar ve damar içi sıvılar
 4. Oksitosin uygulaması(1,15).

FETUSAAİT BULGULAR

Fetal kalp atım hızı: Çocuğun sağlık durumunun bir göstergesidir. Fetal kalp hızının en uygun dinleme zamanı uterus kontraksiyonlarından hemen sonradır. Partografda fetal kalp atım hızı için alt ve üst değer olan 120/dak ve 160/dak koyu çizgilerle belirtilmiştir. Normal olmayan değerler fetus için tehlikeyi gösterir.

Amnion sıvısı: fetusun içinde bulunduğu ortamı yansıtır. Membran kapalı ise K, açılmış berrak ise B, mekonyumlu ise M, yada açılmış zarlara karşın sıvı yoksa Y yazılarak belirtilmelidir. Membranlar açıldığı halde 12 saat geçmişse, doğumun yakında olması beklenmiyorsa anne ve bebek enfeksiyona karşı korunmalıdır.

Fetus kafa kemiklerinin üst üste binmesi: Pelvis ile fetus başı arasında uygunsuzluk olduğunu gösterir. Hiç üst üste binme yoksa 0, kemikler yalnızca birbirine değiyorsa +, üst üste ise ++, fazlaca üst üste gelmişlerse+++ olarak belirtilir. Fetusun başı henüz yukarıda iken kafa kemiklerinin üst üste binmiş olduğunun hissedilmesi önemli bir baş pelvis uygunsuzluğu göstergesidir(18).

DOĞUMEYLEMİNE AİT KAYITLAR

1.Servikal açılma

Bu bölümde zamana göre servikal dilatasyon işlenir. Bu bölüm latent ve aktif dönemi içerir. Erken-latent dönem, doğumun başlamasından serviksın 3 cm açılmasına kadar geçen dönemdir. Eğer bu dönem 8 saatten uzun sürerse, doğum problemlidir. Eğer doğum periferde ise hastaneye sevk edilmelidir. Aktif dönem, servikal açıklık 3 cm'e ulaştığında doğum aktif döneme girer. Primigravidalarda aktif dönemde %90 oranında serviks saatte 1 cm yada daha fazla açılır.

Partografin ortasında bir grafik vardır. Grafiğin sol dikey yanında 0 dan 10 a kadar işaretlenmiş kareler görülmektedir(Şekil 1). Her kare 1 cm serviks dilatasyonunu gösterir. Zamanı gösteren çizgide ise 1 saat aralıklarla 24 saat belirtilmiştir. İlk bulgu grafik üzerinde 0 zaman hizasında serviksın açıklığını gösteren değere işaretlenir. Daha sonra 4 saatte bir değerlendirme kaydedilir. Özellikle multiparlarda doğuma yakın dönemde serviksın daha sık izlenmesi gerekir. İlk serviks açıklığı 3 cm yada daha fazla ise kayıtlar aktif fazdan başlatılmalıdır. İlk muayenede latent fazda olan, ancak 8 saatten önce aktif faza geçen vakaların bulguları grafik üzerinde kırık bir çizgiyle uyarı çizgisine getirilir.

Partografa, birim zamana göre serviks açıklığının 3 cm'den 10 cm ye ulaşmaya kadar olan açılma hızı “**uyarı çizgisi**” olarak gösterilmiştir. Eğer servikal dilatasyon uyarı çizgisinin sağına kayıyorsa, doğumda yavaşlama vardır ve

gecikme endikasyonu olarak vardır. Olgu sevk edilmeli yada daha sık izlenmelidir. Partograf üzerinde uyarı çizgisinin 4 saat sağına **müdahale(girişim çizgisi)** vardır. Eğer servikal dilatasyon bu çizgiyi bu hattı keserse yada sağına geçerse doğum eyleminde bir gecikme vardır, uygun girişim düşünülmelidir(1, 18).

2. Fetal başın inişi

Normal seyreden bir doğum eyleminde başın inişi servikal dilatasyon ile birlikte olur. Ancak serviks 7 cm olana kadar baş inmeyebilir. Başın karından değerlendirilmesinin vaginal muayene göre daha güvenilir olduğu belirlenmiştir. Pelvise girmemiş baş pubis üzerinde yaklaşık beş parmak kalınlığındadır. Baş indikçe karından parmakla ölçülen düzeyde azalır. Baş 2 parmak düzeyinde yada daha derindeyse angajmanın olduğu kabul edilir.

Başın inişi partograf üzerinde serviks açıklığını gösteren ölçütler kullanılarak(0 dan 5 e kadar) işlenir. Pelvise hiç girmemiş baş 5/5, tam girmişse 0/5 olarak gösterilir. Başın inişini gösteren değerler “0” olarak gösterilir.

3. Uterus kontraksiyonları

Uterus kontraksiyonları eylem ilerledikçe artar ve süresi uzar. Doğum eyleminde latent fazda saatte bir, aktif fazda yarım saatte bir izlenmelidir.

Partografda zaman çizgisinin alt tarafındaki kareli bölüm kontraksiyon kaydı içindir. 10 dakikada hissedilen kontraksiyon sayısı için 1 ile 5 arasında değerler vardır. Değerlendirme yapılan 10 dakikalık sürede gözlenen kontraksiyon sayısı partografda karelere işaretlenir. Her bir kasılmanın süresi 20 saniyeden kısa ise kareler noktalarla, 20-40 saniye arasında ise çizgilerle, 40 saniyeden uzun sürüyorsa siyah renkle koyu işaretlenir.

ANNEYE İLİŞKİN BULGULAR

Annenin nabızı her yarım saatte bir, ısı her 4 saatte bir ölçülmelidir. Kan basıncı 2-3 saatte bir, özellik gösteren durumlarda daha sık ölçülmelidir. Annenin idrar yapması öğütlenir. İdrar miktarı yaklaşık olarak ölçülebilir ve kaydedilir. Hastanede herhangi bir ilaç yada damar içi sıvı verilmişse verilmiş zamanı kaydedilir(1,18).

Name	Gravida	Para	Hospital number
Date of admission	Time of admission	Ruptured membranes	hours
Fetal heart rate Amniotic fluid Moulding Cervix (cm) [Plot X] Descent of head [Plot O] Hours Time			
Contractions per 10 mins Oxytocin U/L drops/min Drugs given and IV fluids Pulse ● and ▲ BP ▼ Temp °C Urine { protein acetone volume			

Partograf Örneği (Who, 1988)

KAYNAKLAR

- 1- Bayık A. Partograph(doğum eylem grafiği), Uzunlaşmış doğum eyleminin önlenmesinde bir araç, Halk Sağlığı Hemşireliği Ders notları, EÜHYO, Bornova, İzmir, 1998. 292-301.
- 2- Koyuncu FM, Laçın S. Uterin kontraksiyonlara bağlı distosiler, Obstetrik Maternal-Fetal Tıp&Perinotoloji, 2001. 1235-1242.
- 3- Taşkın L. Doğum ve Kadın sağlığı hemşireliği, genişletilmiş III. Baskı, Ankara 1998.
- 4- Friedman EA, Sachleben WR. Station of the fetal presenting part. IV. Arrest of descent in nulliparas. Obstet Gynecol 1976; 47:129.
- 5- Philpott RH, Castile WM. Cervicographs in the management of labour in primigravidae. II. The action line and treatment of abnormal labour. J Obstet Gynecol 1969; 34:1974.
- 6- Coşkun B, Ünal O. Türk kadınının doğum travayı eğrisi(partogram) ve Friedman partogramı ile karşılaştırılması, Aile Hekimliği Dergisi 1997; 11(1):16-20.
- 7- WHO, World Health Organization partograph in management of labour. Lancet 1994; 343:1399-1404.
- 8- Ledger WJ. Monitoring labour by graphs. Obstet Gynecol 1969; 34:1974.
- 9- Ledger WJ, Whitting WC. The use a cervical dilatation graph in the management of primigravid labour. J Obstet Gynecol Br Commonw 1972; 79:710.
- 10-Philpott RH. Graphic records in labour. Br Med J 1972; 4: 163.
- 11-Chen HF, Chu KK. Double-lined nomograf of cervical dilatation in Chinese primigravidae. Acta Obstet Gynecol Second 1986; 65(6): 573.
- 12-Umezulike AC, Onah HE, Okaro JM, Use of the partograph among medical personel in Enugu, Nigeria, International Journal of Gynecology&Obstetrics.1999; 65:203-205.
- 13-Walraven GE. WHO partograph. Lancet 1994; 344-617
- 14-Lavender T, Malcomson L. Is the partogram a help or hindrance? An exploratory study of midwives' views. Pract Midwife 1999;2:23-27.
- 15-Bosse G, Massawe S, John A, The partograph in daily practice:it's quality that matters, International Journal of Gynecology&Obstetrics. 2002; 77:243-244.
- 16-Lennox CE, Kwast BE, Farley TMM, Breech labor on the WHO partograph, International Journal of Gynecology&Obstetrics. 1998; 62:117-127.
- 17-Seffah JD. Ruptured uterus and the partograph. International Journal of Gynecology&Obstetrics. 2003; 80:169-170.
- 18-Ana Çocuk Sağlığında Temel Bilgiler. 2. Baskı, Unicef, Aralık 1992.