KADIN DOĞUM DERGİSİ - TERMİNAL 2002

kadın doğum dergisi

THE TURKISH JOURNAL OF OBSTETRICS and GYNECOLOGY

CİLT : **2** SAYI : **2** YIL: **2003**
VOLUME:2 NUMBER:2 YEAR:2003

EDİTÖR

Doç.Dr.Ferit SARAÇOĞLU
editor@kadindogumdergisi.com

EDİTÖRLER KURULU

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

ISSN: 1304-1002

PERİNATOLOJİ VE ENDOKRİNOLOJİ DERNEĞİNİN YAYIN ORGANIDIR

Sahibi : Terminal Medikal Sistemler AŞ adına Sıtkı Saraçoğlu
Yayın Sekreteri : Dr. Nafiye Yılmaz
Adres : Mithatpaşa Caddesi No 49/8 Yenişehir 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 2003 yılı için 50.000.000 TL (35 US $) dır.
Bir sayı 16.500.000 TL dir (10 US $).
Abonman Şartları : Abone olmak için abone ücreti
Garanti Bankası Kızılay Şubesi ,TL. Hesap No: 6688495 - 682043
USD Hesap No: 9095704 - 682043
hesabına yatırıp havale makbuzu yada fotokopisini fakslayınız
yada posta ile gönderiniz.

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

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

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

İÇİNDEKİLER

Viabilite Altı Gebeliklerin Sonlandırılması ve Etik..... 91
Dr. İsmail Dölen, Dr. Özlem Özdeğirmenci
Preeklampsinin Etyolojisinde Serum Lupus Antikoagulan, Antikardiyolipin Antikor, Antinükleer Antikor ve Anti-dsDNA Düzeylerinin Önemi..... 93
Dr. Narin Türkmen, Dr. Nedim Çiçek, Dr. Kazım Gezginç, Dr. H. Görkemli, Dr. Cemalettin Akyürek
İkinci ve Üçüncü Trimester Gebelerde Pap-Smear İncelemesi..... 99
Dr. Başak Baksu, Dr. Ahmet Varolan, Dr. Tevfik Yoldemir, Dr. Ali Yazgan, Dr. Atıf Akyol, Dr. İnci Davas
Konjenital Anomalilerin Prenatal Tanısında Ultrasonografinin Yeri.....102
Dr. Ali Pur, Dr. Ahmet Varolan, Dr. Başak Baksu, Dr.İnci Davas,Dr. Atıf Akyol,Dr. Ali Yazgan
Tekrarlayan Ektopik Gebelik Olgularında Cerrahi: İki olgu Sunumu.....106
Dr. Sinan Karadeniz, Dr. Metin Altay, Dr. Aylin Çil, Dr. Leyla Çakır, Dr. Ayşe Solaroğlu, Dr. Ali Haberal
Galen Ven Anevrizmasının Prenatal Tanısı: Olgu Sunumu.....110
Dr. İzzet Yücesoy, Dr. Jale Dal, Dr. Nuri Hüseyinoğlu, Dr. Sebiha Özkan, Dr. Aydın Çorakçı, Dr. Semih Özeren
İkiz Gebeliklerde Düşük Apgarlı Bebek Doğumunu Etkileyen Risk Faktörlerinin Analizi.....112
Dr. Eray Çalışkan, Dr. Leyla Çakır, Dr. Özlem Özdeğirmenci, Dr. Dilek Şahin, Dr. Deniz Hızlı, Dr. Berna Dilbaz ve Ark.
Derin Ven Trombozu Olan 35 Haftalık Gebede Faktör V Leiden ve Metilentetrahidrofolat Redüktaz C677T Mutasyonlarının Saptanması: Olgu Sunumu.....117
Dr. Belgin Eroğlu Kesim, Dr. Başak Baksu, Dr. Bilgen Dölek, Dr. Sultan Çınar, Dr. İnci Davas, Dr. Atıf Akyol
Matrix Metalloproteinazlar'ın Preterm Eylemdeki Rolleri.....120
Dr. Ulun Uluğ, Dr. Mustafa Bahçeci
Tedavisi Pahalı, Zor ve Başarı Oranı Düşük Bir Hastalık: Madde Bağımlılığı ve Gebeye / Fetüse Etkileri.....125
Dr. Gülten Karadeniz, Hem. Aynur Çetinkaya, Hem. İlknur Şengül
Kadınlarda Hijyen Uygulamaları.....131
Dr. Nafiye Yılmaz, Dr. Ferit Saraçoğlu, Hem. Pakize Eğilmez
Vazektomi, Tüp Ligasyonu ve Yasal Tahliye için Başvuran Çiftlerde Eğitim Durumu ve Yöntem Bilgileri.....134
Dr. Berna Dilbaz, Dr. Özlem Özdeğirmenci, Dr. Eray Çalışkan, Dr. Serdar Dilbaz, Dr. Ali Haberal,
Endometriumda Küçük Hücreli Karsinoma: Olgu Sunumu.....137
Dr. Ferit Saraçoğlu, Dr. Murat Kalemli, Dr. Cemal Atalay, Dr. Fikret Tanzer
Kanser Tedavisinde Aşı.....139
Dr. Mehmet Harma, Dr. Müge Harma
Seröz Over Tümörlerinde nm23 Ekspresyonu ve p53 Mutasyonu.....143
Dr. Deniz Arık, Dr. Selda Seçkin, Dr. Özge Han
Postmenapozal Kadınlarda Farklı Hormon Replasman Tedavilerinin Mamografik Yoğunluk Üzerine Etkileri.....146
Dr.Meltem Tekelioğlu, Dr. Alparslan Baksu, Dr. Can Çalışkan, Dr. Medine Toprak, Dr. Sibel Özsoy, Dr. Nimet Göker
Jinekolojik Kanserli Hastanın Menapozuna Yaklaşım.....150
Dr. Yüksel Onaran, Dr. Gülay Kurtay
Ardaşık ve Kesintisiz Hormon Replasman Tedavisinin Serum Lipid Profili Üzerine Etkilerinin İncelenmesi.....153
Dr. Ferit Akkurt, Dr. Ahmet Varolan, Dr. Başak Baksu, Dr İnci Davas, Dr. Atıf Akyol, Dr. Ali Yazgan
Hiperreaksiyo Luteinalis: Olgu Sunumu.....157
Dr. Yüksel Arıkan, Dr. Bülent Berker, Dr. Mete Güngör, Dr. Cihat Ünlü

HAKEM HEYETİ LİSTESİ

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

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 taktimleri 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 Mikrosoft Word formatında 12 punto , çift satır aralıklarıyla , ariel tarzında , sol yanından 3 cm sağ yanından 2 cm boşluk bırakılarak yazılmış olacaktır. Her sayfa numaralanmalıdır.

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

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

4- Bütün yazılarda aşağıdaki sıra gözetilmelidir.

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

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

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

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

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

Çok yazarlı kitaplardan alınan bölüm için;
Önderoğlu L. Fetal İnvaziv Girişimler. Saraçoğlu F (editör), Fetal Tanı ve Tedavi, Güneş Yayınevi, Ankara 1988, 359-76.

5- Dergide yayınlanmak üzere gönderilen yazıların daha önce başka yerde yayınlanmamış veya yayınlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekir. Bu durum yazarların imzası ile bir yazı şeklinde belirtilmelidir . Daha önce kongrede tebliğ ve özeti yayınlanmış çalışmalar , bu husus 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 sayfayı , vaka takdimleri ise 5 sayfayı geçmemelidir.

7- Tablo , çizelge ve resimlerin alt yazı ve (veya) başlıkları metinden ayrı bir kağıda yazılarak hazırlanmalıdır. Çizelge ve şekiller de 3 kopya olarak gönderilmeli ve aynı zamanda diskette de yer almalıdır. Siyah beyaz fotograflar 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 taktirde 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 aşagıdaki 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 olaraksa 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 ^{0}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 assesed.
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, 5existence 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 ^{0}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 , Yenişehir Ankara 06420
Tel : (312) 435 4594 , Fax: (312) 435 0357
e-mail: editor @kadindogumdergisi.com

Lütfen yazılarınızla birlikte aşağıdaki formu da doldurup yollayınız.

KADIN DOĞUM DERGİSİ

Tarih :

Kayıt No :

Makale Başlığı :

Sayın Editör

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

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

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

.....
İmza

Yazışma Yazarı :

Adresi :

Tel:
Faks:
e-mail:

EDİTÖRÜN KÖŞESİ

Sular Duruldu, O Halde Rüzgara Uyanlar Yine Yön Değiştirebilirler.

Eski bir söz olan "sular bulanmadan durulmaz" ın doğruluğunu mesleğimizde de bir kez daha görebiliriz. Hormon Replasman Tedavisininin ateşli savunucularıyken WHI çalışmasının yayınlanmasından sonra pek çok meslektaşımızın nasıl etkilendiğini ve karşı saflara geçtiğini düşününce bilimsel temellerimizin nasıl zayıf olduğunu , rüzgarın yönüne göre nasıl yön değiştirebildiğimizi , genç meslektaşlarımıza ve yetiştirdiğimiz asistanlara nasıl kötü örnek olduğumuzu da görüyor ve üzülüyoruz. Aslında benzeri olayların tüm dünyada yaşandığını da itraf etmek lazım. Ancak son dönemde batı literatüründe WHI ya karşı yazılarında gittikçe arttığını, daha önceki bilimsel çalışmaların tümünün birdenbire reddedilmesinin yanlışlığını görmekteyiz (Bak. Creasman WT ve ark. AM J Obstet Gynecol 2003 , 189:621-626)

WHI çalışmasının başlığı "sağlıklı postmenapozal kadınlarda HRT nin etkisi " isede çalışma yakından incelendiğinde HRT grubundaki kadınların % 36 sının hipertansif , % 49 unun sigara içen yada içmiş , % 34 ününse obes (BMI>30 kg/m2) olduğunu görmekteyiz . Çalışmada randomize edilen kadınların 1200 tanesinde MI da dahil olmak üzere önceden anjina , geçirilmiş bypass ameliyatı , venöz tromboz, pulmoner emboli gibi kardiyovasküler hastalığı yada inme mevcuttur. Bu nedenle WHI çalışmasının primer yada sekonder önleyiciliği göstermesi mümkün değildir. Olsa olsa HRT nin bu hastalıkların tedavisindeki rolünü gösterebilir.

Amerika Birleşik Devletlerinde ortalama menapoz yaşı 51 dir, ancak WHI çalışmasında 50-54 yaş grubu sadece vakaların % 10 unu, 50-59 yaş grubuysa % 30 unu oluşturmaktadır. Sürpriz olaraksa vakaların % 25 inin 70-79 yaş grubunda olduğunu görmekteyiz. Vakaların ortalama yaşı 63.3 tür. Yani ortalama menapoz yaşından 12 yıl sonra HRT ye başlanmıştır. Vakaların sadece % 10 u uygun yaş grubunda (50-54) olduğuna göre % 90 ı çalışma için uygun olmayan hastalardır.

Hastaların takibinde sadece meme muayeneleri ve aralıklı kardiyovasküler muayene yapılmıştır. Genel fizik muayene , Amerikan Tabipler Birliğinin önerdiği şekilde kolonoskopik muayeneler , gaitada gizli kan tetkikleri yada kemik mineral dansitesi (KMD) takipleri yapılmamıştır. KMD sadece klinik olarak saptanan kırık vakalarında bakılmıştır. Halbuki vertebral kırıkların % 40 ının klinik olarak belli olduğunu , % 60 ınınsa belirlenemediği bilinmektedir. Yani vertebral kırıklar izlenmemiştir. Daha önce kardiyovasküler sorunları olan hastalar çalışmaya alınırken daha önce kırığı olan kadınlar çalışma dışında tutulmuştur.

Çalışmada Estrojen+progesteron (E+P) grubunun % 48 i , plasebo grubununsa % 38 i ilacı çalışma tamamlanmadan önce bırakmıştır. Çalışmada tedaviyi erken bırakma ilk yıl için % 6 daha sonraki yıllar içinse % 3 olarak planlanmıştır. Yani Tedaviyi bırakma oranı % 100 daha fazla olmuştur. Bunun çalışmanın gücünü ve projeksiyonlarını nasıl etkilediği belli değildir.

WHI çalışmasında trigliserid seviyesi >1000 mg/dl olduğunda vaka çalışma dışı bırakılmıştır. Ama çalışmada vakaların sadece % 8.6 sında kan lipidleri ölçülmüştür. MI , inme , kırık , major cerrahi veya 1 haftanın üzerinde immobilizasyon durumunda ilaca geçici olarak ara verilmiştir. Ancak kaç kişinin ve ne süreyle ilaca ara verdiği belli değildir.

Çalışma çifte kör olarak planlanmışsada HRT kolunun sadece % 40.5 u kör dür. Geri kalanların doktorları hastalarının HRT aldığını bilmektedir. Plasebo grubununsa sadece % 5.4 ü kördür. Bunlar tedavi sürelerini ve sonuçlarını nasıl etkilemiştir bilinmemektedir.

Datalar çalışmaya katılan merkezlerden ayrı ayrı bildirilmiştir. Ama merkezler arasında kanser tanılarında % 2-4 , Myokard Infarktüsü ve Derin Ven Trombozu tanılarında % 16 , ölüm nedenleri hakkında % 18 oranında anlaşmazlık bulunmaktadır.

WHI çalışmasında HERS çalışmasından % 20 daha az yan etki görülmüştür. Çalışmada tüm kardiyovasküler hastalıklar plasebo grubundan % 29 daha fazladır (plaseboda 30/10 000, HRT de 37/10 000 , CI 1.02-1.63). Ama çalışmadan daha önce MI geçiren yada bypass ameliyatı geçiren kadın çıkartıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak önemli bir fark kalmamaktadır. Yine koroner arter hastalığına bağlı ölümler arasındaki farkta ortadan kalkmaktadır. Kardiyovasküler cerrahi gerektiren hasta sayısı da aynı olmaktadır.

WHI da inme E+P grubunda plasebodan istatistiksel olarak daha fazladır. Yine önceden sorunlu olan hastalar çalışma dışı bırakıldıklarında iki grup arasında istatistiksel olarak öneme sahip bir fark kalmamaktadır. Hem kardiyovasküler hastalıklar hemde inme grubunda 50-54 yaş grubundaki hastalar hakkında herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

Venöz tromboembolizm sadece E+P ve plasebo grupları arasında düzeltme yapılarak farklı bulunmuştur. Çalışmada DVT sadece klinik bulgulara bakılarak konulmuştur. Bu son derece güvenilmez bir durumdur. Yine kaç vakada DVT nun bacaklarda olduğu , kaçının fatal olduğu gibi bilgilerde mevcut değildir.

Kısa süre önce yayınlanan ABD Koruyucu Hekimlik Çalışma Grubu raporunda (Miller J ve ark. Postmenopausal estrogen replacement and risk for venous thromboembolism : a systematic review and meta analysis for the US Preventative Services Task Force. Ann Intern Med 2002, 136:680-90) VTE oranı estrojen kullanmayan kadınlarda 1.5/ 10 000 ken kullananlarda 3/ 10 000 bulunmuştur. Yani WHI da bildirilen oran yaklaşık 10 misli fazladır. Yine ABD Koruyucu Hekimlik Çlışma Grubunun diğer bir raporunda (Humphrey ve ark. Postmenopausal Hormone replacement therapy and primary prevention of cardiovascular disease . Ann Intern Med 2002, 137:273-84) HRT kullananlarda kardiyovasküler hastalıkların daha az ortaya çıktığı görülmektedir (RR=0.80 , 0.68-0.95) . Koroner hastalıklara bağlı ölüm içinde aynı olumlu etki saptanmış olup RR=0.62 (0.40-0.90) dır. Zaten HERS çalışmasında da HRT alan kadınlarda MI geliştiğinde ölüm oranının HRT almayanlardan daha düşük olduğu yayınlanmıştır.

WHI çalışmasının sonlandırılma nedeni meme kanseri oranındaki artıştır. Ancak datalar incelendiğinde RR=1.26 bulunmakla birlikte hem mevcut datalara göre hem de düzeltmeler yapıldıktan sonra HRT alanlarla almayanlar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamsız olduğu görülmektedir. Yine WHI da 4. Yıla kadar gruplar arasında meme Ca. sıklığı yönünden fark yokken artış 5. Yılda 2.6 kata ulaşmaktadır. Ancak 6. Yılda yine gruplar arasında fark yoktur. Bu nasıl açıklanabilir ? Günümüzde estrojenin normal meme dokusunda kansere neden olma gibi bir etkisi gösterilememiştir. Meme kanserinde iki kata çıkma süresi (doubling time) 300 gündür. Yani bir meme Ca. nın tanısının konulabilmesi için başlangıçtan sonra 7-8 yıllık bir süreye ihtiyaç vardır. Bazı hekimler estrojenin meme Ca ya yol açmadığını ama büyümesini hızlandırdığını öne sürmektedir. Böylece HRT alanlarda mamografi kontrollerinin de etkisiyle daha erken tanı konulabilmektedir.

Gerek WHI gerekse diğer çalışmalar HRT nin kolorektal kanserlerin görülme sıklığını azalttığını ortaya koymaktadır. WHI a göre HRT 6/1000 kadında kolorektal kanser gelişimini önlemektedir. Bu oran meme Ca daki artış için 8/ 1000 dir. Ancak günümüzde meme Ca lı hastaların uzun süreli yaşam oranları % 81 iken bu kolon kanseri hastaları için % 61 dir. Yani kolon kanserinin ortaya çıkarttığı tehlike meme Ca dan daha fazladır ancak WHI da bu gerçek gözardı edilmektedir.

WHI da E+P nin endometrium kanserini artırmadığı ortaya çıkmıştır. Bu enteresandır çünkü pek çok çalışmada hem sürekli hem de ardışık E+P kullanımının kadınlarda endometrium kanseri görülme sıklığını azalttığı (RR=0.2) bulunmuştur.

WHI çalışmasının üç kanserin görülme sıklığı yönünden (meme, kolon, endometrium) sonuçlarına bakıldığında plasebo grubunda 216/41289 , HRT grubunda ise 233 /44 075 kadın olduğu görülmektedir. Yani HRT grubunda kanser 52.9/1000 ken plasebo grubunda 52.3/ 1000 dir ve iki grupta kanser görülme oranı yönünden fark yoktur.

WHI da HRT ile 8/1000 fazla meme Ca , 6/1000 daha az kolon kanseri görüleceği bildirilmiştir. Meme Ca dan ölüm % 18.8 ken kolon kanserinden ölüm % 38.5 tur. Ortaya çıkan net sonuç aslında HRT alanlarda meme Ca dan ölen kadın sayısı 1.5 kişi fazla olurken , kolon kanserinden ölen kadın sayısı 2.3 kişi daha az olacaktır.

WHI da E+P grubunda kalça kırıklarının plasebodan % 50 daha az görüldüğü ortaya çıkmıştır. ABD de yılda 250 000 kadında kalça kırığı olduğu bildirilmektedir. Halbuki meme Ca sayısı 210 000 dir. Ancak WHI da plasebo grubunda meme Ca oranı kalça kırığından 2 misli fazla , E+P grubunda ise 4 misli fazla gösterilmektedir. Bu nasıl açıklanabilir ? Yine Kalça kırığından ölüm % 20 iken meme Ca dan ölüm % 18.8 dir. Buda gözden kaçırılmaktadır.

Bütün bunlarda göstermektedir ki sadece WHI a bakarak hemen tüm uygulamalarımızı değiştirmek , televizyon ekranlarından , gazete sayfalarından hastaları korkutup tedavilerini durdurtmak yada genç meslektaşlarımızı yönlendirmek akılcı değildir. Önemli değişikliklerin yanıltıcı olmayan , yeterli sayıda ve çalışmaya uygun denekleri olan , kanıta dayalı tıp prensiplerine uyugn araştırma sonuçlarına göre yapılması gerekmektedir.

Doç.Dr.Ferit Saraçoğlu
Editor@kadindogumdergisi.com

Kadın Doğum Dergisi
2003;2(2) : 91-92

GÜNDEMDEKİ KONU

VİABİLİTE ALTI GEBELİKLERİN SONLANDIRILMASI VE ETİK

Dr. İsmail Dölen, Dr. Özlem Özdeğirmenci
SSK Ankara Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi

Etiğin tarihçesi, yaklaşık 2500 yıl öncesine uzanmaktadır. Hippokratın doktorların hastalarına tutum ve davranışları ile ilgili söylediği yükümlülükleri tıbbi etik kavramını başlatmıştır. 20.yüzyılın ikinci yarısında medikal teknoloji büyük bir hızla ilerlemiş, obstetrisyen ve jinekologlar yardımcı üreme teknikleri, prenatal tanı, fetal görüntüleme ve genetik testler ile ilgili karmaşık etik sorularla karşı karşıya kalmışlardır(1). Bu problemler sadece tıbbi bilgi ile çözülemez, etik prensiplere ihtiyaç vardır. Nitekim pekçok kadın doğum kliniklerinde ve derneklerinde tıbbi etik kliniğin temel dalları yanında yerini almıştır(2). Bu yazıda incelenecek konu viabilite altı gebeliklerin sonlandırılmasındaki etik sorunlardır.

Bu konuyu daha iyi anlamak amacıyla kavramları tanımlamak gerekir. Viabilite sınırı her ne kadar Dünya Sağlık Örgütüne göre 22 hafta olarak kabul edilse de merkezlerin teknolojik donanımına göre farklılıklar gösterebilir ve 24-26 haftaya kadar yükselebilir. Ülkemizde yasal sonlandırma sınırı 2827 sayılı nüfus planlaması kanununa göre isteğe bağlı olarak 10 haftadır. Bu kanunun 5. maddesinde, gebeliğin 10 haftanın üzerinde olduğu durumlarda ancak şu nedenlerle gebeliğin sonlandırılabileceği belirtilmektedir:

1-Annenin hayatını tehdit eden veya edecek durumlarda
2-Doğacak çocuk ile, onu takip edecek nesiller için ağır maluliyete neden olabilecek hallerde

Bu durumlarda, doğum ve kadın hastalıkları uzmanı ve ilgili daldan bir uzmanın objektif bulgulara dayanan gerekçeli raporları ile gebelik tahliye edilir.

Gebeliğin sonlandırılması, üzerinde uzlaşılamayacak konulardan biridir. Tıbbi açıdan gebelik sonlandırma endikasyonlarını şu şekilde sıralayabiliriz:
1- Anne istemi (10.haftaya kadar)
2- Medikal nedenler (anneye ve bebeğe ait)
3- Fetal doku elde edilmesi
4- Fetusta yaşamla bağdaşan ve bağdaşmayan genetik-anatomik bozuklular

Sonlandırma kararı ırksal, ekonomik, medikal ve sosyokültürel faktörlerin etkisi altındadır. Bunun cinayetle eşdeğer olduğunu savunanlar olduğu gibi annenin hakkı olduğunu iddia edenler de bulunmaktadır(3).

Annenin hakkı olduğunu iddia edenler feminist düşünceyi savunanlardır. Annenin gebeliğini sonlandırma ile ilgili karar vermesi ve sağlıklı çocuğa sahip olması hakkıdır. Anne isteminin haklılığını kadının otonomisi ile izah etmektedirler(4). Otonomi etik prensiplerden biridir ve kişinin kendisi ile ilgili konularda kendi kararını verebilme hakkıdır(5). Fakat akla şu sorular gelmektedir. Anne kaç haftaya kadar istemezse haklıdır? Çocuğunu sadece cinsiyet nedeniyle istememesi de bir hak mıdır? Cinsiyet tercihi için ultrasonografi, koryon villus örneklemesi ve karyotiplemeden yararlanılmaktadır. Sağlığa ait bütçesi sınırlı ülkelerde sakat çocukların bakımı yetersizken, medikal endikasyonsuz yapılan bu testler tartışmalıdır. Prenatal test uygulamasının endikasyonları hukuki kurallar çerçevesinde olmalıdır. Aksi halde zengin aileler minör malformasyon ve cinsiyet tercihi peşinde koşarken, yoksullar normal çocuklarına bile yeterli medikal desteği sağlayamayacaktır(2,6).

Cinayet olduğunu savunanlar ise yaşamın onu yaşayan için çok değerli olduğunu ve bu yaşamın çocuğun hakkı olduğunu söylemektedirler. Amaç sağlıklı nesiller yaratmaksa önce yoksulluğun ve iş koşullarının düzeltilmesini çünkü sakatlıkların %80'inin malnütrisyon, iş kazaları gibi çevresel faktörlere bağlı olduğunu belirtmekte ve annenin çocuk için ne gerekiyorsa onu yapmasını desteklemektedirler.

Üzerinde durulması gereken önemli konulardan biri de prenatal genetik testlerdir. Prenatal teşhisin amacı anneye ve eşine gebeliğin devamını isteyip istemediği konusunda bilgilendirilmiş tercih sunmaktır. Genetik bilgi ve çalışmalar arttıkça, prenatal genetik testler daha ucuz ve daha güvenli olmaktadır. Nitekim genetik hastalıkları tespit için antenatal rutin tarama testleri haline gelmeye başlamıştır(7). Fakat hastalardan onay alınmamakta ve bazen zorlayıcı nitelikte yapılmaktadır(8). İngiltere'de mümkün oldukça tüm gebeler genetik hastalıkların antenatal dönemde tanınması amacıyla prenatal testlere tabi tutulmaktadır. Aslında bu testler genetik hastalık riski taşıyan, aile hikayesinde konjenital anomali öyküsü olan, ultrasonografide şüphe duyulan ve maternal yaş nedeniyle risk altında olan hastalara önerilmektedir. Bu politika, 1994 yılından bu yana rutin antanatal bir test haline gelen HIV testi ile karşılaştırabilir(7). Anneden bebeğe geçişi engelleyebilecek önleyici tedavi modaliteleri belirdikçe HIV testi hasta isteğine göre değil, rutin bir tarama testi haline gelmiştir. HIV(+) gebe kadın eğer bu durumunu bilirse, fetusa geçişi önlemek için tartışmalı da olsa tedaviye başlayacak, zarardan korumaya çalışacaktır. Gebe kadın ise genetik hastalığı olan fetus taşıdığından haberdar olursa bu durumu önlemek için yapacak bir şey yoktur. Bu durumda fetusu zarardan koruyamayacaktır. Çocuk ya sakat doğacak ya da doğmayacaktır. HIV testinin bu yararı ortada iken bile ancak anneden rıza alınarak yapılabilmektedir. Halbuki genetik tarama testlerinde bu rıza alınmamaktadır.

Ultrasonografideki ilerlemeler ve rutin genetik tarama testlerinin yaygın kullanılmasıyla yaşamla bağdaşmayan anomalilerin tespiti ve bu gebeliğin sonlandırılması anneye, aileye ve topluma olumlu yansımakta iken, yaşamla bağdaşan anomalilerin tespitinde nasıl karar verileceği aileye, doktora ve topluma ciddi olarak sorun olmaktadır(9). Ultrasonografi ile tespit edilen bir ekstremite yokluğu, yarık damak, club foot, spina bifida ve benzeri pekçok anomali karşısında yapılan araştırmalarda ailelerin %90'ının bu bebekleri istemediği görülmektedir. Genetik taramalar sonrasında ise Down sendromu başta olmak üzere Turner, Kleinfelter gibi yaşamla bağdaşan genetik bozukluklarda yine ailelerin büyük bir kısmı bu gebeliklerin sonlandırılmasını istemektedir. Konuya aileler açısından bakarsak sakat bir çocuğun bu aileye getireceği sosyal, psikolojik ve ekonomik yükler dikkata alındığında aileye hak vermek doğru bir yaklaşım gibi gelmektedir. Hiçbir yasa veya kural aileyi istemediği olumsuz koşullara mecbur etmemelidir. Doğurmayı istemediği halde sakat bir bebekle bir ömür geçirecek bir aile topluma ve yasa koyuculara mutlaka kırgın olacaktır. Ancak konuya etik açıdan ve bu çocuk açısından bakıldığında ve yaşamın değeri de dikkate alındığında bu gebeliğin sonlandırılmaması da doğru bir yaklaşım gibi gelmektedir. Hiçbir kişi veya toplum, doğumsal, genetik veya anatomik sakatlıkların olmadığı bir nesil talep edemez. Konuya günümüzdeki insan hakları açısından bakıldığında böyle bir düşünce kabul göremez. Sırf saf bir ırk elde etmek amacıyla Nazi Almanyasında 1930 yılında 400.000 sakat insanın kısırlaştırılması bugün nefretle anılan bir olaydır. Ancak bu kısırlaştırmayı yapan doktorlar o günün kuralları içinde görevlerini yaptıkları için bugün suçlanmamaktadırlar. Nitekim ülkemizde 10 haftaya kadar ailelerin isteği ile bir gebeliği sonlandıran doktor görevini yapmakta ve suçlanmamaktadırlar. Annenin ve babanın istemine rağmen yaşamla bağdaşan anomalilerin sonlandırılmaması nasıl bu aileyi rahatsız edecekse, bugünkü kurallarla doktorların da bu gebelikleri sonlandırması onları zor durumda bırakmaktadır. Viabilite altı gebeliklerde hangi sakatlık veya genetik bozuklukların yaşamla bağdaşmayacağının belirlenmesi doktorun karar vermesini kolaylaştıracağı için yararlı olacaktır. Yaşamla bağdaşan anomalilerde aile ısrarla çocuğu istemiyorsa karar sadece doktora kalmamalı, doktorun da içinde olduğu hukuk, etik, sosyoloji ve psikoloji dallarından birer temsilci ile çalışan bir kurul tarafından verilmesi doğru olur. Ama bu durumda bile yaşamla bağdaşan sakatlığı olan bu gebeliğin sonlandırılması ile istenmeyen bir kız fetusun sonlandırılması arasında bir benzerlik olacaktır.

Sonuç olarak:

1-Gebeliğin sonlandırılması dünyada uzlaşılamayacak konuların başında gelir. Konuya bir uçta kadının hakkı gibi bakılırken diğer uçta cinayetle eşdeğer tutulmaktadır. Ülkemizde gebeliğin ilk 10 haftasında aile istemi ile gebeliğin sonlandırılması etik tartışmaları bitirmemekle beraber konunun hukuki yönünü çözmüştür.

2-Yaşamla bağdaşan veya bağdaşmayan anomalilerin çoğunun tespiti ne yazıkki ilk 10 haftada mümkün olmamaktadır. 10 haftanın üzerinde saptanan anomalilerde yaklaşımı gebelik haftasına göre yani viabilite sınırının altında ve üstünde gebelikler olarak iki başlıkta incelemek doğru gözükmektedir. Yaşamla bağdaşmayan anomalilerde gebelik haftasına bakılmaksızın gebeliğin sonlandırılmasında ülkemizde yasal sorun görünmemektedir.

3-Yaşamla bağdaşan anomaliler ise viabilite sınırının hemen altında veya üstünde tespit edilmekte ve teknolojik gelişmelerin sağladığı bu imkan sonuçta aileyi ve doktorları neredeyse çözümsüz duruma sokmaktadır. Çözüm olarak önerilerimiz şunlardır:

a-10-22 hafta gebeliklerde yaşamla bağdaşır anomalide gebeliğin sonlandırılması, konunun etik, sosyal, psikolojik, ekonomik ve yasal sonuçları dikkate alındığında doktorun verebileceği bir karar değildir. Bu ailenin isteğini direkt olarak reddetmek de çözüm değildir. Konunun ilgili dallardan oluşan bir komisyonda değerlendirilmesi uygundur.

b-Viabilite üstü gebeliklerde yaşamla bağdaşan anomalilerde ise gebelik takibe alınmalı ve sonlandırmaya yönelik müdahale düşünülmemelidir(10).

Bu yazıda, 12-13 Eylül 2003'de "Doğum Hekimliği; Maternal-Fetal Tıp Etik ve Yasal Boyut" kongresinde Doç.Dr. İsmail Dölen tarafından sunulan konuşma esas alınmıştır.

KAYNAKLAR

1-Ethical decision making in obstetrics and gynecology. American College of Obstetricians and Gynecologists 2003. Ethics in Obstetrics and Gynecology.

2-Chervenak FA, McCullough LB. How to critically evaluate positions on obstetric ethics. Journal of reproductive medicine 1993;38(4):281-84

3-Agnes Fletcher. Ethics and abortion for fetal abnormality. Oxfort University Pro-Choice Forum 2003.

4-Fasouliotis SJ, Schenker JG. Maternal-fetal conflict. European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology 2000;89:101-107

5-Chervenak FA. Perinatal ethics: A practical method of analysis of obligations to mother and fetus. Obstet Gynecol 1985 ;66:442-6

6-Anstey KW. Are attempts to have impaired children justifiable?. J Med Ethics 2002;28:286-288

7-Bennett R. Antenatal genetic testing and the right to remain in ignorance. Theoretical Medicine 2001;22:461-71

8-Elizabeth Ettorre. Reproductive genetics, gender and the body:'Please doctor, may I have a normal baby?'. Sociology 2000;34(3):403-20

9-Zechmeister I. Fetal images: The power of visual technology in antenatal care and the implications for women's reproductive feedom. Health Care Analysis 2001;9:387-400

10-Fleischman AR, Chervenak FA, McCullough LB. The physician's moral obligations to the pregnant woman, the fetus, and the child. Seminars in Perinatology 1998;22(3):184-188

Kadın Doğum Dergisi
2003;2(2) : 93-98

PREEKLAMPSİNİN ETYOLOJİSİNDE SERUM LUPUS ANTİKOAGULAN, ANTİKARDİYOLİPİN ANTİKOR, ANTİNÜKLEER ANTİKOR VE ANTİ-dsDNA DÜZEYLERİNİN ÖNEMİ

The İmportance of Serum Lupus Antıcoagulant, Anticardiolipin Antibody,Antinucleer Antibody and Anti-ds DNA Levels in Etiology of Preeclampsia

Dr. Narin Türkmen, Dr. M. Nedim Çiçek, Dr. Kazım Gezginç, Dr. H. Görkemli, Dr. Cemalettin Akyürek

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilimdalı

ÖZET:

Amaç: Preeklampsili hastalarda antikardiyolipin antikor, lupus antikoagülan, ANA ve Anti-dsDNA seviyelerine bakarak etyolojide otoimmünitenin ne kadar etkili olduğunu araştırmak .

Çalışmanın Yapıldığı Yer: Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Materyal ve Metod: Kliniğine başvuran 25 preeklampsi tanısı konan, 25 herhangi bilinen bir hastalığı olmayan yaşları 17-35 arasında değişen toplam 50 hasta dahil edildi. Hastaların gebelik haftaları 28-40 hafta arasında değişmekteydi. Preeklampsi tanısı konan hastalar çalışma grubu, herhangi bilinen bir hastalığı olmayan hastalar kontrol grubu olarak adlandırıldı. Çalışma ve kontrol grubu anne yaşı, gebelik haftası, yeni doğan ağırlığı, APGAR skoru ve doğum şekli açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Preeklamptik hastalar ile kontrol grubunu oluşturan gebeler arasında anne yaşı açısından anlamlı bir fark görülmedi. Preeklamptik hastalarda yeni doğan ağırlığı 1896±694, APGAR skoru 5.7±1.4 olarak tesbit edildi. İstatistiksel olarak hesaplandığında gebelik haftası, yeni doğan ağırlığı, APGAR skoru, preeklamptik hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük olarak bulundu. Preeklamptik ve kontrol grubunda lupus antikoagülan negatifti. ACA Ig M preeklamptik hastalarda %4, ACA Ig G, ANA, Anti-dsDNA %8 oranında pozitif çıkarken kontrol grubunda negatif idi. Fakat istatistiksel olarak hesaplandığında lupus antikoagülan ACA Ig M, ACA Ig G, ANA, Anti-dsDNA açısından anlamlı bir farklılık görülmedi.

Sonuçlar: Preeklampside etkili olabilecek diğer immünolojik faktörleri de araştırarak; preeklampsi etyolojisini aydınlatmanın preeklampsinin önlenmesi ve tedavisi açısından önemli olduğu kanaatine vardık.

Anahtar Kelimeler: Gebelik, Preeklampsi, Antikardiolipin antikor, Lupus antikoagülan, Antinükleer antikor, Anti-ds DNA

ABSTRACT

Objective : To detect the affect of autoimmunity in etiology of preeclampsia by studying ACA, LA, ANA, Anti-dsDNA blood levels.

Institution: Department of Obstetrics and Gynecology, Selcuk University School of Medicine.

Material and Methods: Twenty-five women with the diagnosis of preeclampsia named as study group and 25 control group without any known pathology aging between 17 to 35, in total of 50 patients, were included in the study. Gestational ages of the patients were ranging between 28 to 40 weeks. In both groups mother age, gestational age, the weight of newborn, apgar score, birth type were investigated.

Results: Mother ages were similar in both groups. In preeclamptic patients, birth weight of the newborn was 1896±694 grams in average and Apgar score was 5,7±1,4 in average. Gestational age, birth weights of the newborn, Apgar score were found lower in preeclamptic patients after the statistical comparison with the control group. LA was found negative in all subjects. Although ACA IgM, ACA IgG, ANA, Anti-dsDNA were negative in control group, they were found positive in values of %4 , % 8, %8, %8 respectively in preeclamptic patients, but these differences were statistically unsignificant.

Conclusions : We concluded that immunologic foctors in etiology of preeclampsia have to be investigated and this will be helpful in prevention and treatment of preeclampsia.

Key words: Pregnancy, Preeclampsia, Anticardiolipin antibody, Lupus anticoagulant, Antinücleer antibody, Anti-dsDNA

GİRİŞ

Preeklampsi sadece insanlara özgü bir hastalık olup, maternal ve perinatal morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerindendir. Preeklampsi 20. gebelik haftasından sonra hipertansiyon, proteinüri ve ödemden oluşan sadece gebelikte görülen bir patolojidir. Preeklampside klinik hızlı olmakla beraber, doğumdan sonra süratle düzelir. İnsidansı %7-10 arasında değişmekte olup, insidansta coğrafi ve ırksal farklılıkların etkili olduğu bildirilmiştir. Etyolojide beslenme bozukluğu, genetik faktörler, immünolojik faktörler gibi pek çok risk faktörü tanımlanmıştır. Gebeliğin hipertansif hastalığının %70'i preeklampsi-eklampsi, %30'u kronik hipertansiyondur. Genç primigravidalarda daha sıktır. 35 yaş üzerindeki hastalarda tanı konmamış kronik hipertansiyona süperempoze olan preeklampsi daha fazla görülür (1).

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne yatırılan 25 preeklamptik gebe üzerinde prospektif olarak yapıldı. Ayrıca gebe polikliniğine başvuran 25 normal gebe de kontrol grubu olarak alındı. Çalışma ve kontrol grubundaki vakaların hepsi 28. gebelik haftasından sonraki gebelerdi. Hastaların yaşları 17 ile 35 arasında değişmekteydi. Hastalarda çoğul gebelik, polihidroamnios, mol hidatiform, hidrops fetalis gibi obstetrik problemler yoktu. Daha önce tanı konmuş kronik hipertansiyon, renal hastalık, vaskuler hastalık, diabetes mellitus, akut veya kronik enfeksiyon gibi kronik hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Hiçbir hastanın anamnezinde arteriyel ve/veya venöz tromboz öyküsü yoktu. Kontrol grubundaki hastalar normotansif ve bilinen herhangi bir hastalığı olmayan vakalar idi.

Çalışmaya alınan hastaların gebelik haftaları son adet tarihi ile hesaplandı ve ultrasonografi ile teyit edildi. Çalışma grubundaki hastaların hepsinde hipertansiyon, proteinüri ve ödem mevcuttu. Hipertansiyon sınırı olarak istirahat halinde 6 saat ara ile en az iki kez yapılan ölçümlerde kan basıncının 140/90 mmHg veya daha üzeri olması kabul edildi. 24 saatlik idrarda 300mg/lt veya daha fazla yada tam idrar tetkikinde ++ yada +++ protein bulunması proteinüri olarak kabul edildi.

Çalışma grubundaki preeklampsi tanısı ile kliniğimize yatırılan ve kontrol grubundaki gebe polikliniğine başvuran sağlıklı gebelerden kan örneği alındı. Lupus antikoagülan ve antikardiolipin antikor Ig M ve Ig G için sitratlı tüpe kan alındı. Plazma temini için venöz kan; antikoagülan / kan oranı= 1/9 olacak şekilde sitrat içeren plastik tüplere alındı. Alınan kan 3000 devir/dakika, 15 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası üstte kan süpernatant (plazma) 0.22 mikronluk filtreden geçirilerek testin yapılması için uygun hale getirildi. Serum elde etmek için yaklaşık 10ml kan biyokimya tüplerine alındı ve 3000 devir/dakikada, 15 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serum bir pipet aracılığı ile başka bir tüpe aktarıldı. Derin dondurucuda 70 santrigrat derecede saklandı. Lupus antikoagülan, dilüte Russel's Viper Venom Time (dRVVT) ve antikardiolipin antikor Ig M ve G Enzyme- Linked İmmunosorbent Assay (ELİSA) yöntemiyle kantitatif olarak tayin edildi. ANA ve anti-dsDNA için sitratsız tüpe kan alındı. Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda serumu ayrılıp Enzyme- Linked- İmmunusorbent Assay (ELİSA) yöntemiyle çalışıldı.

Bütün hastaların değerlendirilmesi anamnez, yaş, gebelik haftası, gebelik sayısı varsa önceki gebeliklerine ait problemleri, mevcut gebeliği ile ilgili şikayetleri, fizik muayenesi, tam kan, tam idrar, PT, aPTT, geniş biyokimya (üre, kreatinin, ürik asit, SGOT, SGPT, LDH, bilüribinler, total protein/albumin) değerleri kaydedildi. Hastalar saatlik tansiyon takibi, 6 saatlik idrar çıkışı ve klinik semptomlar açısından (baş ağrısı, epigastirik ağrı, görme bulanıklığı vs.) takip edildi. Hastalara 3000 cc/gün mayi verildi. Postpartum 24. saate kadar 12-24 g/gün MgSO4 verildi. Takip sırasında kan basıncı düşmeyen hastalara antihipertansif tedavi başlandı. Laboratuvar değerleri stabilleşene kadar her gün tekrarlandı. Bu gebeler daha sonra takip edilerek doğum şekilleri, bebeklerin doğum ağırlığı ve 1. dakika APGAR skorları kaydedildi. Hastalar sezaryen endikasyonları olmadığı sürece vajinal yolla doğurtuldu. Postpartum dönemde gereken bebekler yenidoğan ünitesinde takip edildi. Çalışmada karşılaştırılan klinik parametreler anne yaşı, gebelik haftası, doğum şekli yenidoğan ağırlığı, 1. dakika APGAR skoru idi.

Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesinde; verilerin özeti ortalama ve standart sapma olara ifade edildi. Verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi, Fisher'in ki-kare testi ve student t testi kullanıldı. İstatiksel olarak anlamlılık $p< 0,05$ kabul edildi.

BULGULAR:

Kliniğimizde 2002 yılında toplam doğum sayısı 2079'dır. Toplam gebeliğin hipertansif hastalıklarının sayısı ise 205 olarak kaydedildi. 2002 yılında kliniğimizde takip edilen gebeliğin hipertansif hastalıklarının dağılımı Tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 1: Gebeliğin Hipertansif Hastalıklarının Dağılımı

Toplam	Preeklampsi	Eklampsi	Kronik Hipertansiyon	HELLP Sendromu
205	136 (%66,3)	13(%6,3)	35(%17)	21(%10,4)

Çalışmamıza dahil ettiğimiz vakaların yaşları 17 ile 35 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması çalışma grubunda 26,08±5.1 kontrol grubunda 26,28±4,1 idi. Çalışmaya alınan preeklamptik hastalar ile kontrol grubundaki normal gebeler karşılaştırıldığında anne yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi. ($p> 0.05$) Gruplar arasında anne yaşı açısından önemli bir farkın olmaması çalışmamızda etkili olabilecek fizyolojik faktörlerin farklılığını ortadan kaldırmıştır. Gebelik haftası, yenidoğan ağırlığı ve APGAR skoru çalışma grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük idi. ($p< 0.05$) Çalışma ve kontrol grubundaki anne yaşı, gebelik haftası yenidoğan ağırlığı APGAR skoru bulguları Tablo 2'de görülmektedir.

Tablo 2: Çalışma ve kontrol grubundaki anne yaşı, gebelik haftası, yenidoğan ağırlığı ve APGAR skoru bulgularının karşılaştırılması.

	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	Anlamlılık
Anne Yaşı	26,0 ±5,1	26,2 ±4,1	AD
Gebelik Haftası	34,3 ±4,0	37,7 ±2,5	A
Yenidoğan Ağırlığı	1896 ±694	2932 ±374	A
APGAR Skoru	5,7 ±1,4	8,4 ±0,9	A

A: Anlamlı (p<0,05), AD: Anlamlı Değil (p>0,05).

Çalışma grubundaki gebelerin durumu sıkı takip gerektirenler hastanede takip edildiler. Genel durumu normale dönenler kontrole gelmek üzere taburcu edildiler. Çalışma ve kontrol grubundaki gebelerin doğum şekilleri Tablo 3'de görülmektedir. Çalışma grubunda sezaryen oranı fazla iken, kontrol grubunda vajinal yolla doğum fazla idi. Ki-kare testi ile p değeri hesaplandı. P= 0,00991 yani p<0,05 olduğundan doğum şekli arasındaki fark anlamlı bulundu.

Tablo 3: Çalışma ve kontrol grubundaki gebelerin doğum şekilleri

Doğum Şekli	Çalışma Gurubu	Kontrol Grubu	Anlamlılık
Sezaryen	15 (%60)	6 (%24)	A
Vajinal doğum	10 (%40)	19 (%76)	A

A:Anlamlı(p<0,05), AD: Anlamlı Değil(p>0,05)

Lupus antikoagülan bütün hastalarda bakıldı. Çalışma ve kontrol grubunda lupus antikoagülan negatif idi.

Antikardiolipin antikor Ig M ve G'nin her ikisine de bakıldı. ACA IgM < 0,90MPL U/ml negatif, ACA IgM>1,10 MPL U/ml pozitif olarak yorumlandı. ACA IgM değerleri Tablo 4'de görülmektedir.

Tablo 4: Çalışma ve kontrol grubunda ACA IgM değerleri

	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	Anlamlılık
ACA Ig M (+)	1 (%4)	0 (%0)	AD
ACA Ig M (-)	24 (%96)	25 (5100)	AD

Çalışma ve kontrol grubunda Fisher'in ki-kare testi ile ACA Ig M değerleri karşılaştırıldı. P değeri 0,500 çıktı p > 0,05 olduğundan istatiksel olarak anlamlı olmadığı şeklinde yorumlandı.

Tablo 5: Çalışma ve kontrol grubunda ACA Ig G değerleri

	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	Anlamlılık
ACA Ig G (+)	2 (%8)	0 (%0)	AD
ACA Ig G (-)	23 (%92)	25(%100)	AD

Çalışma ve kontrol grubunda Fisher'in ki-kare testi ile ACA Ig G değerleri karşılaştırıp P değeri 0,2449 çıktı. P>0,05 olduğundan istatiksel olarak anlamlı olmadığı şeklinde yorumlandı.
Çalışma ve kontrol grubunda ANA değerleri karşılaştırıldı. Çalışma ve Kontrol grubunda ANA değerleri Tablo 6'de görülmektedir.

Tablo 6: Çalışma ve kontrol grubunda ANA değerleri

	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	Anlamlılık
ANA (+)	2 (%8)	0 (%0)	AD
ANA(-)	23 (%92)	25 (%100)	AD

Çalışma ve kontrol grubunda Fisher'in ki-kare testi ile ANA değerleri karşılaştırılıp. P değeri 0,2449 çıktı p>0,05 olduğundan istatiksel olarak anlamlı olmadığı şeklinde yorumlandı.

Çalışma ve kontrol grubunda Anti-dsDNA değerleri karşılaştırıldı. Çalışma ve kontrol grubunda anti-dsDNA değerleri Tablo 7'de görülmektedir.

Tablo 7: Çalışma ve Kontrol Grubunda Anti dsDNA değerleri

	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	Anlamlılık
Anti-dsDNA (+)	2 (%8)	0 (%0)	AD
Anti-ds DNA (-)	23 (%92)	25 (%100)	AD

Çalışma ve kontrol grubunda Fisher'in ki-kare testi ile Anti-dsDNA karşılaştırıldı.P değeri 0,2449 çıktı. P > 0,05 olduğundan istatiksel olarak anlamlı olmadığı şeklinde yorumlandı.

TARTIŞMA

Preeklampsi etyolojisi henüz tam aydınlatılmamış bir patoloji olup vazokonstrüksiyon sonucu plasental hipoperfüzyona neden olan maternal ve perinatal morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerindendir. Preeklampsi bir çok ülkede perinatal mortalitenin %20-25'inden sorumludur (2). Preeklampsi annenin ve fetusun bir çok organında hasara yol açar. Preeklampsinin insidansı nulliparlarda %3-5, multiparlarda %0.5'dir. Preeklampsi etyolojisi net olarak bilinmeyen anne ve bebek için tehlikeli bir hastalıktır. Kesin tedavi gebeliğin sonlandırılmasıdır. Şiddetli preeklampside annenin durumu stabilleştirildikten sonra gestasyonel yaşa bakmaksızın doğum önerilmektedir. Orta derecedeki preeklamptik vakalarda MgS04 profilaksisini yapıp, fetal akciğer matüritesi için glukokortikoid verdikten sonra 32. haftaya kadar beklenebilir. Hastalığın erken tanı ve tedavisi ile perinatal ve maternal morbidite ve mortalitede önemli derecede azalma görülmüştür (3). Bizim çalışmamızda yada kontrol grubunda maternal mortalite görülmedi. Preeklamptik anne bebekleri sağlıklı anne bebekleri ile karşılaştırıldığında plasental hipoperfüzyona bağlı olarak daha düşük doğum ağırlıklı olup, bizim çalışmamızda da çalışma grubunda kontrol gurubuna göre doğum ağırlığı istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü (p < 0.05). Çalışma grubunda sezaryen daha fazla iken, kontrol grubunda vajinal doğum istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla idi (p< 0.05).

Preeklampsi etyolojisinde genetik faktörler, beslenme bozukluğu, immünolojik faktörler suçlanmaktadır. Preeklamptik annelerin kızlarında preeklampsi insidansı daha yüksektir. Protein ve kalsiyumdan fakir diyet preeklampsi etyolojisinde suçlanmaktadır. Preeklampsi etyolojisindeki immünolojik faktörlerin tedavi ile düzeltilebilmesi söz konusu olduğundan immünolojik faktörlerin tesbiti önemlidir. Organ rejeksiyonuna benzer şekilde vücudun plasenta ve fetusa karşı geliştirdiği immün cevabın sonucu olarak gelişmektedir. Bu reaksiyonun invaziv genişleyen trofoblastlara karşı immün koruma için B yada T lenfosit üretiminin yetersizliği, yada antikor artması yada yetersiz blokaj sonucu oluşmaktadır. Bu antikorlar var olduğunda sitotrofoblastik dokuya karşı effektör, lenfositlerin ve hümoral antikorların gelişimi engellenir. Effektör lenfositler ve hümoral antikorlar trofoblastik dokuya karşı üretilmiş ise maternal spiral arterlerde trofoblastik invazyon ortaya çıkmaz ve sonuçta bu arterlerde vazokonstrüksiyon görülür (4).

Dekker ve arkadaşları şiddetli preeklampside altta yatan sebebi araştırmışlar, vasküler tromboza eğilimle hemostatik veya metobolik anormalliklerin birlikte bulunduğunu bildirmişlerdir. Hastaların %24'ünde protein S eksikliği, %6'sında aktive protein C rezistansı, %17'sinde hiperhomosistinemi, %29'unda antikardiolipin antikor Ig M ve/veya Ig G mevcut olduğunu saptamışlardır (5).

Moodley ve arkadaşları 30.gebelik haftasından önce başlayan şiddetli preeklampsi olgularıyla antifosfolipid antikorların ilişkisini araştırmışlar ve antikardiolipin antikor, lupus antikoagülan ve antinükleer antikor ölçümü için kan örneği almışlar. Hastaların %11.7'sinde antikardiolipin antikor ve lupus antikoagülanın her ikisinin de yüksek olduğunu bulmuşlardır (6)
Tanı konmamış antifosfolipid sendromda atipik olarak şiddetli preeklampsi gelişir. Ayrıca IUGG, trombositopeni ve acil doğum gerektiren fetal distress görülebilir. Postpartum komplikasyonların görülmemesi için tromboz profilaksisi yapılmalıdır. Antifosfolipid sendromlu hastalarda düşük doz heparin, antepartum profilaksi açısından yararlıdır. Düşük doz aspirin tek başına yada heparin ile kombinasyonu şeklinde profilakside kullanılabilir. Human immünglobulin seçilmiş vakalarda yararlı olabilir (7,8).

Antifosfolipid antikorlarla habituel abortus fetal ölüm, ablatio plasenta, IUGG, preeklampsinin arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. Antifosfolipid antikor bulunan kadınların %41'inde habituel abortus, %29'unda fetal ölüm, %19'unda kötü obstetrik hikaye (ablatio plasenta, IUGG., preeklampsi vs.) %69'unda sistemik lupus eritomatozis bulunmuştur (9).

Lupus antikoagülan ve antikardiolipin antikor mevcut olan preeklampsili hastalara human immunglobülin verilip human immunglobülin tedavisi ile lupus antikoagülanın tamamen, antikardiolipin antikorun ise kısmen baskılandığını bildirmişlerdir. Bu şekilde human immunglobülinin potansiyel terapotik etkisinin olduğu ortaya çıkmıştır(10).

Antifosfolipid sendrom gebelikte bir çok problemlere neden olan önlenebilir bir bozukluktur. Antikardiolipin antikorların mevcudiyeti; implantasyon yetersizliği, embryo ve fetus kaybı, prematürite, IUGG, neonatal embolizm, preeklampsiye neden olur (11).

Konfinans ve arkadaşları preeklamptik anne bebeklerinde APGAR skorunun 7'nin altında bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda APGAR skoru preeklamptik anne bebeklerinde 5,7 ±1,4 bulunmuştur. Konfinans ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada olduğu gibi bu çalışmada da preeklamptik anne bebeklerinde APGAR skorunun kontrol grubundaki annelerin bebeklerine göre daha düşük olduğu ortaya çıkmıştır (12).

Branch ve arkadaşları önceki gebeliğinde preeklampsi hikayesi olan hastalarda görülen rekürrent preeklampside prospektif olarak 5 antifosfolipid antikorun önemini araştırmışlar ELİSA yöntemiyle 5 antifosfolipid antikorun Ig M ve Ig G değerlerini ölçmüşler. Antikardiolipin antikor ve antifosfotidilserin antikor Ig G'nin rekürrent preeklampside, antifosfotidilinozitol, antifosfotidilgliserol, antikardiolipin antikor Ig G'nin IUGG'de daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (13).

Antifosfolipid antikorlar anyonik fosfolipid içeren farklı hedef antijenlere karşı oluşan heterojen otoantikor popülasyonudur. Antifosfolipid antikorların mevcudiyetinde spontan abortus, erken doğum, erken membran rüptürü, preeklampsi, intrauterin gelişme geriliğini içine alan gebeliği komplike eden çeşitli klinik tabloları oluşur. Bu antikorlara antikardiolipin antikor, antifosfotidil inositol antikor, antifosfotidil kolin antikor, antifosfotidil etanolamin antikor, antifosfotidil serin antikor örnek verilebilir (14).

Sistemik lupus eritomatozis daha çok reprodüktif çağdaki kadınları etkileyen bir hastalık olup, gebeliğin sonlandırılmasını gerektirir. Çünkü gebelik SLE' nin gidişini kötü yönde etkiler. Spontan abortus riski bir hayli yüksektir (15). SLE'e sekonder antifosfolipid sendrom oluşabilir. Antifosfolipid antikor pozitif olma ihtimali %30.4 olarak bildirilmiştir (16). SLE' de en sık görülen obstetrik komplikasyonlar; erken doğum, erken membran rüptürü, IUGG, preeklampsi, spontan abortus vb, SLE ve antifosfolipid sendrom beraber olduğunda obstetrik komplikasyonların ihtimali artar. Son yapılan çalışmalar gebelik sırasında tedavinin sonucu düzeltebileceği şekilde ise de fetal ve maternal morbidite ve mortalite hala önemli derecede yüksektir. İntravenöz Ig tedavisi otoantikor miktarını azaltıp, plasental fonksiyonu düzelterek, fetal gelişmeyi sağlar (15,16, 17, 18).

Gebelikte antifosfolipid antikorlar; spontan abortus, fetal ölüm, prematürite, IUGG, preeklampsi riskini artırır. Bu olayın patolojik temeli antifosfolipid antikorların embriyonun implantasyonunu bozması ve uteroplasental vasküler yatakta trombozisdir.

Platelet yüzeyindeki ve endotelyal hücrelerde mevcut olan plazma pıhtılaşma proteinlerinde bulunan fosfolipid yapılı molekülere karşı antifosfolipid antikorlar oluşur. Gebelik sırasında tromboprofilaksi önerilmektedir (19). Tedavide heparin, düşük doz aspirin, intravenöz immünglobülin, steroidler kullanılmazsa antifosfolipid sendroma bağlı komplikasyonlar önlenemez . Tedavi ile prognoz dramatik olarak düzeltir (20).

Yamamoto ve arkadaşları yaptıkları çalışmada preeklampsili hastalarda antikardiolipin antikor Ig G'nin %10 , antifosfotidil serin antikor Ig G'nin %18, antifosfotidilkolin antikor Ig G'nin %7 oranında pozitif olduğunu bulmuşlar. Antifosfolipid antikorların preeklampsiye neden olabileceğini ileri sürmüşlerdir (21).

Birdsall ve arkadaşları antifosfolipid antikorlara habituel abortus, fetal ölüm, ablatio plasenta, IUGG, preeklampsi arasında ilişki olduğu bildirmişlerdir. Habitüel abortusda %41, fetal ölümde %29, sistemik lupus eritomatozisde %69, ablatio plasenta, IUGG preeklampsi gibi kötü obstetrik hikaye %19 oranında antifosfolipid antikorlar pozitif olarak bildirmişlerdir (22).

Kiuttu ve arkadaşları immün floresan yöntemiyle gebe kadınlarda ANA sıklığını araştırmışlar ve %5.2 olduğunu bildirmişlerdir. Normal gebelerde de ANA pozitifliğinin bir hayli yüksek olduğunu bildirmişlerdir (23)

Yasuda ve arkadaşları preeklampsi, IUGG ve spontan abortus vakalarında ACA araştırmışlar. ACA' yı ELİSA yöntemiyle ölçmüşler. Spontan abortusda ACA %25 oranında pozitif, preeklampside %11.7 oranında pozitif ve IUGG 'de %11.6 oranında pozitif olarak bulunmuştur. Sonuç olarak spontan abortus, preeklampsi ve IUGG'de gebeliğin kötü gidişiyle ACA'nın ilişkili olduğunu bulmuşlardır (24).

Ayres ve arkadaşları preeklampsi, spontan abortus, intrauterin fetal ölüm ve IUGG'de antifosfolipid antikor araştırmışlar. LA ve ACA' nın her ikisinin de pozitif olduğunu bildirmişlerdir (25).

D'Anna ve arkadaşları preeklampsi ve intrauterin gelişme geriliği ACA araştırmışlar. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel öneminin olmadığını bulmuşlardır (26).

Arismendi ve arkadaşları gestasyonel hipertansiyonda LA araştırmışlar. Çalışma grubunda ve kontrol grubunda LA' nın negatif olduğunu bulmuşlardı (27).

Allen ve arkadaşları yaptıkları çalışmada preeklampsili kadınlarda antikardiolipin antikor ve antifosfotidilserin antikor insidansını araştırmışlardır. Preeklampsili ve normal kadınlarda antikardiolipin antikor ve antifosfotidilserin antikor seviyelerini ölçmüşlerdir. Antifosfotidilserin antikor Ig M'nin %1 hastada, Ig G'nin %4 hastada antikardiolipin antikor Ig M'nin %2 hastada, Ig G'nin %9 hastada pozitif olduğunu bulmuşlardır. Kontrol grubunda ise antifosfolipid antikorların toplam %3 pozitif olduğunu bulmuşlardır. Sonuç olarak preeklampsili kadınlarda antifosfolipid antikorların patojenik rol oynayabileceğini öne sürmüşlerdir (28). Bizim çalışmamızda da çalışma grubunda ACA Ig M %4, ACA Ig G %8 oranında pozitif çıkarken kontrol grubunda negatif idi. Ancak istatistiksel olarak hesaplandığında anlamlı değildi ($p > 0,05$).

Rafla ve arkadaşları preeklamptik ve IUGG olan hastalarda LA değerlerini araştırmışlar. Kontrol grubuna göre preeklamptik grupta LA değerinin yüksek olduğunu bulmuşlardır ($P < 0.05$) (29) Bizim çalışmamızda lupus antikoagülan hem çalışma, hem de kontrol grubunda negatif çıktı.

Matthiesen ve arkadaşları ANA, ACA ve RF açısından normal gebelerde preeklamptik gebeleri karşılaştırmışlar. Preeklamptik gebelerde normal gebelere göre önemli derecede daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (30). Bizim çalışmamızda da çalışma grubunda ANA %8 oranında pozitif çıktı. Kontrol grubunda negatif idi. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. ($p > 0,05$).

Yamamoto ve arkadaşları yaptıkları bir diğer çalışmada anti-dsDNA ve anti-dsDNA' nın preeklampside rolünü araştırdılar. Enzyme-Linked İmmunosorbent Assay (ELİSA) yöntemiyle antikorları ölçtüler . Preeklampsili hastalarda anti-dsDNA %2.7, anti-dsDNA %39 pozitif olarak buldular. Sonuç olarak anti-DNA antikorların preeklampside rol oynayabileceğini bildirdiler (24). Bizim çalışmamızda da anti-dsDNA oranı çalışma grubunda %8 oranında pozitif kontrol grubunda negatif çıktı. Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($P>0,05$)

Sonuç olarak; preeklampside etkili olabilecek diğer immünolojik faktörleri de araştırarak; preeklampsi etyolojisini aydınlatmanın preeklampsinin önlenmesi ve tedavisi açısından önemli olduğu kanaatine vardık.

KAYNAKLAR

1- Hallak M. Hypertension in pregnancy. İn: James DK, Ster PJ, Weiner CP, Gonik B. High Risk Pregnancy Management Options. Second Edition. London: W.B. Saunders Company Ltd. 1999;37:639-660.
2- Durig P, Ferrier C, Schneider H. Hypertensive disorders in pregnancy Ther Umsch 1999;56:561-71.
3- Geirsson RT, Arngrimsson R, Apalset E, Einarsson A. Falling population incidence of preeclampsia. A case-control study of short term outcome. Acta Obstet Gynecol Scand . 1994;73:465-67.
4- Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF et al. Hypertensive disorders in pregnancy İn: Williams Obstetrics, ed 20. Stamford, CT, Appleton and Lange 1997:693.
5- Dekker GA, de Vries JI, Doelitzsch PM, Huijgens PC, Von Blomberg BM, Jacobs C, Van Geijn HP. Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia. Obstet Gynecol 1995;173:1042-8.
6- Moodley J, Bhoola V, Durumsa J, Pudifin D, Byrne S, Kenoyer DG. The association of antiphospholipid antibodies with severe early onset preeclampsia. S. Afr. Med J 1995;85:105-107.
7- Munday DN, Jones WR. Pregnancy complicated by the antiphospholipid syndrome. Obstet Gynaecol. 1993;33:255-8.
8- Welsch S, Branch DW. Antiphospholipid syndrome in pregnancy. Obstet Concerns and Treatment. Rheum Dis Clin North Am. 1997,23:71-84.

9- Birdsall M, Pattison N, Chamley L. Antiphospholipid antibodies in pregnancy.Obstet Gynaecol 1992;32:328-30.
10- Katz VL, Thorp JM, Watson WJ, Fowler L, Heine RP. Human immunglobulin therapy for preeclampsia associated with lupus anticoagulant and anticardiolipin antibody. Obstet Gynaecol 1990;76:986-8.
11- Vials JM. A literature rewiev on the antiphospholipid syndrome and the effect on childbearing. Midwifery 200;17:142-49.
12- Kofinans AD, Penry M, Hatjis CS. Complianve weight deficif index. Combining umbilical artery resistance and growth deficit for predicting intrauterine growth retardation and poor perinatal outcome. J Reprod Med 1994;39:595-600.
13- Branch DW, Porter TF, Rittenhouse L, Caritis S, Sibai B, Hogg B. Antiphospholipid antibodies in women at risk for preeclampsia. Obstet Gynaecol 2001;184: 825-32.
14- Fialova L, Mikulikova L, Matous I, Benesova O, Zwinger A. Prevalance of various antiphospholipid antibodies in pregnant women. Physiol Res. 2000;49:299-305.
15- Wechsler B, Le Thi Huong D, Piette JC. Pregnancy and systemic lupus erythematosus. Ann Med Interne 1999,150:408-18.
16- Carmona F, Font J, Cervera R, Munoz F, Cararach V, Balasch J. Obstetrical outcome of pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus. Obstet Gynecol Reprod Biol 1999;83:137-42.
17- Petri M. Pregnancy in SLE. Baillieres Clin Rheumatol. 1998;12:449-76.
18- Gordon C, Kilby MD. Use of intravenous immunoglobulin therapy in pregnancy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibody syndrome. Lupus 1998;7:429-33.
19- Rai R, Regan L. Obstetric complications of antiphospholipid antibodies. Obstet Gynecol 1997;9:387-90.
20- Weber JC. Obstetrical complications of antiphospholipid syndrome . Rev Med Interne 1997;18:240-49.
21- Yamamoto T,Takahashi Y,Geshi Y,Sasamori Y,Mori H.Antiphospholipid antibodies in preeclampsia and their binding ability for placental villous lipid fractions.Obstet Gynecol 1996,22:275-83.
22- Birdsall M,Pattison N,Chamley L.Antiphospholipid antibodies in pregnancy.Obstet Gynecol 1992;32:328-30.
23- Yamamoto T,Yoshimura S, Geshi Y,Sasamori Y, Mori H, Kobayashi T. Anti-ssDNA and dsDNA antibodies in preeclampsia. Obstet Gynecol 1994;20:93-9.
24- Yasuda M,Takakuwa K,Tokunaga A,Tanaka K.Prospective studies of association between anticardiolipin antibody and outcome of pregnancy. Obstet Gynecol 1995;86:555-9.
25- Ayres MA,Sulak PJ.Pregnancy complicated by antiphospholipid antibodies. Sout Med 1991,84:266-9.
26- D'Anna R, Scilipoti A, Leonardi J,Scuderi M, Jasonni VM. Anticardiolipin antibodies in preeclampsia and intrauterine growth retardation . Obstet Gynecol 1997;24:135-7.
27- Arismendi Mg, alvarez L, Bucobo Z. Lupus anticoagulant in preeclampsia and nonproteinuria gestational hypertension in primiparous women. Invest Clin 2000;41:93-103.
28- Allen JY,Tapia-Santiago C,Kutteh WH.Antiphospholipid antibodies in patients preeclampsia . Reprod Immunol 1996;36:81-5.
29- Rafla N,Farguharson R. Lupus anticoagulant in preeclampsia and intaruterine growth retardation. Obstet Gynecol Reprod Biol 1991;13;42:167-70.
30- Matthiesen LS,Berg G,Ernerudh J,Skogh T.A prospective study on the occurence of autoantibodies in low-risk pregnancies. Obstet Gynecol Reprod Biol 1999;83:21-6.

TERMİNAL KADIN DOĞUM DERGİSİ
HUKUK DANIŞMA KURULU

- **Çalıştığınız kurumlara vereceğiniz idari savunmaların hazırlanması**
- **Muhakkiklere vereceğiniz savunmalar**
- **Savcılık yada mahkemelerde vereceğiniz ifade ve savunmalar**
- **Mahkemelerde devam eden davalarınız hakkında danışmanlık almak istediğinizde lütfen aşağıdaki faks yada e-mail ile bize ulaşınız.**

e-mail: İnfo@kadındogumdergisi.com faks: 0312-4359039

Kadın Doğum Dergisi
2003;2(2) : 99-101

İKİNCİ VE ÜÇÜNCÜ TRİMESTER GEBELERDE PAP-SMEAR İNCELEMESİ

Pap Smear Screening in Pregnancy During Second and Third Trimesters

Dr.Başak Baksu, Dr. Ahmet Varolan, Dr. Tevfik Yoldemir, Dr. Ali Yazgan, Dr. Atıf Akyol, Dr. İnci Davas
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ÖZET

Amaç: İkinci ve üçüncü trimesterde rutin obstetrik takibe gelen gebelerde Pap smear sonuçları incelenmiştir.
Materyal ve Metod: İkinci trimesterde 30 ve üçüncü trimesterdeki 44 gebede Pap smear alınıp Paponicolaou sınıflamasına göre değerlendirilmiştir. Servikovaginal infeksiyonlar uygun ajanlarla tedavi edilip obstetrik takiplere devam edilmiştir.
Bulgular: İkinci trimesterdeki gebelerin %26.7'sinde klas 2A, %53.3'inde klas 2B, %13.3'ünde klas 2AB ve %6.7'sinde klas 2BC saptanmıştır. Bu grupta %33.3 Trichomonas vaginalis, %30 nonspesifik enfeksiyon %13.3 Trichomonas vaginalis ve Candida albicans saptanmıştır. Üçüncü trimesterdeki gebelerin %20.5'sinde klas 2A, %38.6'inde klas 2B, %20.4'ünde klas 2AB, %18.2'sinde klas 2BC ve %2.3'ünde klas 2C saptanmıştır. Bu grupta %27.3 Trichomonas vaginalis, %18.2 Candida albicans, %13.6 nonspesifik enfeksiyon, %9.1 Trichomonas vaginalis ve Candida albicans ve saptanmıştır. Toplam gebenin %71.6'sında enfeksiyon saptanmıştır.
Sonuç: Smear incelemesinin obstetrik muayenede kullanılması vaginal enfeksiyonların tanı ve tedavisi, olası prekanseröz lezyonların saptanmasında ve oluşabilecek erken doğum ve/veya erken membran rüptürünü önlemek açısınan faydalı olacaktır.
Anahtar Kelimeler: Gebelik, Pap Smear, Servikovaginal infeksiyon

ABSRTACT

Objective: Pap smear screening in second and third trimesters of pregnancy was evaluated.
Material and Method: Pap smears from 30 pregnant women in 2.trimester and from 44 women in 3.trimester were evaluated according to Paponicolaou classification. Cervicovaginal infections were treated as appropriate.
Results: Incidence of class 2A, 2B, 2AB and 2BC in the 2.trimester was respectively %26.7, %53.3, %13.3, %6.7. In this group, incidence of infection by Trichomonas vaginalis, nonspesific infection and coinfection by Trichomonas vaginalis and Candida albicans was respectively %33.3, %30, %13.3. In the 3.trimester, incidence of class 2A, 2B, 2AB, 2BC and 2C was respectively %20.5, %38.6, %20.4, %18.2, %2.3. In this group, incidence of infection by Trichomonas vaginalis, candida albicans, nonspesific infection, and coinfection by Trichomonas vaginalis and Candida albicans was respectively %27.3, %18.2, %13.6, %9.1. In general, infection rate was %71.6.
Conclusion: Pap smear screening during pregnancy is valuable in the diagnosis and treatment of cervicovaginal infections, in detection of probable precancerous lesions and in prevention of preterm labor and/or premature rupture of membranes.
Key Words: Pregnancy, Pap smear, Cervicovaginal infection

GİRİŞ

Gebelik sırasında hem servikal guddeler hem de stromada fizyolojik değişiklikler söz konusudur. Bu değişiklikler, ektropion ve vakuollerden zengin sitoplazma içeren ve endoservikal gudde hiperplazisini anımsatan atipik hücrelerin oluşturduğu skuamöz metaplaziye neden olurlar (1,2). Trofoblastik doku, servikovaginal sitolojik incelemede hücrelerde yüksek derecede atipik görünüme neden olabilir (3). Arias-Stella hücreleri ile glandüler anormal hücreler arasında ayrım yapmak güçleşebilir (3). Prenatal Pap smear'de displazi insidansı %2.6 olarak yayınlanmıştır (4). Rutin prenatal servikal sitolojik inceleme çok pahalı olmayan bir işlemdir. Son iki yıl içerisinde normal servikal sitolojik inceleme yaptıran gebelerde bakılması gerekmemektedir (5).

Gebeler servikovajinal enfeksiyon varlığına dikkat edilmelidir, çünkü enfeksiyonun erken doğum eyleminde ve postpartum infeksiyöz morbiditede rolü olduğu bilinmektedir (6). Papanicolaou smear'de enflamasyon saptanan gebelerde erken doğum insidansı %41.2, saptanmayanlarda ise % 17.2'dir (7). Ancak bazı yayınlar Pap smear'in enfeksiyon taramasında yapılmasının doğru olmadığını savunmuştur (8). Gram boyama ile yapılan enfeksiyon taramaları Pap smear ile karşılaştırılmış ve enfeksiyon saptanması açısından belirgin fark bulunamamıştır (9).

Çalışmamızda gebelerde Pap smear kullanarak servikovaginal sitopatolojiyi ve varsa enfeksiyonu saptamayı amaçladık.

MATERYAL ve METOD

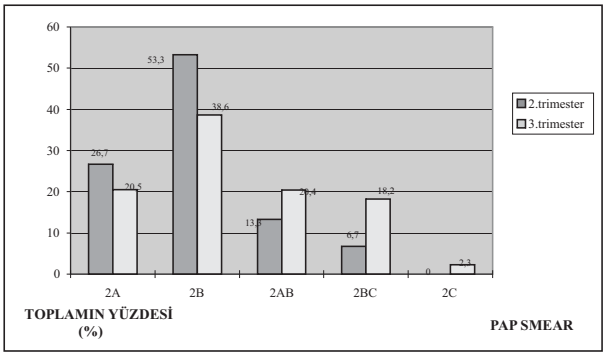
Polikliniğimize başvuran ve rastgele seçilen 30 ikinci trimesterde ve 44 üçüncü trimesterdeki gebeye Pap smear incelemesi yapılmıştır. Smear, 'stick' spatula ile alınmıştır. Smear sonuçları Paponicolaou sınıflamasına göre tek bir sitolog araştırmacı tarafından yapılmıştır. Trichomonas vaginalis saptanan olgulara per oral metranidazol 250 mg günde 3 kez 7 gün verilmiştir. Candida albicans saptanan olgulara tiokonazol 100 mg vaginal tablet günde 1 kez üç gün verilmiştir. Nonspesifik enfeksiyon saptanan olgulara da ampisilin 500 mg günde 4 kez 7 gün verilmiştir. Tedavi sonrası olgular muayene edilmiş ve semptomlar sorgulanmıştır.

BULGULAR

İkinci trimesterdeki 30 gebenin yaş ortalamaları 28.03±4.97 ve 3.trimesterdeki 44 gebenin yaş ortalamaları 26.21±4.41'dir. Pap smear incelemesinde sitopatolojik sınıflandırma klas I-V olarak 5 grupta belirtilmiştir (Tablo 1). İncelemede, 2.trimesterdeki gebelerin %26.7'sinde (8/30) klas 2A, %53.3'inde (16/30) klas 2B, %13.3'ünde (4/30) klas 2AB ve %6.7'sinde (2/30) klas 2BC bulguları saptanmıştır (Şekil 1). Bu grupta %33.3 (10/30) olguda Trichomonas vaginalis, %13.3 (4/30) olguda Trichomonas vaginalis ve Candida albicans ve %30 (9/30) olguda nonspesifik enfeksiyon saptanmıştır (Şekil 2). Üçüncü trimesterdeki gebelerin Pap smear incelemesinde, %20.5'sinde (9/44) klas 2A, %38.6'inde (17/44) klas 2B, %20.4'ünde (9/44) klas 2AB, %18.2'sinde (8/44) klas 2BC ve %2.3'ünde (1/44) klas 2C bulguları saptanmıştır (Şekil 1). Bu grupta %18.2 (8/44) olguda Candida albicans, %27.3 (12/44) olguda Trichomonas vaginalis, %9.1 (4/44) olguda Trichomonas vaginalis ve Candida albicans ve %13.6 (6/44) olguda nonspesifik enfeksiyon saptanmıştır (Şekil2). Yetmişdört gebenin %71.6'sında (53/74) enfeksiyon saptanmıştır. Enfeksiyon saptanan ve tedavi verilen gebeler sonraki kontrollerinde semptomlar açısından sorgulanmış ve tam tedavi hepsinde sağlanmıştır. Gebelerin hepsi 36 gebelik haftasından sonra doğumlarını gerçekleştirmişlerdir.

Tablo 1- Sitopatolojik Sınıflandırma

KLAS I	NORMAL
Klas II	İltihaplı örtücü epitel hücreleri ve benign glandüler hiperaktivite (=Benign İltihaplı)
Klas III	Prekanseröz değişmeler gösteren benign örtücü epitel hücreleri (=Benign prekanseröz)
Klas IV	Malignensi açısından şüpheli hücrelerin Görülmesi (=Şüpheli)
Klas V	Malign hücrelerin görülmesi (= Malign)



Grafik 1. Pap smear sonuçlarının dağılımı

TARTIŞMA

Rutin gebe kontrolünde Pap smear alınması çalışmacılar tarafından defalarca tartışılmış ve maliyet-kazanç hesapları yapılmıştır (4,5). Toplam 1377 gebenin katıldığı ve prenatal smear alınan bir çalışmada displazi insidansı %2.7 olarak saptanmıştır (4). Bizim çalışmamızda 74 gebenin birinde klas III sitopatolojik sonuç saptanmış ve gebenin enfeksiyon tedavisi sonrası yapılan muayenesinde dizplazi saptanmamıştır. Ancak serimiz az sayıda olgu içermektedir ve populasyonumuzda insidans araştırabilmek için daha geniş bir kitle incelenmelidir. Rutin servikal sitolojik inceleme gebelerde maliyet-kazanç açısından faydalı olarak saptanmıştır(5). Adölesan gebelerde yapılan bir çalışmada Pap smear anormallikleri %38 olguda saptanmış ve bu grup gebelerde rutin Pap smear taramasının maliyet-kazanç açısından faydalı olduğu savunulmuştur (10).

Vaginal enfeksiyonların preterm doğum eyleminde rolü olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (11,12). Bir çalışmada, 24-28. gestasyonel haftalar arsında 10 ayrı merkezde toplam 2929 gebe vaginal enfeksiyonlar açısından incelenmiştir. Bakteriyal vaginozis %23.4, trichomonas %3.3 and monilia %19.5 oranında saptanmıştır. Yirmisekizinci haftada saptanan bakteriyal vaginozisin artmış spontan erken doğum riski (odds ratio 1.84, 95% confidence interval 1.15-2.95, $p<0.01$) oluşturduğu saptanmıştır. Trichomonas saptanması erken doğum riskini arttırmamıştır (11).

Çalışmamızda gebelerin %71.6'sında tek ajan veya birkaç ajan içeren enfeksiyon saptanmıştır. Candida enfeksiyonu hariç diğer enfeksiyonlar 2. trimesterde, 3. trimestere göre daha sık olarak saptanmıştır. Candida enfeksiyonu ise 3. trimesterde ikinci sıklıkla görülmüştür.

Başka bir çalışmada da erken gebelikte servikovaginal infeksiyonu olanlarda erken doğum riskin arttığı saptanmıştır (odds ratio 2.8, 95% confidence interval 1.1-7.4 ; $P<0.04$) (12). Doksaniki gebenin incelendiği bir çalışmada Pap smear'de enflamasyon saptanan 34 olgunun (%37) %41.2'sinde ve enflamasyon olmayan olguların %17.2'sinde erken doğum saptanmıştır (relatif risk of 2.40, %95 confidence interval 1.19-4.83) (7).

Bakterial vaginozis araştırılmasında Pap smear birkaç sitolog tarafından incelenirse sensitivite %80.7 ve spesifisite % 90 olarak bulunmuştur. Sensitivite ve spesifisite Pap smearler tek bir sitolog tarafından incelendiğinde sırasıyla %87 ve %97 olarak artmaktadır (9). Çalışmamızda tüm smearler tek bir sitolog tarafından yapılmıştır. Dolayısıyla Gram boyama ile birkaç sitologun enfeksiyon araştırması Pap smeare göre daha anlamlı olmasına karşın tek sitolog incelemesinde bu farkın olmaması çalışmamızın değerlendirmesinin anlamlı olacağını göstermektedir.

Gebelerin enfeksiyon tedavileri literatüre göre standardize edilmiştir. Trichomonas vaginalis saptanan olgulara per oral metranidazol 250 mg günde 3 kez 7 gün verilmiştir. Candida albicans saptanan olgulara tiokonazol 100 mg vaginal tablet günde 1 kez üç gün verilmiştir. Nonspesifik enfeksiyon saptanan olgulara da ampisilin 500 mg günde 4 kez 7 gün verilmiştir. Mikst enfeksiyon saptanan olgulara da tedavi kombine edilmiştir. Tedavi sırasında ve bitiminde gebelerde yan etki saptanmamıştır. Gebelerin takibi obstetri polikliniğinde yapılmıştır. Olguların hepsi termde doğum yapmışlardır.

Rutin obstetrik ziyarette yapılan spekulum muayenesi ve Pap smear muhtemel vaginal enfeksiyonların ve olası prekanseröz lezyonların saptanmasında önem taşımaktadır. Çalışmamızda prekanseröz lezyon saptanmamıştır. Olguların %71.6'sında enfeksiyon saptanmıştır. Enfeksiyonun tedavisi oluşabilecek erken doğum ve/veya erken membran rüptürünü önlemek açısından faydalı olacaktır. Kanımız, jinekolojik muayenenin bir bölümü olan smear incelemesinin obstetrik muayenede de sıklıkla kullanılmasıdır. Bunun yararlılığının kesinleştirilmesi için geniş kitlelerle çalışmaların yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1- Michael CW, Esfahani FM. Pregnancy related changes: a retrospective review of 278 cervical smears. Diagn Cytopathol 17(2):99-107, 1997

2- Pishanodi LR, Jovanoska S. Spectrum of cytologic changes in pregnancy. A review of 100 abnormal cervicovaginal smears. Acta Cytol 39(5):905-8, 1995

3- Kobayashi TK, Okamoto H. Cytopathology of pregnancy-induced cell patterns in cervicovaginal smears. Am J Clin Pathol. 114, Suppl: S6-20; 2000

4- Londo R, Bjelland T, Girod G, Glasser M. Prenatal and postpartum Pap smears: Do we need both? Fam Pract Res J 14(4):359-67, 1994

5- Carter PM, Coburn TC, Luszczak M. Cost effectiveness of cervical cytologic examination during pregnancy. J Am Board Fam Pract 6(6):537-45, 1993

6- Jacobsson B, Pernevi P, Chidekel L, Jorgen Platz-Christensen J. Bacterial vaginosis in early pregnancy may predispose for preterm birth and postpartum endometritis. Acta Obstet Gynecol Scand 81(11): 1006-10, 2002

7- Blake RL Jr, Dilger S, Ingram E, Gary JW. Cervical inflammation and preterm delivery in pregnant women with a history of preterm delivery. J Am Board Fam Pract 7(6):464-71, 1994

8- Lanovette JM, Puder KS, Berry SM, Bryant DR, Dombrowski MP. Is inflammation on Papanicolau smear a risk factor for preterm delivery? Fetal Diagn Ther 12(4):244-7,1997

9- Lamont RF, Hudson EA, Hay PE, Morgan DJ, Modi V, Ison CA, Taylor Robinson D. A Comparison of the use of Papanicolaou-stained cervical cytological smears with gram-stained vaginal smears for the diagnosis of bacterial vaginosis in early pregnancy. Int J STD AIDS 10(2):93-7, 1999

10-Quinlivan JA, Petersen RW, Gurrin LC. High prevalence of chlamydia and Pap-smear abnormalities in pregnant adolescents warrants routine screening. Aust NZ J Obstet Gynecol 38(3):254-7, 1998

11-Meis PJ, Goldenberg RL, Marcer B, Moawad A, Das A, McNellis D, Johnson F, Iam JD, Thom E, Andrews WW. The pretem prediction study: significance of vaginal infections. Am J Obstet Gynecol 174(4),1231-5, 1995

12-Hay PE, Lamont RF, Taylor Robinson, Morgan DJ, Ison C, Pearson J. Abnormal bacterial colonisation of the genital tract and subsequent preterm delivery and late miscarriage. BMJ 308:295-8, 1994

Kadın Doğum Dergisi
2003;2(2) : 102-105

KONJENİTAL ANOMALİLERİN PRENATAL TANISINDA ULTRASONOGRAFİNİN YERİ

The place of ultrasonography in the prenatal diagnosis of congenital anomalies

Dr. Ali Pur, Dr. Ahmet Varolan, Dr. Başak Baksu, Dr. İnci Davas, Dr. Atıf Akyol, Dr. Ali Yazgan
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ÖZET

Amaç: Ultrasonografinin fetal anomali taramasındaki yerini belirlemektir.
Materyal-Metod: Yirmi gebelik haftası üzerinde 3445 gebe konjenital anomali açısından taranmış, olgular 'anomalili' ve 'sağlıklı' olarak sınıflandırılmıştır.
Bulgular: Gruplar arası eğitim düzeyi, parite ve sigara kullanımı açısından fark yoktu($p>0.05$). Anomalili grupta 35 yaş üstü, vasıfsız çalışan, taşradan gelmiş olmak, birinci derece akraba evliliği, hidroamnios ve polihidroamnios durumları anlamlı derecede yüksektir ($p<0.05$). Olgularımızda konjenital anomali oranı %1.6'dır (55/3445). Bu fetusların %56'sı (32) canlı, %44'ü (25) ölü olaral doğurtulmuştur. Doğum sonrası 'sağlıklı' olarak değerlendirilen iki fetusta anomali saptanmış ve üç fetusta ise prenatal saptanan anomalilere ek anomali gözlenmiştir.
Sonuç: Ultrasonografi başta yüksek riskli gebeler olmak üzere tüm obsterik muayenelerde sistematik olarak kullanılırsa konjenital anomali saptama oranı yükselecektir.
Anahtar Kelimeler: Ultrasonografi, Konjenital anomali, Prenatal tanı

ABSTRACT

Objective: To evaluate the role of ultrasonography in the prenatal diagnosis.
Materials and Methods: 3445 pregnant women above 20 gestational weeks were evaluated by ultrasonograhy. Subjects were grouped as 'with anomalies' and 'without anomalies'.
Results: There were no significant differences between groups with regard to education level, parity and smoking. However, being over 35 years, living in rural places, first degree relative marriages, oligo and polyhydroamnios were significant in the anomaly group ($p<0.05$). In 55 subjects (1.6%), fetal congenital anomalies were identified.The fetuses with congenital anomalies, 56% (32) were born alive and 44% (25) were born dead. Two fetuses identified as 'healthy' were born with congenital anomalies and in three fetuses with congenital anomalies, more anomalies were observed than identified.
Conclusion: Systematic obstetric ultrasonographic examination will help in the prenatal diagnosis of congenital anomalies.
Key Words: Ultrasonography, Congenital Anomaly, Prenatal diagnosis

GİRİŞ

Geçmişte ve günümüzde perinatal dönemde konjenital anomaliler mortalite ve morbidite nedenleri arasında oldukça önemli bir yer tutmaktadır. Ultrasonografinin obstetrikte yoğun kullanımı ve aletlerin teknik kapasitelerinin artışı, bilgi birikimi ile birleşerek, prenatal tanıda gündemimize yerleşmiştir. Amacımız, ultrasonografinin 20.gebelik haftasının üzerinde fetal anomali taramasındaki yerini belirlemek ve yenidoğan dönemindeki patolojik bulgular ile sonografik bulguların doğruluğunu değerlendirmektir.

YÖNTEM VE GEREÇLER

Yirminci gestasyonel haftanın üstü 3445 gebenin yapılan obstetrik ultrasonografisinde endikasyon ne olursa olsun tüm fetuslar konjenital anomali yönünden tarandı. İnceleme aynı doktor tarafından, aynı uzman doktorla konsülte edilerek, Aloka 1100, 3.5mHz'lik konveks transdüser kullanılarak gerçekleştirildi.

Hastalar sırtüstü pozisyonda, tüm uterus transvers ve longitudinal eksende tarandı. Fetusların incelenmesinde sistemli olarak fetal anatomi değerlendirildi. Baş çevresi (HC), abdomen çevresi (AC), baş çevresi/abdomen çevresi oranı (HC/AC), ve tahmini fetal ağırlığın değerlendirilmesinde, biparietal çap (BPD), femur uzunluğu (FL) ölçümlerinde Hadlock 1983 tabloları kullanıldı. Fetal konjenital anomalilerin rutin taramasında femur dışındaki kemiklerin görülmesi ile yetinilerek ölçümleri yapılmadı. Ancak vücutta yapısal defekt; kemiklerin ekojenitesinde değişme; FL, BPD'de ve fetal ağırlıkta gestasyonel yaşa uygunsuzluk tesbit edilen vakalarda, tüm uzun kemikler, iskelet displazilerini ekarte etmek için ölçüldü. Tüm vakalarda fetal mesanenin görülmesine dikkat edildi. Fetal mesanenin tesbit edilemediği vakalarda, fetal renal patolojiyi ekarte etmek için 30. haftadan sonra ultrasonografik tetkik tekrarlandı.

Amnios sıvı indeksini (AFİ) uterus dört kadrana bölünerek, en derin amnios cebi içinde kordon olmamak kaydıyla ölçümü cm olarak alındı. Buna göre oligohidramnios <5cm, polihidramnios >24cm olarak değerlendirildi.

Olgular 'konjenital anomalili' ve 'sağlıklı' olarak ikiye ayrıldı. Yaş ise 15-45 yaşlar arası beşer yıl olarak gruplandırıldı. Gruplar yerleşim yeri (köy, kent), eğitim düzeyi (okur-yazar değil, okur-yazar, ilkokul, ortaokul, lise, üniversite), parite, sigara kullanımı, çalışma durumu (çalışmayan, vasıfsız çalışan, maaşlı), akrabalık (yok, birinci, ikinci derece) yönünden karşılaştırıldı.

Verilerin istatistiki analizi epi-info 2000 programında ki kare testi kullanılarak yapılmıştır.

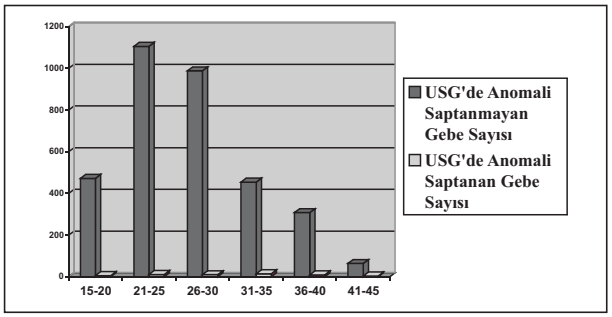
BULGULAR

Obstetrik ultrasonografi sonucunda 3445 gebenin 55'inde (%1.6) konjenital anomali saptanmıştır. Doğum sonrası takiplerinde, iki vakada tanı konulamamış olup üç vakada ise daha önce tanı konulmamış ek anomaliler saptandı.

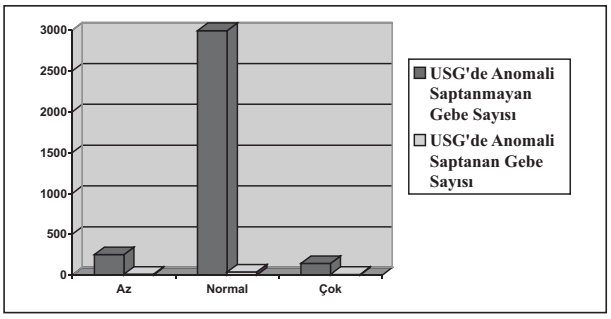
Konjenital anomalili grup ile sağlıklı grup arasında eğitim düzeyi, parite ve sigara kullanımı yönünden fark yoktu($p>0.05$). Köyden gelenler (anomalilerin %65,3'ü), çalışmayan (anomalili grubun %58.1'i), birinci derece akrabalarda (%30.6 anomali) ve 31 - 40 yaş grubunda (anomalili grubun %44.5'i) konjenital anomali insidansı anlamlı olarak yüksekti($p<0.05$).

Konjenital anomali saptanmayan gebelerde polihidramnios oranı %4.2, oligohidramnios oranı %4.7 iken, anomalili grupta sırasıyla %13.5 ve %18.7 idi. Amnios mayisinin normal sınırlar dışında olması ile fetal anomali arasında çok ileri derecede anlamlı ilişki vardır ($p<0.001$).

Sistemlere göre anomali dağılım ise 26 (%47) merkezi sinir, 15 (%27) ürogenital, 3 (%5.5) kardiovasküler, 7 (%13) gastrointestinal sistemler, 4 (%7.5) ise muhtelif organ ve sistem anomalisi olup 30'u (%54.5) canlı, 25'i (%45.5) ölü olarak doğurtulmuştur.



Grafik 1. Gebelerin yaş gruplarına göre dağılımı



Grafik 2. Olguların amniyos miktarına göre dağılımı

Tablo 1. USG'de saptanan konjenital anomalilerin sistemlere göre dağılımı

	Ultrasonografik Tanı	Postpartum Tanı	Canlı	Ölü
Merkezi Sinir Sistemi				
Anensefali	8	8	2	6
Anensefali + Meningosel	5	5	-	5
Meningosel	6	6	6	-
Ensef alosel	2	2	-	2
Hidrosefali	5	5	-	5
GenitoÜriner Sistem				
Polikistik Böbrek	5	5	3	2
Hidronefroz	6	6	4	2
Hidrosel	4	4	4	-
Kardio - Vasküler Sistem				
Kardiomegali	3	3	3	-
VSD	-	2	2	-
Gastro İntestinal Sistem				
Gastroşizis	1	1	1	-
Damak - Dudak Yarığı	3	3	3	-
Özofagus Atrezisi	2	2	2	-
Diafragma Hernisi	1	1	1	-
Diğerleri				
'Club Foot'	1	1	1	-
Kistik Higroma	2	2	-	2
Sakrokoksigeal Teratom	1	1	-	1
Toplam	55	57	32	25

Merkezi sinir sistemi anomalisi saptanan 26 olgumuz tüm anomalilerin %47'sini oluşturmaktadır. Bunların 17'si (%65) ölü, 9'u (%35) canlı doğmuş olup hepsi kısa sürede yenidoğan ünitesinde eks olmuştur. Anomalilerin 8'i (%31) anensefali, 5'i (%19) anensefali+meningosel, 2'si (%8) ensefalosel, 6'sı (%23) meningosel, 5'i (%19) hidrosefali idi. Bir olguda ise hidrosefali+ekstremite kısalığı gözlenmiştir. Olguların yaş ortalaması 31,53 ± 6,5'dır.

Ürogenital sistem anomalisi 15 olup anomalilerin %27'sini oluşturmaktadır. Bunların 11'i (73) canlı, 4'ü (%27) ölü doğmuştur. Olguların 5'i (%33) polikistik böbrek, 6'sı (%40) hidronefroz, 4'ü (%27) hidrosel olarak saptanmıştır. Anne yaş ortalaması 27,85 ± 0,63'dır.

Kardiovasküler anomali sayımız 5 (%9) olup, USG'de ancak 3'ü saptanmıştır. Konjenital kardiak anomalisi olan 5 olgunun 3'ü (%5,5) kardiomegali, 2'si (%3,5) ventriküler septal defekti (VSD) olup USG'de saptanamamıştır. Olguların tümü canlı doğmuştur. Yenidoğanda çekilen ekokardiografi sonucu 2 vakaya VSD tanısı konulmuştur. Olguların yaş ortalaması 29,66 ± 9,15 idi.

Gastrointestinal sistem anomalisi 7 olup tüm anomalilerin %13'dür. Bu olguların 1'i (%1,9) gastroşizis, 3'ü (%5,6) dudak-damak yarığı, 2'si (%3,6) özofagus atrezisi, 1'i (%1,9) diafragma hernisi idi. Olguların 6'sı (%86) canlı, 1'i (%14) ölü olarak doğmuştur. Olguların yaş ortalaması 27,36 ± 5,15 idi.

Ultrasonografide saptanan diğer konjenital anomaliler ise; bir (%1,9) 'club foot' olup canlı olarak doğurtuldu; iki (%3,7) kistik higroma olgusu ölü doğum yaptırıldı; bir (%1,9) sakrokoksigeal teratom tip 3 ölü doğurtuldu.

TARTIŞMA

Ultrasonografik tecrübelerin artması ve teknolojik gelişmeler sonucu prenatal tanıda önemli mesafe alınmıştır(1). Ancak, rutin obstetrik USG kullanımı halen tartışmalıdır. Ancak çoğu vakada değişik nedenlerle yapılan inceleme sonucu anomaliler tesbit edilebilmektedir. Diagnostik ultrasonografi 25 yıldır kullanılmaktadır ve bu süre içinde hiçbir yan etki bildirilmemiştir(2).

Fetal konjenital anomali saptanan ve saptanmayan gebeler arasında eğitim düzeyi açısından anlamlı bir fark görülmedi ($p>0.05$). Fetal anomali tesbit edilenlerin çoğunluğu köyden gelen ve vasıfsız çalışanlardı. Sosyo-ekonomik durum, sosyal güvencenin olmaması bu durumda etkili olabilir. Bulgularımız başka çalışmalarla da uyumludur(3).

Fetal konjenital anomali saptanan gebeler 31-35 ve 36-40 yaşlarında yoğunlaşmakta idi. 36-40 yaş grubunda, USG'de konjenital anomali saptanmayan gebelerin oranı %9.1 iken, aynı grupta konjenital anomali saptananların oranı %17.9 idi ($p<0.05$).

Birinci derece akraba evliliği olan gebelerde saptanan konjenital anomali oranı %30.6 iken anomali saptanmayan gebelerin oranı %17.3'tü($p<0.05$). Konjenital anomali ile birinci derece akraba evliliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur($p<0.05$). Eskişehir ve çevresinde Akşit ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akraba evlilik oranı %18.2 olarak bulunmuş, akraba evliliği ile konjenital anomaliler arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir(4). Akraba evliliğinin genel popülasyondaki konjenital anomali oranının ve multifaktöriyel geçişi olan hastalıkların yenilenme riskini arttırdığı çeşitli yayınlarda bildirilmektedir(5)

Gebelikte sigara kullanımının fetal anomali insidansını arttırdığı bir çok çalışmada bildirilmiştir(6). Ancak, bu durumun günde tüketilen sigara sayısı ile ilgili olduğu vurgulanmıştır(3). Bazı yayınlarda ise sigaranın konjenital anomali riskini arttırmadığı, ancak abortus ve düşük doğum ağırlığına yol açtığı bildirilmektedir(6). Çalışmamızda sigara içen gebeleri günde içtikleri sigara sayısına göre (içmeyen, 1-5, 6-10, 11-15, 16 ve üstü) gruplandırdık. Fetal konjenital anomali açısından gruplar arasında fark yoktu($p>0.05$). Ancak sigara içen gebelerin büyük çoğunluğunun günde 10 adetten az sigara içmesinin, sigaranın konjenital anomalilerin oluşumuna etkisini araştıran çalışmalarda sonucu gölgelediği kanısındayız. Konu ile ilgili yapılan bir çalışmanın sonuçları da çalışmamızla benzerlik göstermektedir(4).

Amnios mayinin çok veya az olması USG'de konjenital anomalilerin tanısında önemli bir bulgudur. Ultrasonda konjenital anomali saptanmayan gebelerin %4.2 polihidramnios, %7.4'ünde oligohidramnios varken aynı oranlar konjenital anomali tesbit edilen gebelerde sırası ile %13.5 ve %18.7 olarak bulundu. Oranların karşılaştırması istatistiksel olarak anlamlıydı($p<0.05$). Amnios mayi miktarları ile ilgili sonuçlarımız literatürle uyumlu olup konjenital anomalili gebelerde amnios mayi miktarı normal popülasyona göre anlamlı olarak daha az veya daha fazla bulunmuştur(7).

İncelenen 3445 olgunun 55'inde (%1.6) major konjenital anomali saptanmıştır. Çalışma sırasında kliniğimizde toplam 2345 doğum gerçekleşmiş olup 2309'i (%98,5) canlı, 36'sı (%1,5) ise ölü doğumdur. Çalışmaya ait dönemde toplam 57 anomalili doğumdan 32'si (%56) canlı, 25'i (%44) ölü doğurtulmuştur. Anomali saptanan vakalarının tümü doğum ve terminasyon için kliniğimizi tercih etmiştir. Dolayısı ile toplam ölü doğumlarda anomali insidansı (%69) yüksek bulunmaktadır. Ancak USG tetkik grubumuza ait gebeler 28-32 haftaları arası 2. kez kontrol taramasına büyük çoğunlukla özen göstermelerine rağmen, doğum zamanında sosyo-ekonomik şartlarına uygun ve kendi semt sağlık birimlerini tercih edenlerin sayısı ise dikkat çekmektedir. Fetal konjenital anomalilerin sıklığı çeşitli yayınlarda farklılıklar göstermektedir(8,9).

Bu hususdaki çalışmaların farklılığının en önemli nedenleri şüphesiz referans klinik olma özelliği, obstetrisyenin deneyimi ve kullanılan USG cihazının tetkik özellikleridir.

Çalışmamızda 5 kardiotorasik anomaliden 2 VSD vakasını USG'de tesbit edilemedi. Bu alanda risk taşıyan gebeleri ve USG'de kalbin "dört odacık" görüntüsünü ve aort ile pulmoner arter çıkışlarını dikkatli değerlendirmede tesbit edilen patolojik olguları fetal ekokardiyografi yapılmasına ve refere merkezlere yönlendirilmeleri uygun olacaktır.

Tüm gebelerin takip boyunca en az bir kez ultrasonografik tetkik yapılması hiç olmazsa majör anomalilerin prenatal dönemde yakalanmasını sağlayacaktır. Özellikle yüksek risk taşıyan gebeler 20-23. gebelik haftalarında mutlaka fetal anomaliyi çok iyi değerlendiren kişiler tarafından dikkatlice incelenmelidirler. Yüksek riskli hasta grubunda, eğer ultrasonografik tetkikte anomali tesbit edilmişse uygun aralıklarla USG tekrarlanması yararlı olur. Hangi endikasyonla yapılırsa yapılsın gebelerde yapılan tüm ultrasonografik tetkiklerde gebeler konjenital anomali yönünden sistemli olarak taranmalıdırlar. Bu da şüphesiz fetal prognozu, doğum şeklini ve postnatal dönemdeki yaklaşımı etkileyecektir. Hayatla bağdaşmayacak patolojilerin tesbiti erken dönemde terminasyon şansını sağlayacaktır. Bu alanda bazı intrauterin fetal terapötik girişimler uygulanabilir.

KAYNAKLAR

1- Peter W, Callen MD. Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology. Philadelphia, Pennysylvania, WB Sanders Comp, 1997;292-5

2- Hobbins JC, Winsberg F, Berkowitz RL. Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology. Second edition. Baltimore, Williams & Wilkins, 1984;348-67

3- Harson JW. Teratogenic Causes Of Congenital Abnormalities. In: Rudolph AM (ed). Rudoplh's Pediatrics. 19th ed. Baltimore, Prentice-Hall International Inc., 1991;434-42

4- Akşit M, Kılıç Z, Sönmez B ve ark. Kongenital malformasyonlarda prenatal risk faktörleri. Anadolu Tıp Dergisi, 1987; 9(2);263-74

5- Yüksel M. Genetic Bozukluklar. In: Neyzi O, Ertuğrul T (eds). Pediatri Cilt 1, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 1993;133-60.

6- Hemminki K, Mutanen P, Saloniemi A. Smoking and occurrence of congenital malformations and spontaneous abortions: Multivariate analysis. Am J Obstet Gynecol 1983;145:611-6

7- Phelan JP, Ahn MO, Smith CV, et al. Amniotic fluid index measurements during pregnancy. J Reprod Med 1987; 32: 601-7

8- Yalçın Ö, Bengisu E, Buyru F ve ark. Kliniğimiz beş yıllık materyalinde konjenital anomali insidansı. Zeynep Kamil Tıp Bülteni 1987:19(2):339-44

9- Sönmez B. Konjenital malformasyon sıklığı, özellikleri ve major malformasyonlarda kromozom analiz sonuçları. Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD. Uzmanlık Tezi 1985.

Kadın Doğum Dergisi
2003;2(2) : 106-109

TEKRARLAYAN EKTOPİK GEBELİK OLGULARINDA CERRAHİ: İKİ OLGU SUNUMU

Surgery in Recurrent Ectopic Pregnancy: Two Cases

Dr. R. Sinan Karadeniz, Dr. M. Metin Altay, Dr. P. Aylin Çil, Dr. Leyla Çakır, Dr. Ayşe Solaroğlu, Dr. Ali Haberal

SSK Ankara Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi

ÖZET

Ektopik gebelik ölümle sonuçlanabilecek acil bir olay olmanın yanında hastanın ileriki fertilitesini etkilemesi bakımından önemlidir. Ektopik gebelik sonrası spontan konsepsiyon hızı %50-80'lere düşer. Ektopik gebeliğin rekürrensinde en önemli risk faktörü bir kez ektopik geçirmiş olmaktır. Tedavide konzervatif yaklaşımla (salpingotomi) amaç tüpü korumaktır, ancak geride kalan tüp hasarlı olabileceğinden ektopik gebelik tekrarlama riskini arttırabilir. Radikal cerrahi (salpenjektomi) ile konzervatif cerrahide benzer fertilite ve rekürrens hızları bildirilmiştir, aslında bu hızları belirleyen hastanın kendi fertilite özellikleri, karşı tüpte hasar varlığı ve geçirilmiş diğer tubal cerrahilerdir. İki ektopik sonrası spontan canlı çocuk doğurma şansı %4'lere kadar düşmektedir. Bu hastaların büyük kısmı reprodüktif performansı düşük ve infertilite özellikleri olan olgulardır. Böyle olgularda tekrarlayan ektopik gebelik cerrahisinde konzervatif olmak yerine salpenjektomi yapılarak gerekirse hasta yardımcı üreme tekniklerine yönlendirilmelidir. Sunulan ilk vaka bu duruma örnektir, üçüncü ektopik gebelik operasyonunda radikal cerrahi ile yardımcı üreme tekniklerine hazırlanmıştır. İkinci olgu ise ikinci kez aynı tüpten ameliyat edilerek salpenjektomi yapılmış, karşı taraf tüpü sağlam olan hasta spontan gebe kalarak doğum yapmıştır.

Anahtar Kelimeler: Ektopik gebelik, konzervatif cerrahi, radical cerrahi, rekürrens

ABSTRACT

Besides being an emergency that could be lethal, ectopic pregnancy is an important event that influences the future fertility of the patient. The rate of spontaneous conception after ectopic pregnancy drops to 50-80%. The most important risk factor for recurrence of ectopic pregnancy is to have the ectopic pregnancy at first. The aim of conservative treatment (salpingotomi) is to preserve the tube, but the tube to be left would be a damaged one and the risk for recurrence of ectopic pregnancy might be increased. Radical (salpingectomy) and conservative surgery are shown to result in similar rates of subsequent fertility and recurrence, actually what determines these rates are the fertility characteristics of the patient, condition of the contralateral tube and previous tubal surgery. After two ectopic pregnancies, the chance of an intrauterine pregnancy being completed to term is reduced to nearly 4%, and many of these patients have poor reproductive performance and infertility problem. In the surgery for recurrent ectopic pregnancy in such cases, instead of being conservative, salpingectomy should be performed and the patient must be directed to assisted reproductive technology if required. The first case reported is an example to this condition, that's a patient prepared for assisted reproductive techniques by radical surgery in her third ectopic pregnancy surgery. The second case is one who's operated for the second time on the same tube for ectopic pregnancy, again salpingectomy was performed, and since the patient had a healthy contralateral tube she became pregnant spontaneously and gave birth to a live child.

Key Words: Ectopic pregnancy, conservative surgery, radical surgery, recurrence assisted reproductive assisted reproductive

GİRİŞ

Ektopik gebelik, gelişmiş ülkelerde gebelikle ilgili anne ölümlerinin en sık sebebini teşkil etmektedir. Ancak, tanı ve tedavideki gelişmeler, bu acil olaya müdahale ederken dahi, klinisyenleri aciliyetten çok kadının bir sonraki gebelik için fertilite potansiyelini düşünmeye itmektedir. İlk ektopik gebelik geçirme yaşı, pelvik enfeksiyon, infertilite, rahim içi araç (RIA) kullanımı unsurlarının herbiri ektopik gebeliğin tekrarı açısından risk faktörü olarak ele alınsa da, en önemli risk faktörü ilk ektopik gebeliği geçirmiş olmaktır (1). Bir ektopik gebeliği takiben spontan konsepsiyon sonrası canlı bebek doğurma şansı %50 ile %85 arasında değişmektedir (1,2).

İki ektopik gebelik sonrası tekrar ektopik gebelik geçirme oranı ise, bir ektopik gebelik geçirenlere göre 10 kat artmış bulunmuştur. İki ektopik gebelik sonrası canlı çocuk doğurma şansı ise %4'e düşmektedir (1). Bu nedenle iki kez ektopik gebelik geçiren hastalar, asiste üreme teknikleri için aday olarak kabul edilip, ona göre tedavisi planlanmalıdır.

Biz de bekar, henüz çocuk istemi olmayan ancak üç kez ektopik gebelik geçirip IVF'e hazır hale getirilen bir olguyu ve iki kez ektopik cerrahisi sonrası spontan gebe kalan bir başka olguyu sunup tekrarlayan ektopik gebelik olgularında cerrahi yaklaşımla ilgili literatürü tartışacağız.

OLGU SUNUMU 1

28 yaşında, bekar, çocuk istemi olmayan hasta, ilki Ocak 1999'da sol rüptüre tubal gebelik nedeniyle laparatomi ile salpenjektomi, ikincisi ilkinden bir yıl sonra Şubat 2000'de sağ tubal ektopik gebelik nedeniyle laparoskopik salpingotomi olmak üzere bilateral tubalardan ektopik gebelik nedeniyle operasyon geçirmişti.

Hasta acil polikliniğine Kasım 2001'de adetleri düzenliyken en son adetinin 17 gündür devam etmesi üzerine, vajinal kanama şikayeti ile başvurdu. Genel fizik muayene bulguları abdominal defans dışında normal, vital bulguları stabildi. Pelvik muayenede uterus normal cesamette, adneksler hassas, palpe edilebilen kitle yok, ancak serviks hareketle ağrılıydı.

İstenen gebelik testi pozitif geldi. Yapılan transvajinal ultrasonda, intrauterin gebelik yok, ancak sağ adneksiyal alanda 3x4cm boyutlarında ektopik gebelik ile uyumlu heterojen kitle ve douglasta serbest mayi mevcuttu. Hasta rüptüre ektopik gebelik öntanısı ile ameliyata alındı.

Laparatomide batında yaklaşık 400cc kan mevcuttu. Uterus normal cesamette, sağ tubada yaklaşık 1.5-2cm rüptüre ektopik gebelik izlendi. Sol over normal görünüm ve cesamette, sol tuba cerrahi yokluk halinde idi. Sağ salpenjektomi ve sol tubal güdük eksizyonu yapılarak hasta IVF için hazır hale getirildi. Postoperatif izlemde herhangi bir komplikasyonla karşılaşılmadı.

OLGU SUNUMU 2

30 yaşında olgunun, bir yaşayan çocuğu olup bir yıl öncesinde rüptüre ektopik gebelik tanısıyla laparotomi ile sol parsiyel salpenjektomi yapılmıştı. Çocuk istemi olan ve korunmayan olgu ektopik gebelik cerrahisinden bir yıl sonra Ocak 2002'de adet rötarı, ağrı ve vajinal kanama şikayetleri ile acil polikliniğine başvurdu. Muayenesinde akut batın bulguları mevcuttu, idrarda gebelik testi pozitifti. Ultrasonografide douglasta sıvı koleksiyonu izlenen ve douglas ponksiyonunda defibrine kan gelen olgu acil laparatomiye alındı. Batın içerisinde yaklaşık 1000 ml kan bulunduğu, uterusun ve sağ tuba ve overin normal görünümde olduğu izlendi. Sol tubal güdükten gelişen ve spontan rüptüre ektopik gebelik görüldü. Kanamalı sol tubal güdük total olarak çıkarıldı. Batın içi kanamalar temizlendi. Batına 200 ml Ringer laktat solusyonu bırakılarak batın anatomik planda kapatıldı. Post operatif dönemde sorun yaşanmadı, hasta ikinci günde taburcu edildi. İki ay sonra çekilen kontrol HSG de sağ tubal dolum ve batın içine geçişin normal olduğu görüldü. Sekonder infertilite sorunu olmayan olgu bir yıl sonra gebe kalarak miadında doğum yaptı.

TARTIŞMA

Ektopik gebelik hasta açısından beklenmedik ve önemli bir olaydır. Hele bizim toplumumuz gibi gebe kalabilmenin kadının en değerli özelliği olarak kabul edildiği toplumlarda daha da önemli hale gelmektedir, çünkü bu olayla ailenin, o anki acil durum dışında bir sonraki gebelikle ilgili kaygıları da başlayacaktır. Doktor da, "Acaba canlı bir çocuğa sahip olabilecek miyiz, yoksa bir sonraki gebelik de aynı şekilde mi sonuçlanacak?" gibi sorulara maruz kalacak ve tedavi yöntemini seçerken bunları dikkate alacaktır.

Günümüzde beta HCG'nin duyarlı ölçümlerine imkan veren teknikler ve yüksek rezolüsyonlu transvajinal ultrasonografi sayesinde ektopik gebeliğin erken tanısı mümkündür. Çoğu ektopik gebelik rüptürle ilgili klinik belirtiler ortaya çıkmadan, pozitif gebelik testi varlığında karın ağrısı ve anormal vajinal kanama gibi erken belirtilerle tanınabilmektedir ve laparoskopi artık tanıda gerekli olmamaktadır (3). Böyle erken olgularda konzervatif tedavi yaklaşımı uygulanmaktadır. 1960'larda geliştirilen ve 1980'lerden itibaren yaygın kullanılan laparoskopik lineer salpingotomi hastanede kalış ve iyileşme süresinin kısalığı, maliyetinin daha az olması gibi avantajlarıyla laparotomiye büyük üstünlük sağlamış ve konzervatif tedavide tercih edilen yaklaşım olmuştur (4,5). Daha yakın zamanda erken ektopik gebeliğin metotreksat ile medikal tedavisi gündeme gelmiş (6), seçilmiş uygın vakalarda cerrahiye yakın başarı oranları ile invaziv olmayan bu yaklaşım giderek salpingotominin yerini almıştır. Konzervatif medikal tedavi uygulanabilmesi için kriterleri Amerikan Obstetrisyen ve Jinekologlar Birliği (American College of Obstetricians and Gynecologists) ektopik gebeliğin rüptüre olmaması, hastanın asemptomatik olması, gebelik materyalinin boyutunun 3.5 cm'den az olması, ultrasonografide kardiyak aktivitenin bulunmaması ve serum HCG değerlerinin düşük (<6000-15000 IU/L) olması şeklinde belirlemiştir (7). Bu kriterlere uyan ektopik gebeliklerin tedavisinde günümüzde altın standart metotreksat uygulamasıdır.

Ektopik gebelik tedavisinde amaç mevcut patolojiyi düzeltirken hastanın gelecekteki fertilitesi açısından hayati bir organ olan tüpün zarar görmemesini sağlamaktır. Bu yüzden tedavi yaklaşımlarının başarılarını değerlendirirken mevcut ektopik gebeliğin ortadan kalkması ve HCG değerlerinin normale dönmesinden öte, sonraki gebelik hızları önem kazanmaktadır. Konzervatif tedaviler bu amaca hizmet etmektedir, hastanın fertilite potansiyelini korumak esastır. Ancak bu tedaviler geride hasarlı bir tüp bıraktıklarından ektopik gebelik tekrarlama riskini arttırmaktadırlar (8). Bu nedenle bu tedavi yöntemlerinin avantaj ve dezavantajları arasındaki denge henüz net olarak açık değildir (9). Konservatif cerrahide amaç, tübe en az hasar verecek şekilde konsepsiyon ürününü temizlemektir. Konservatif cerrahinin karşısında olan esas tartışma, trofoblastik dokunun persistansı riski ve tubal hasar sonrası artmış ektopik gebelik riskidir.

Fernandez ve arkadaşlarının yaptığı prospektif randomize çalışmada rüptüre olmamış tubal gebelikte, lokal ya da intramusküler tek doz metotraksat tedavisi ile laparoskopik lineer salpingotominin fertilite açısından başarı oranları birbirine yakın verilmiştir. Metotraksat tedavisi sonrasında toplam intrauterin gebelik hızı daha yüksek ve ektopik gebelik tekrarı daha düşük bulunmuştur (3). Bunun nedeni tüpe ek cerrahi travmada bulunulmaması olabilir. Konzervatif cerrahi yaklaşım ile metotreksat uygulamasını karşılaştıran başka çalışmalar da benzer şekilde sonraki fertilite oranlarının benzer olduğunu göstermişlerdir (10).

Tubal gebelikle ilişkili iki önemli risk infertilite ve tubal gebeliğin tekrarlamasıdır. Literatürde, tubal gebelik geçirme hikayesi olan kadınların tekrar gebe kalabilme oranı %50-80 olarak verilmektedir (1). Gebe kalanların da %10-27'sinde en az bir kez ektopik gebelik tekrarlama hikayesi vardır (1). Ektopik gebeliğin tekrarlama riskini belirlemede en önemli faktör karşı tüpte hasar varlığının belirlenmiş olmasıdır (1). Job-Spira ve arkadaşlarının ektopik gebelikten sonraki reprodüktif sonuçları araştırdıkları çalışmada 155 kadının 102'si (%66) gebe kalmış, bunların 10'unda (%9.8) ektopik gebeliğin tekrarı görülmüştür. Fertilite ve rekürrens ile ilşkili en önemli faktörün önceden tubal hasar mevcudiyeti olduğu bulunmuştur (11).

Skjeldestad ve arkadaşlarının ilk ektopik gebelik sonrası takip ettkleri 353 kadının 555 gebeliğinden 69'u (%12.4) ektopik gebelik tekrarı, %61.3'ü doğumla sonuçlanan intrauterin gebelik olmuştur. Ektopik gebeliğin tekrarlama sıklığı, ektopik gebelikten sonraki ilk gebelik için en yüksek bulunmuş (%15.9) ve gebelik sayısı arttıkça azalmıştır, ikinci gebelikte ektopik tekrarlama riski %5 ve üçüncü ve sonrakilerde %1.8 (1). Rekürrens ile ilişkili faktörler arasında pelvik enflamatuar hastalık nedeniyle tedavi almış ve infertilite tedavisine başlamış olmak, cerrahide adezyonlar ve karşı tüpte makroskopik hasar olarak tanımlanan enfeksiyöz patoloji varlığı bulunmuştur. Cerrahinin şekli ektopik gebelik tekrarı ile ilişkili bulunmamıştır.

Ektopik gebelik rekürrensi ile ilgili çalışmalar metodoloji, çalışma dizaynı, hasta populasyonu seçimi, infertilite olgularının ve yardımcı üreme teknikleriyle oluşan gebeliklerin dahil edilip edilmemesi gibi konularda farklılıklar göstermektedir ve bu heterojenite sonuçlar arasındaki büyük farklılıklara katkıda bulunmaktadır.

Cerrahi müdahalenin gerekli olduğu ektopik gebelik olgularında cerrahinin şekli ve ileriki fertilite üzerine etkisi de önemle üzerinde durulan bir konudur. Yukarıda sunulan her iki olguda da radikal (salpenjektomi) olmayan cerrahi sonrası rekürrens görmekteyiz. Birinci olguda ilk operasyonda sol salpenjektomi yapılmış, ancak karşı tarafta rekürrens meydana gelmiş, konzervatif cerrahi (salpingotomi) yapılmış, ikinci rekürrens de aynı tüpte (sağ) olunca salpenjektomiye gidilmiştir. Böylece hasta bilateral salpenjektomize olmuştur. İkinci olguda ise konzervatif cerrahi yapılan tüpte ektopik gebelik tekrarı görülmüş ve radikal cerrahi yapılmış, ancak karşı taraf tüpü sağlam olan hasta tekrar gebe kalarak doğum yapabilmiştir.

Ektopik gebelik cerrahisinde radikal girişim olarak total salpenjektomi yapılmaktadır. Dubuisson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ektopik gebelik nedeniyle laparoskopik salpenjektomi yapılan 375 olguda toplam intrauterin gebelik hızı %50.3 ve ektopik gebelik hızı %15.2 bulunmuştur. Daha önceden tubal cerrahi geçirme öyküsü olmayan ve karşı taraf tüpü normal olan olgularda fertilitenin (%75) tubal cerrahi öyküsü olan ve/veya tüpte patoloji tespit edilen olgulardan (%36.6) anlamlı olarak daha yüksek olduğu ve ektopik gebelik rekürrensinin de daha düşük olduğu (%18.3'e karşılık %9.6) gösterilmiştir (2). Salpenjektomi sonrası fertiliteyi belirleyen en önemli faktörlerin hastanın tüplerle ilgili öyküsü ve karşı taraf tüpün durumu olduğu ve başka tubal cerrahi öyküsü olmayan ve karşı taraf tüpü normal olgularda laparoskopik salpenjektomi sonrası fertilite sonuçlarının konzervatif laparoskopik cerrahi ile benzer olduğu sonucuna varılmıştır.

Radikal ve konzervatif cerrahi tedavileri karşılaştıran bazı çalışmalar sonraki gebelik hızlarının konzervatif cerrahi ile daha yüksek olduğu sonucuna varmışsa da (12, 13), genelde cerrahi yaklaşımlar arası bir fark olmadığı bulunmuştur (14,15). Skjeldestad ve arkadaşlarının tekrarlayan ektopik gebeliklerin epidemiyolojisi konulu araştırmalarında da sonraki fertilitenin ektopik gebelik cerrahisinde uygulanan metoddan etkilenmediği bulunmuştur (1). Bouyer ve arkadaşlarının radikal ve konzervatif cerrahi ve medikal tedaviler sonrası ektopik gebelik olgularında fertiliteyi araştırdıkları çalışmada 18 aylık kümülatif spontan intrauterin gebelik oranları radikal cerrahide %57, konzervatif cerrahide %73 bulunmuş, ancak bu kaba hızlar hastaların başlangıçtaki fertilite özelliklerine göre düzeltildiğinde arada anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur (9). Analiz sadece infertilite faktörü olmayan hasta grubunda yapıldığında radikal ve konzervatif cerrahi sonrası fertilite düzeyleri çok benzer çıkmıştır. Önceden infertilite faktörü (özellikle karşı tüpte hasar) olan kadınlarda ise intrauterin gebelik hızı radikal tedaviden sonra konzervatif cerrahiye göre daha düşük çıkmıştır (9). Bu çalışmada iki yıllık kümülatif rekürrens hızı %27 bulunmuştur ve tedavi grupları arasında fark olmadığı gösterilmiştir.

Görüldüğü gibi, gerek cerrahi sonrası fertilite hızını, gerekse ektopik gebelik rekürrensini belirleyen faktörler cerrahinin şeklinden çok karşı tüpün durumu ve geçirilmiş başka tubal cerrahi varlığı gibi hastanın fertilite/infertilite özellikleridir.

Tek ektopik gebelik geçirme ile iki kez ektopik gebelik geçirme karşılaştırıldığında, tekrar ektopik gebelik geçirme riski 10 kat artmaktadır. İki kez tubal cerrahi geçiren olgularda terme ulaşan gebelik oranı %4' lere düşmektedir. Bu yüzden bu olgular yardımcı üreme tekniklerine aday kabul edilmelidir (1). Radikal ve konzervatif cerrahi prosedürler arasında sonraki fertilite hızları bakımından belirgin fark olmadığından, reprodüktif performansı kötü ve infertilite özellikleri olan hastalarda tekrarlayan ektopik gebeliklerde rekürrensten kaçınmak için radikal cerrahi yapılmalı ve hasta başarı şansı daha yüksek olan yardımcı üreme tekniklerine yönlendirilmelidir (16).

Sunulan ilk olgu da geçirdiği üçüncü ektopik gebelik operasyonunda bundan sonra spontan intrauterin gebelik şansının minimal olduğu düşünülerek radikal cerrahi ile yardımcı üreme tekniklerine hazırlanmıştır. İkinci olgumuzda ise karşı tüp sağlam olduğundan iki kez ektopik gebelikle tutulan tüpe radikal cerrahi uygulanmış ve hasta spontan gebe kalmıştır.

Sonuç olarak, fertilite arzusu olan ektopik gebelik olgularında mümkün olduğunca tubalar korunmalıdır, ancak iki ve üzerinde tubal cerrahi geçiren olgularda organ koruyucu perspektif yerine, yardımcı üreme tekniklerine hazırlık düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1- Skjeldestad FE, Hadgu A, Eriksson N. Epidemiology of repeat ectopic pregnancy: A population-based prospective cohort study. Obstet Gynecol 1998; 91: 129-35.

2- Dubuisson JB, Morice P, Chapron C, De Gayffier A, Mouelhi T. Salpingectomy the laparoscopic surgical choice for ectopic pregnancy. Hum Reprod 1996; 11: 1199-1203.

3- Fernandez H, Capella-Allouc S, Vincent Y, Pauthier S, Audibert F, Frydman R. Randomized trial of conservative laparoscopic treatment and metotraxate administration in ectopic pregnancy and subsequent fertility. Hum Reprod 1998;13(11): 3239-43.

4- Pouly JL, Mahnes H, Mage G. Conservative laparoscopic treatment of 321 ectopic pregnancies. Fertil Steril 1986; 46: 1093-97.

5- Vermesh M, Silva PD, Rosen GF. Management of unruptured ectopic gestation by linear salpingostomy: a prospective randomized clinical trial of laparoscopy versus laparotomy. Obstet Gynecol 1989; 73: 400-404.

6- Fernandez H, Benifla JL, Lelaidier C, Baton C, Frydman R. Methoterxate treatment of ectopic pregnancy: 100 cases treated by primary transvaginal injection under sonographic control. Fertil Steril 1993; 59: 773-77.

7- Anonymous A. Medical management of tubal pregnancy. American College of Obstetricians and Gynecologists Practice Bulletin. Int J Gynecol Obstet 1999; 65: 97-03.

8- Clausen I. Conservative versus radical surgery for tubal pregnancy: a review. Acta Obstet Gynecol Scand 1996; 75: 8-12.

9- Bouyer J, Job-Spira N, Pouly J L, Coste J, Germain E, Fernandez H. Fertility following radical, conservative-surgical or medical treatment for tubal pregnancy: a population-based study. Br J Obstet Gynaecol 2000; 107: 714-721.

10-Pansky M, Gulan A, Bukovsky I, Caspi E. Critical comparisons of alternative therapies for ectopic pregnancy. Letter to the editor. Fertil Steril 1993; 59: 245-46.

11-Job-Spira N, Bouyer J, Pouly JL, Germain E, Coste J, Aublet-Cuvelier B, Fernandez H. Fertility after ectopic pregnancy: first results of a population-based cohort study in France. Hum Reprod 1996; 11: 99-104.

12-Silva PD, Schaper AM, Rooney B. Reproductive outcome after 143 laparoscopic procedures for ectopic pregnancy. Obstet Gynecol 1993; 81: 710-15.

13-Bruhat MA, Pouly JL. Endoscopic treatment of ectopic pregnancies. Curr Opin Obstet Gynecol 1993; 5: 260-66.

14-Tuomivaara L, Kauppila A. Radical or conservative surgery for ectopic pregnancy? A follow-up of fertility of 323 patients. Fertil Steril 1988; 50: 580-583 .

15-Ory SJ, Nnadi E, Herrmann R, O'Brien PS, Melton LJ. Fertility after ectopic pregnancy. Fertil Steril 1993;60:231-235.

16-Cruz A, Cumming DC. Factors determining fertility after conservative or radical surgical treatment for ectopic pregnancy. Fertil Steril 1997; 68(5): 871-874.

Kadın Doğum Dergisi
2003;2(2) : 110-111

GALEN VEN ANEVRİZMASININ PRENATAL TANISI: OLGU SUNUMU

Case Report: Prenatal Diagnosis of Galen Vein Aneurysm

Dr.İzzet Yücesoy, Dr.Jale Dal, Dr.Nuri Hüseyinoğlu, Dr.Sebiha Özkan, Dr.Aydın Çorakçı, Dr.Semih Özeren

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıklarıve Doğum Anabilim Dalı

ÖZET

Galen ven anevrizması serebral arteriovenöz malformasyonların %1'inden azını oluşturan, nadir rastlanan bir konjenital anomalidir. Günümüzde yüksek rezolüsyonlu ultrasonografi (USG) incelemeleri ve renkli Doppler USG ile prenatal tanısı kolaylıkla sağlanabilmektedir.
Otuz üç haftalık gebeliği olan bir olguda Galen ven anevrizması tanısı kiniğimizde renkli Doppler USG ile koyulabilmiştir. Renkli Doppler USG incelemesi tanının rahatlıkla koyulmasını sağlamanın yanısıra bu intrakranial patolojinin komplike vaskuler yapısını demonstre ederek uygun tedavinin düzenlenmesine ve fetal prognozun öngörülebilmesine yardımcı olur.Yazımızda literatür ışığında bu olgu irdelenmiştir.
Anahtar kelimeler: Galen, ven, anevrizma, gebelik

ABSTRACT

Aneurysm of Galen vein is a congenital malformation diagnosed rarely representing less than 1% of cerebral arteriovenous malformations. Today with the advances in high resolution ultrasonography and colour Doppler imaging prenatal diagnosis is achieved easily. We report a case of Galen vein aneurysm detected at 33 weeks of pregnancy by colour Doppler USG. We suggest that colour Doppler USG may assist in the diagnosis of Galen vein aneurysm and precisely delineate the complicated corresponding vasculature. This may guide the appropriate management and predict the fetal outcome accurately.
Key Words: Galen, vein, aneurysm,pregnancy

GİRİŞ

Galen ven anevrizması (Vena Serebri Magna) santral sinir sisteminin nadir rastlanan bir anomalisi olup orta hat arteriovenöz malformasyonlara örnek teşkil eder (1). Serebral vaskuler anormalliklerin %1'inden azında rastlanır (2). Hidrosefali, nonimmun hidrops fetalis, intrakranial kanama, konjestif kalp yetmezliğinin eşlik ettiği kardiyomegali Galen ven malformasyonu ile ilgili olabilecek fetal klinik bulgular olarak sıralanır.

Konvansiyonel USG incelemesi ile araknoid kist, porensefalik kist, pineal tümör, koroid pleksus kisti, intraserebral hematom gibi intrakranial lezyonlardan ayırtedilmesi gereken orta hatta lokalize olmuş tubuler kistik bir yapı olarak gözlenir. Bu lezyonun içinde renkli Doppler USG ile belirgin türbülan kan akımının tespit edilmesi kesin tanıyı koydurur (3,4,5,6).Sonuçta tedavi seçeneği ne olursa olsun, fetal kardiak yetmezlikten dolayı yüksek perinatal morbidite ve mortalite ile seyreden bir klinik tablodur (7). Olguların takibinde, Digoksinle medikal tedavi, son zamanlarda uygulanan intravaskuler embolizasyon teknikleri alternatif tedavi seçenekleri olarak önerilmektedir.

Dikkatli bir obstetrik yönetim, erken postnatal girişimler daha yüz güldürücü klinik sonuçlar sağlayabilir (1). Yazımızda kliniğimizde Doppler USG ile prenatal tanısı koyulan bir olgu sunulmuştur.

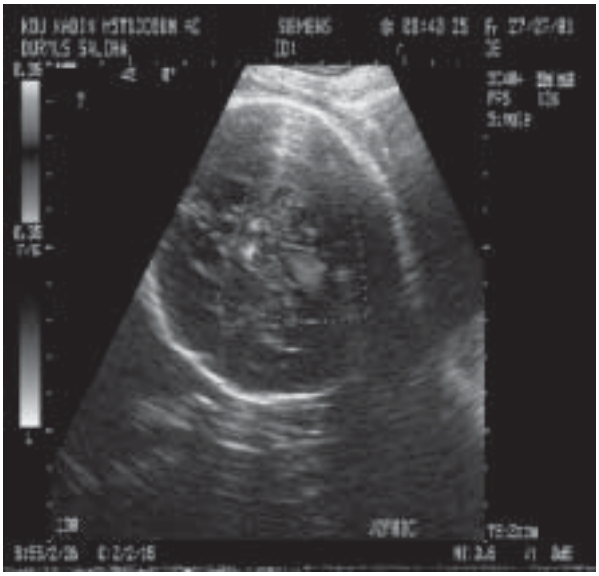
Prenatal tanıda USG incelemesinin yerini ve bunun perinatal sonuçlara etkisini vurgulamak için literatür gözden geçirilip bu bilgiler ışığında olgumuz irdelenmiştir.

OLGU SUNUMU

Yirmi dokuz yaşında gravida 1 para 0, 33 haftalık gebeliği olan bir hastamızın kliniğimizde yapılmış ilk prenatal muayenesinde USG incelemesi ile intrakranial yapıların değerlendirilmesi sırasında, talamusun superiorunda yerleşmiş posteriora doğru uzanım gösteren, orta hatta lokalize tübüler kistik özellikte bir lezyon tespit edilmiştir (Şekil I).



Şekil I- Konvansiyonel USG ile tespit edilmiş intrakranial kistik lezyon



Şekil II- Kistik lezyon içindeki türbülan kan akımının renkli Doppler USG görüntüsü

Doppler USG uygulanan hastada bu serebral lezyonun içinde belirgin türbülansa neden olan kan akımı olduğu gözlenmiştir
(Şekil II). Galen ven anevrizması olduğu düşünülen bir arteriovenöz malformasyon kesin tanı olarak kaydedilmiştir. Bu lezyona eşlik eden fetal kardiyomegali diğer bir patolojik bulgu olarak tespit edilmiştir. Hasta başka bir üniversite kliniğinde kontrol olmak istediğinden takibimizden çıkmıştır. Olgu 35 gebelik haftasında kliniğimizde tekrar değerlendirildiğinde intrauterin mort de fetus tanısı koyulmuştur. Vaginal doğum ile Apgar 0 bir erkek bebek doğurtulmuştur. Postpartum fetal patolojik inceleme prenatal tanıyı doğrulamıştır.

TARTIŞMA

'Galen veni anevrizması' terimi bir grup farklı orta hat yerleşimli arteriovenöz malformasyonları kapsamaktadır (7). Prenatal USG değerlendirmesi pineal veya koroid tümörler, intraserebral hematom, porensefalik kist, araknoid kist gibi fetal serebral kistik lezyonların ayırıcı tanısının yapılması için çok önemlidir. Galen ven anevrizması söz konusu olduğunda da renkli Doppler USG lezyon içindeki türbülan kan akımını gösterir ve kesin tanının koyulmasını sağlar. Bu malformasyon kesin tanının koyulmasında Doppler USG'nin kritik olduğu az sayıdaki anomaliden biridir, alternatif diagnostik yöntem olan MR görüntülemeden de daha pratik ve ucuz bir yöntem olarak göze çarpmaktadır. Doppler USG, hem Galen veni anevrizmasının kesin tanısını koyması ve komplike vaskuler yapıyı demonstre etmesi, hem de bu bulgulara dayanarak en uygun obstetrik yönetimin belirlenmesi ve perinatal sonuçların en doğru şekilde öngörülmesi açısından önem arzeder.

Galen veni anevrizması tanısının koyulması gebeliğin geri kalan döneminde yakın takip ve zamanında müdahaleyi gerekli kılar. En iyi perinatal sonuçları elde edebilmek için doğum için en uygun zaman, yer ve doğum yolu planlanmalıdır. İntrauterin prognostik risk faktörleri belirlenmelidir.Besleyici arterlerin haritasının çıkarılması, straight sinüsün genişliğinin değerlendirilmesi, retrograd aortik akımda kaçak varlığının tespit edilmesi, yüksek debili kardiak yetmezlik gibi prenatal USG göstergelerinin belirlenmesi fetal prognozun belirlenmesinde faydalı olabilir. Bu prenatal USG parametreleri fetal prognozun ve uygun obstetrik yönetimin tespit edilmesinde yol göstericidir (8).

Kardiak dekompensasyon bulguları varlığında perinatal prognozun olumsuz etkileneceği aşikardır. Diğer yandan normal velosite dalga formları ve düşük seviyede sistemik şantı olan fetuslarda postpartum dönemde başarılı ekstrauterin adaptasyonun gerçekleştiği bildirilmiştir. Ayrıca yeni geliştirilen intravaskuler embolizasyon teknikleri, intraanevrizmal balon yerleştirilmesi girişimleri, vaskuler mikrokoillerin kullanımı postnatal dönemde perinatal prognozun iyileşmesinde önemli adımlar atılmasını sağlamıştır. Etkilenmiş fetusların postnatal 1 hafta içinde detaylı klinik değerlendirilmesi sonucu vaskuler embolizasyona aday yenidoğanların seçilmesi ve daha iyi klinik sonuçlar beklenmesi en uygun yönetim biçimi olarak görülmektedir (1).

KAYNAKLAR

1- Chisholm CA, Kuller JA, Katz VL, McCoy MC. Aneurysm of the vein of Galen: prenatal diagnosis and perinatal management. Am J Perinatol 1996 Nov; 13(8): 503-6.
2- Paumier A, Winer N, Joubert M, Yvinec M, Aubron F, Sagot S, Quere MP, Boog G. Galen vein aneurysm. Review of the literature and report of two cases. J Gyneacol Obstet Biol Reprod (Paris) 1998 Dec; 27(8): 814-20.
3- Evans AJ, Twining P. Case report: in utero diagnosis of a vein of Galen aneurysm using colour flow Doppler. Clin Radiol 1991 Oct; 44(4): 281-2.
4- Rizzo G, Arduini D, colosimo C Jr, Boccolini MR, Mancuso S. Abnormal fetal cerebral blood flow velosity waveforms as a sign of an aneurysm of the vein of Galen. Fetal Ther 1987; 2(2): 75-9.
5- Lee TH, Shih JC, Peng SS, Lee CN, Shyu MK, Hsieh FJ. Prenatal depiction of angioarchitecture of an aneurysm of the vein of Galen with three dimensional colour power angiography. Ultrasound Obstet Gynecol 2000 Apr; 15(4):337-40.
6- Heling KS, Chaouri R, Bollmann R. Prenatal diagnosis of an aneurysm of the vein of Galen with three dimensional colour power angiography. Ultrasound Obstet Gynecol 2000 Apr; 15(4): 333-6.
7- Doren M, Tercanli S, Holzgreve W. Prenatal sonographic diagnosis of a vein of Galen vein aneurysm: relevance of associated malformations for timing and mode of delivery. Ultrasound Obstet Gynecol 19995 Oct; 6(4): 287-9.
8- Yuval Y, Lerner A, Lipitz S, Rotstein Z, Hegesh J, Achiron R. Prenatal diagnosis of vein of Galen aneurysmal malformation: report of two cases with proposal for prognostic indices. Prenat Diagn 1997 Oct; 17(10): 972-7.

Kadın Doğum Dergisi
2003;2(2) : 112-116

İKİZ GEBELİKLERDE DÜŞÜK APGARLI BEBEK DOĞUMUNU ETKİLEYEN RİSK FAKTÖRLERİNİN ANALİZİ

Analysıs Of The Risk Factors Contributing To Low Apgar Score Births In Twın Pregnancıes

Dr. Eray Çalışkan, Dr. Leyla Çakır, Dr. Özlem Özdeğirmenci, Dr. Dilek Şahin, Dr. Deniz Hızlı, Dr. Berna Dilbaz, Dr.Serdar Dilbaz, Dr. Ali Haberal

SSK Ankara Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi

ÖZET

Amaç: İkiz gebeliklerde birinci (A bebek) ve ikinci (B bebek) doğan bebeklerde düşük Apgarlı doğumu etkileyen risk faktörlerinin analizi

Materyal ve Metod: SSK Ankara Doğumevi'nde 01.01.2000 ve 31.12.2001 tarihleri arasında doğum yapan 170 ikiz gebeliğin dosyaları taranarak anne yaşı, paritesi, preterm doğum oranı, erken membran rüptürü varlığı, fetusların prezentasyonu, vajinal veya sezaryen doğum varlığı kaydedildi. Bu faktörlerin bebeklerin düşük Apgar nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabulüne etkisi lojistik regresyon analizi modelinde incelendi.

Bulgular: Ortalama anne yaşı 26.6±5.4 idi. Olguların %20'si (n=34) multipardı. Erken membran rüptürü 39 gebede (%22.9) görüldü. Preterm doğum oranı %43.5 (n=74), sezaryen doğum oranı ise %64.1(n=109) olarak gerçekleşti. A bebeklerin 108'i (%63.5) verteks, B bebeklerin ise 81'i (%47.6) verteks prezentasyonunda doğdu. A bebeklerin düşük Apgarlı olarak doğmasındaki en önemli faktör preterm doğum varlığı (OR=26.9, CI=3.4-214) idi. B bebeklerin düşük Apgarlı olarak doğmasındaki en önemli etkenler ise preterm doğum (OR=6.8, CI=2.1-22) ve erken membran rüptürüydü (OR=3.4, CI=1.2-9.7). Araştırılan diğer risk faktörlerinin düşük Apgarlı doğuma etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Sonuç: Prematürite ve erken membran rüptürü ikiz gebeliklerde düşük Apgarlı bebek doğumunu etkileyen en önemli faktörlerdir.

Anahtar Kelimeler: İkiz gebelik, düşük Apgar skoru, prematürite

ABSTRACT

Objective: To analyze the risk factors for low Apgar scores in the first and second born twins

Materials and Methods: The records of 170 twin pregnancy born between 01.01.2000 and 31.12.2001 in SSK Ankara Maternity Hospital were analyzed for maternal age, parity, preterm delivery, premature rupture of the membranes, presentations of the fetuses and vaginal and cesarean birth. The role of these factors on the admission of fetuses to neonatal intensive care unit for low Apgar score was examined by logistic regression analysis.

Results: Mean maternal age was 26.6±5.4, 20% of women (n=34) were multiparous. Premature rupture of the membranes occured in 39 (22.9%), preterm birth rate was 43.5% (n=74), and rthe cesarean rate was 64.1% (n=109). 108 of twin A were in vertex presentation (63.5) and 81 (47.6%) of twin B were vertex. The most significant factor for low Apgar score in twin A was preterm delivery (OR=26.9, CI=3.4-214). For twin B, the most significant factors for low Apgar score were preterm delivery (OR=6.8, CI=2.1-22) and premature rupture of the membranes (OR=3.4, CI=1.2-9.7). Other risk factors analyzed were not found to be significant.

Conclusion: Prematurity and premature rupture of the membranes are the most important factors for low Apgar score births in twin pregnancy.

Key words: Twin pregnancy, low Apgar score, prematurity

GİRİŞ

Çoğul gebelikler doğum pratiğinde hep ilgi odağı olmuş, komplikasyonlarının anlaşılabilmesi ve önlenebilmesi amacıyla çok sayıda çalışmalar yapılmıştır. İkiz gebelik görülme hızı ırklar arasında fark göstermekle beraber tüm doğumların yaklaşık %1.5'i kadardır (1). Postpartum bakım şartlarının iyileştirilmesine rağmen perinatal ölüm riski tekil gebeliklere göre ikiz gebeliklerde daha fazladır (2). Doğumların nadir bir kısmını oluşturmalarına rağmen neonatal ölümlerin ve perinatal mortalitenin önemli bir kısmından sorumlu olmaları nedeniyle ikiz gebelikler üzerinde önemle durulmuştur. Olumsuz perinatal sonuçlardan özellikle konjenital malformasyonlar, preterm doğum ve düşük doğum ağırlığı sorumludur (3). Biz de bu çalışmada ikiz gebeliklerde birinci (A bebek) ve ikinci (B bebek) doğan bebeklerde düşük Apgarlı doğumu etkileyen risk faktörlerini ayrı ayrı inceledik.

MATERYAL VE METOD

SSK Ankara Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi'nde 01.01.2000 ile 31.12.2001 tarihleri arasında doğum yapmış 170 ikiz gebeliğin dosyaları retrospektif olarak tarandı. Hastaların demografik ve intrapartum özellikleri araştırıldı. İkizlerden önde prezente olan fetus A bebek, arkadan gelen ise B bebek olarak tanımlandı. Yenidoğanda düşük 5. dakika Apgar skoru <7 olarak alındı. Uterus kontraksiyonları olmadan membranları yırtılan term olgular erken membran rüptürü (EMR), preterm olgular ise preterm erken membran rüptürü (PEMR) kabul edildi. Doğumdan sonra >500 ml kanaması olan olgular postpartum kanama olarak değerlendirildi.

Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS 10.0 (Statistical Program for Social Sciences) paket programı ile yapıldı. Düşük Apgarlı bebek doğumunda etkili olabilecek risk faktörleri lojistik regresyon analizi ile incelendi.

BULGULAR

Annelerin yaş ortalaması 26.6±5.4 (17-41) idi. Gebelik sayıları 2.2±1.6 (1-8), gestasyonel yaşları ise 251±21.1 gün (35 hafta 6 gün±3 hafta 1gün) idi. Maternal obstetrik özellikler Tablo 1'de gösterildi.

Tablo 1. Annelerin obstetrik özellikleri

	Minimum	Maksimum	Ortalama ± Standard sapma
Yaş	17	41	26.6 ± 5.4
Gravida	1	8	2.2 ± 1.6
Yaşayan çocuk sayısı	0	3	0.7 ± 0.8
Gestasyonel yaş (gün)	172	290	251 ± 21.1
(hafta)	24 hafta 4 gün	41 hafta 3 gün	35 hft 6 gün ±3 hft 1gün
Prepartum Hb (g/dl)	8.1	15	11.1 ± 1.5
Postpartum Hb (g/dl) (24 saat sonra)	5.9	12.1	9.1± 1.8

Bebeklerin doğum öncesi ultrasonografik incelemede belirlenen tahmini fetal ağırlıkları ve prezentasyon şekilleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Fetüslerin ultrasonografik tahmini ağırlıkları ve prezentasyonları

	A bebek	B bebek
Tahmini fetal ağırlık (gram) (ortalama ± standard sapma)	2412 ± 536	2326 ± 547
Ultrasonografide nonverteks prezentasyon	58 (%34.1)	78 (%45.9)

İncelenen ikiz gebeliklerdeki bazı seçilmiş antenatal özellikler Tablo 3'te sunulmuştur.

İkiz gebeliklerde preterm eylem %46.5 ve preterm doğum %43.5 gibi yüksek bir sıklıkta gözlenirken EMR de %22.9 olarak gerçekleşti.

İkiz gebeliklerde aktif doğum eylemi süresi 6.2±7.6 saat, birinci ve ikinci bebeğin doğumu arasındaki süre 3±5.7 (1-59) dakika idi. A bebeklerin ortalama doğum ağırlığı 2357±559 gram olurken B bebeklerin 2293±611 gram oldu. İntrapartum değişkenler tablo 4'te sunuldu.

Tablo 3. İkiz gebeliklerde seçilmiş antenatal değişkenlerin analizi

Değişken	N	%
Preeklampsi	14	8.2
Gestasyonel diabet	3	1.8
Anemi (Hb < 10 g/dl)	7	4.1
Oligohidramnios	3	1.8
Preterm eylem	79	46.5
Preterm doğum	74	43.5
Preterm EMR	31	18.2
EMR	39	22.9
İntrauterin monofetal ölüm	2	1.2
İntrauterin iki fetusun ölümü	6	3.6

Tablo 4. İkiz gebeliklerde intrapartum değişkenlerin analizi

Değişken	n	%
Oksitosin indüksiyonu	3	1.8
Oksitosin augmentasyonu	4	2.4
Sezaryen doğum	109	64.1
Doğumda prezentasyon		
A bebek nonverteks	62	36.5
B bebek nonverteks	89	52.3
Düşük 5. dakika Apgar skoru (<7)		
A bebek	20	11.7
B bebek	25	14.7
Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine kabul		
A bebek	39	22.9
B bebek	38	22.4
Fetal anomali		
A bebek	4	2.4
B bebek	3	1.8
Neonatal mortalite		
A bebek	4	2.4
B bebek	4	2.4
Postpartum kanama	61	35.8

Sezaryen ile doğum hızı %64.1 oldu. Toplam 326 canlı doğan bebekten 45'inde (%13.8) düşük 5. dakika Apgar skoru gözlenirken 77 bebek (%23.6) yenidoğan yoğun bakım ünitesine alındı, bunlardan 8 bebek neonatal dönemde kaybedildi (%2.45). 7 fetusta (%2.1) anomali saptandı. Neonatal sonuçlar birinci (A) ve ikinci (B) doğan bebeklerde farklı değildi. Postpartum kanama %35.8 gibi yüksek bir oranda gözlendi.

Tablo 5. Birinci (A) ve ikinci (B) fetusta düşük Apgarlı doğum için risk faktörlerinin analizi

Değişken	Düşük Apgarlı A Bebek		Düşük Apgarlı B bebek	
	OR	CI	OR	CI
Yaş	0.9	0.8-1.1	0.9	0.8-1.0
Nulliparite	2.8	0.5-14.1	3.3	0.7-14.3
Sezaryen doğum	2.1	0.5-8.5	2.6	0.8 -8.8
Preterm doğum	26.9	3.4-214●	6.8	2.1-22 ●
EMR	2.7	0.8-8.8	3.4	1.2-9.7●
A bebekte nonverteks prezentasyon	1.2	0.3-4.1	0.4	0.1-1.4
B bebekte nonverteks prezentasyon	0.4	0.1-1.2	1.0	0.3-2.9

● İstatistiksel olarak anlamlı

Düşük Apgar skorlu doğan A bebekler için risk faktörleri analiz edildiğinde sadece preterm doğumun riski artırdığı görüldü. Düşük Apgarlı doğan B bebekler için hem preterm doğumun hem de erken membran rüptürünün birer risk faktörü olduğu bulundu (Tablo 5). Doğum şekli (sezaryen veya vajinal) ve fetüslerin prezentasyonlarının gerek A bebek gerekse B bebek için düşük Apgarlı doğum riskini anlamlı olarak etkilemediği ortaya kondu.

TARTIŞMA

Eskiden nadir görülen çoğul gebelikler yardımcı üreme tekniklerinin artan kullanımı ile giderek daha sık görülen ve kadın doğum hekimlerinin günlük pratiğinde daha çok yer alan bir tablo haline gelmiştir. Çoğul gebeliklerin en sık görülen şekli ikiz gebeliklerdir. İkiz gebelikler spontan olarak yaklaşık 89 gebelikte 1 görülürken yardımcı üreme merkezlerinde bu oran çok daha yüksektir (3).

Çoğul gebelikler, hem anne hem de fetüs açısından tekil gebeliklere göre daha çok komplikasyonun görüldüğü yüksek riskli gebeliklerdir. Çoğul gebeliklerde gebeliğin getirdiği sorunlar çok daha sık ve ağır olarak yaşanır.

İkiz gebeliklerde görülen antepartum maternal risklerin başında gebeliğin indüklediği hipertansiyon, gestasyonel diabet ve anemi gelmektedir. Annedeki aneminin sebebi kan hacminin eritrositlere göre daha çok artması ve fetüslerin ihtiyaçlarının çoğalmasıdır. Anemi görülme hızı çalışmamızda %4.1 idi.

Çoğul gebeliklerde preeklampsi ve eklampsi oranları primigravidler için 5 kat, multigravidler için 10 kat daha yüksektir (4). Çalışmamızda gebelerin %8.2'sinde izlenen preeklampsi en sık antenatal maternal komplikasyondu. Camphell ve arkadaşları 2473 gebeliği retrospektif olarak taradıkları çalışmada hem primipar, hem de multiparlarda tekil gebeliklere göre gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi ve eklampsiye daha sık rastlandığını göstermişlerdir (5).

Gestasyonel diabetin ikiz gebelikte daha sık görülen bir komplikasyon olup olmadığı konusunda çelişkili yayınlar vardır. Wein ve arkadaşları 798 ikiz gebeliği taramış, 59'unda (%7.4) gestasyonel diabet saptamış, tekil gebeliklerdeki gestasyonel diabet hızını %5.6 olarak vermişlerdir (6). Buhling ve arkadaşlarının Almanya'dan yayınladıkları daha yakın tarihli bir çalışmada ise ikiz gebeliklerde gebeliğe bağlı hipertansiyon sıklığındaki artışa karşılık gestasyonel diabetin artmadığı, gestasyonel diabet insidansının tekil ve ikiz gebeliklerde aynı ve %3.4 olduğu, gebeliğe bağlı hipertansiyon hızının ise tekil gebeliklerde %2.8'den ikiz gebeliklerde %9'a çıktığı gösterilmiştir (7). Bizim çalışmamızda gestasyonel diabet sıklığı %1.8 idi.

Postpartum maternal komplikasyonlar açısından da ikiz gebelikler risk grubundadır. Postpartum kanama ve uterin atoni insidansı uterusun aşırı gerilmesi nedeni ile artmıştır. Bizim çalışmamızda da postpartum kanama %35.8 gibi yüksek bir hızla en sık görülen maternal komplikasyon oldu.

Çoğul gebeliklerde perinatal morbidite ve mortalite artmıştır (8). İkiz gebeliklerdeki perinatal mortalite oranları tekil gebeliklere göre 6 kat daha fazladır (3). Bizim çalışmamızda da 14'ü intrauterin 8'i neonatal olmak üzere toplam 22 fetal kayıp vardı ve perinatal mortalite hızı %6.47, neonatal mortalite hızı da %2.45 oldu, ki her iki değer de yüksektir.

İkiz gebeliklerdeki artmış perinatal morbidite ve mortalitenin nedenleri erken doğum, intrauterin gelişme geriliği, konjenital malformasyonlar ve intrauterin ölümdür (8). İntrauterin ölüm ve ölü doğum olayları ikiz gebeliklerde tekil gebeliklere göre daha sık görülür (3). Bizim çalışmamızda da 14 intrauterin ölüm olgusuna rastlandı (%4.1). Yukarıda sayılan komplikasyonlardan en sık rastlanan ve dolayısıyla en önemli olan preterm doğumdur.

Preterm eylem ve doğum ikiz gebeliği komplike eden en önemli sorundur. Preterm doğumların %10'undan ikiz gebelikler sorumlu iken ikiz gebeliklerde preterm doğum sıklığı %50'ye kadar ulaşmaktadır (9). Polonya'dan Poludniewski ve arkadaşlarının 2000 yılında yayınlanan çalışmalarında ikiz gebeliklerdeki komplikasyonlar araştırılmış, en sık komplikasyonun preterm eylem olduğu saptanmıştır. Preterm eylem oranı %53.1 olarak verilmiştir. İkiz gebeliklerde sezaryen endikasyonu olan en sık komplikasyonların preterm erken membran rüptürü olan olgularda koryoamnionit ve preeklampsi olduğu bildirilmiştir (10).

Sunulan çalışmada preterm eylem 79 olguda (%46.5) görüldü, preterm doğum ise 74 olguda (%43.5) gerçekleşti. Bu oranlar tekil gebeliklere göre çok yüksektir. Benzer şekilde İskoçya'dan yapılan bir çalışmada tekil gebeliklerde %5.6'olan preterm doğum oranı ikiz gebeliklerde %43.6 olarak bulunmuştur (11). Preterm doğum ikiz gebeliklerdeki kötü perinatal sonuçlardan sorumlu nedenlerin en başında gelir. Singh ve arkadaşları prematürite ve doğum ağırlığı farklılığının ikizlerde neonatal sonuçlar üzerine etkilerini inceledikleri çalışmalarında preterm doğanlarda 1. ve 5. dakikada ortalama Apgar skorlarının daha düşük olduğunu ve hipoglisemiye daha sık rastlandığını göstermişlerdir (12). Rydhstroem ve arkadaşlarının 1973-1996 yılları arasında doğum yapan 52658 ikiz gebeliği taradıkları çalışmasında da neonatal mortalite için relatif riskin 34 haftadan önce doğan ikiz gebeliklerde tekil gebeliklere göre 6-8 kat arttığı bulunmuştur (13). Preterm doğumun bebeğe getirdiği riskler kadar anneye getirdiği riskler de önemlidir. Hospitalizasyon, tokolitik tedavi, pulmoner ödemin daha sık görülmesi ve steroid kullanımı ile bu riskin daha da artması bunlardan bazılarıdır (14).

Erken membran rüptürü de ikizlerde daha sık görülürken preterm eylem ve doğumla sonuçlanma sıktır (15). Çalışmamızda 31 olguda (%18.2) preterm EMR, 39 olguda (%22.9) EMR saptandı. Mercer ve arkadaşları prematür membran rüptürü ile komplike ikiz gebelikleri incelemişler, membran rüptürünün ortalama 30.1±4.3 haftada gerçekleştiğini ve oranının tekil gebeliklerde %3.7 iken ikiz gebeliklerde %7.4 olduğunu saptamışlardır (16).

Düşük Apgarlı bebek doğumu neonatal morbidite ve mortalite açısından oldukça önemlidir. Çalışmamızda A bebeklerden 20'sinde (%11.7) ve B bebeklerden 25'inde (%14.7) 5. dakikada Apgar skoru 7'nin altındaydı. Japonya'dan yapılan bir çalışmada 152 düşük Apgarlı doğan bebek 1 yıl boyunca izlenmiş, %13.8'inde kötü nörolojik sonuç gözlenmiştir (17). Koivisto ve arkadaşları 335 ikiz gebeliği incelemişler, %29'ünde preterm doğum olduğunu, A bebeğin ortalama doğum ağırlığının 2590 gram, B bebeğin 2560 gram olduğunu bulmuşlardır (18). Neonatal mortalitenin en sık sebeplerinin respiratuar distress sendromu, intrakraniyal kanama ve anoksi olduğunu, düşük 1. dakika Apgar skorunun B bebekte A bebeğe göre daha sık görüldüğünü ve makat prezentasyonu ile doğan bebeklerin verteks doğanlara göre daha düşük 1. dakika Apgar skoruna sahip olduklarını belirlemişlerdir. Bizim çalışmamızda A bebeğin ortalama ağırlığı 2357 gram, B bebeğinki 2293 gram bulundu. Neonatal mortalite A bebek ve B bebek için aynı ve %2.4 idi. Düşük 5. dakika Apgar skoru varlığı A bebek (%11.7) ile B bebek arasında (%14.7) anlamlı fark göstermedi. Yine düşük Apgar skorları ile fetüslerin prezentasyonları arasında anlamlı bir ilişki yoktu.

Bu çalışmada daha önce yapılmış çalışmalardan farklı olarak, düşük Apgarlı doğan bebeklerde maternal yaş, nulliparite, sezaryen ile doğum, preterm doğum, EMR, nonverteks prezentasyon gibi risk faktörlerini her iki bebek için ayrı ayrı inceledik. A bebek için sadece preterm doğumun, B bebek için ise hem preterm doğumun hem de EMR'nin risk oluşturduğunu bulduk. Casper ve arkadaşlarının ikiz gebeliklerle ilişkili riskleri inceledikleri çalışmasında da preterm eylem ve prematür membran rüptürünün en önemli risk faktörleri olduğu sonucuna varılmıştır (19).

Doğum şeklinin ve fetüslerin prezentasyonlarının perinatal sonuçlar üzerine etkileri konusunda yapılmış çok sayıda çalışma vardır ve bazılarının sonuçları çelişkilidir. Smith ve arkadaşlarının çalışmasında termde vajinal doğum yapan ikiz gebeliklerde ikinci bebeğin doğum komplikasyonları nedeniyle artmış risk altında olduğu bulunmuştur (20). Hogle ve arkadaşlarının 2003 yılında yayınlanan çalışmasında ise planlanmış sezaryen ile doğurtulan ikiz bebeklerde perinatal veya neonatal mortalite ve morbidite bakımından fark olmadığı, ancak A bebeğin makat prezentasyonda olduğu durumlarda sezaryen doğumun düşük 5. dakika Apgar skorları riskini azalttığı belirtilmiştir (21). Caukwell ve arkadaşları da nonverteks ve verteks prezentasyondaki ikinci bebeklerde düşük 5. dakika Apgar skorları bakımından fark olmadığı ve nonverteks prezentasyondaki ikinci bebeğin vajinal doğumunun, özellikle erken gebelik haftalarında güvenli olduğu sonucuna varmışlardır (22). Bizim çalışmamızda doğum şekli ve fetüslerin prezentasyonları gerek A bebek gerekse B bebek için düşük 5. dakika Apgar skoruyla ilişkili risk faktörleri arasında bulunmadı.

Pretem doğum ve EMR ikiz gebeliklerde düşük Apgarlı doğuma neden olduğuna göre bu iki risk faktörünün ortadan kaldırılmasına yönelik çalışmalar yapılmıştır. Yatak istirahatinin perinatal iyiliği arttırdığına dair bulgu saptanamamıştır (23). Profilaktik tokolitik ajan kullanımı tartışmalıdır. Özellikle beta-mimetik ajan olan ritodrinin kullanımı maternal kardiyovasküler komplikasyonları ve karbonhidrat metabolizması üzerine yan etkileri nedeniyle tercih edilmemelidir, ancak gerçek erken doğum eylemi ortaya çıkarsa fetal akciğer gelişimini sağlayabilecek zamanı kazanmak için kullanılabilir. Uzun süreli ve oral tedavinin hiçbir yararı gösterilememiştir (24). İkiz gebeliklerde bir diğer sorun da fetal akciğer maturasyonunun hızlandırılması konusudur. Profilaktik steroid uygulaması yapılacaksa doz tekil gebeliklerde uygulandığı gibi olmalı ve maksimum 2-3 uygulama ile sınırlı kalmalıdır (25). Düşük Apgarlı bebek doğumundaki en önemli risk faktörleri olan preterm doğum ve EMR, ikiz gebelik sonuçlarını kötü yönde etkileyen, üzerinde önemle durulması gereken iki önemli durumdur; bunların önlenmesi ve tedavisindeki başarılar kalıcı nörolojik hasarı olan ikiz bebek sayısını da azaltacaktır.

KAYNAKLAR

1- Zanagnollo V, Pressman E. Gebelik Komplikasyonları- Çoğul Gebelikler. Lambrou NC, Morse AN, Wallach EE (editörler). Johns Hopkins Jinekoloji ve Obstetrik El Kitabı, Atlas Kitapçılık, Ankara 2000, 74-9.

2- Jams JD, Stilson R, Johnson FF, Williams RA, Rice R. Symptoms that precede preterm labor and premature rupture of the membranes. Am J Obstet Gynecol 1990; 162: 486-90.

3- Koç A. Çoğul Gebelikler. Maternal Fetal Tıp ve Perinatoloji Çalışma Grubu, Beksaç S (editör), Obstetrik Maternal Fetal Tıp ve Perinatoloji, MN Medikal ve Nobel, Ankara 2001, 1122-1131.

4- ACOG Educational Bulletin. Special problems of multiple gestation, Number 131, 1989. Int J Gynecol Obstet 1999; 64: 323-33.

5- Camphell DM, Gillivroy M. Preeclampsia in twin pregnancy: Incidence and outcome. Hypertens Pregnancy 1999; 18(3): 197-207.

6- Wein P, Warwick MM, Beischer NA. Gestational diabetes in twin pregnancy: Prevalence and long term implications. Aust NZJ Obstet Gynecol 1992; 32: 325-7.

7- Buhling KJ, Henrich W, Starr E, Lubke M, Bertram S, Siebert G, Dudenhausen JW. Risk for gestational diabetes and hypertension for women with twin pregnancy compared to singleton pregnancy. Arch Gynecol Obstet 2003; 17: 89-93.

8- Boyle JG, O'Shaughnessy R. İkizler, Üçüzler ve Diğer Çoğul Gebelikler. Yüksek Riskli Gebeliklerde Tanı ve Tedavi Protokolleri. Queenan JT, Hobbins JC. Prof. Dr. Haldun Güner (çeviri editörü). Atlas Kitapçılık, Ankara 1998, 624-32.

9- Houlton MCC, Marivate M, Philpott RHP. The prediction of fetal growth retardation in twin pregnancy. Br J Obstet Gynecol 1981; 188: 264-73.

10- Poludniewski M, Porreco RP, Kochenour NK. Analysis of the frequency of diseases during twin pregnancy. Ginekol Pol 2000; 71(11): 1482-86.

11- Patel N, Barrie W, Camphell D, Howat R, Melrose E, Redford R, McIlwaine G. Smalls Scottish Twin Study 1983: Preliminary Report pp.12-13; Glasgow, Greater Glasgow Health Board.

12- Singh R, Doshi S, Sutija VG, Shah B, Sidhu S, Vezmar M, Glass L, Gudavalli M. The effects of birth weight discordance and prematurity on twin neonatal outcome. J Perinat Med 2003; 31(2): 105-10.

13- Rydhstroem H, Heraib F. Gestational duration, and fetal and infant mortality for twins vs singletons. Twin Res 2001; 4(4): 227-31.

14- Crowter CA. Multiple Pregnancy. High Risk Pregnancy, W.B.Saunders, 1999, 129-30.

15- Doyle P. The outcome of multiple pregnancy. Hum Reprod 1996; 110(7): 118-20.

16- Mercer MB, Crocker LG, Pierce WF, Sibai MB. Clinical characteristics and outcome of twin gestation complicated by preterm premature rupture of the membranes. Am J Obstet Gynecol 1993; 168(5): 1467-73.

17- Asakura H, Ichikowa H. Perinatal risk factors related to neurologic outcomes of newborns with asphyxia at birth, a prospective study. J Obstet Gynecol Res 2000; 26(5): 313-24.

18- Koivisto M, Jouppila P, Kouppila A. Twin pregnancy. Neonatal morbidity and mortality. Acta Obstet Gynecol Scand Supp 1975; 44: 21-9.

19- Casper FW, Seufert RJ, Brockerhoff P. Risk weighing in twin pregnancy. Asia Oceania J Obstet Gynaecol. 1994; 20(2): 199-202.

20- Smith GC, Pell JP, Dobbie R. Birth order, gestational age, and risk of delivery related perinatal death in twins: retrospective cohort study. BMJ 2002; 325: 1004.

21- Hogle KL, Hutton EK, McBrien KA, Barrett JF, Hannah ME.Cesarean delivery for twins: a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol 2003; 188(1): 220-27.

22- Caukwell S, Murphy DJ. The effect of mode of delivery and gestational age on neonatal outcome of the non-cephalic-presenting second twin. Am J Obstet Gynecol 2002; 187(5):1356-61.

23- Crowther CA. Hospitalization and bed rest for multiple pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2001; (1): CD000110.

24- Newman RB, Ellings JM. Antepartum management of the multiple gestation: the case for specialized care. Semin Perinatol 1995; 19(5): 387-403.

25- Quist-therson EC, Myhr TL, Ohisson A. Antenatal steroids to prevent respiratory distress syndrome: multiple gestation as an effect modifier. Acta Obstet Gynecol Scand 1999; 78(5): 388-92.

Kadın Doğum Dergisi
2003;2(2) : 117-119

DERİN VEN TROMBOZU OLAN 35 HAFTALIK GEBEDE FAKTÖR V LEİDEN VE METİLENTETRAHİDROFOLAT REDÜKTAZ C677T MUTASYONLARININ SAPTANMASI :BİR OLGU SUNUMU

Factor V Leiden and Methylenetetrahydrofolate reductase mutations in a 35-gestational-weeks pregnant woman with deep venous thrombosis: a case report

Belgin Eroğlu Kesim[1],Başak Baksu[2], Bilgen Dölek[3], Sultan Çınar[2], İnci Davas[2]
Atıf Akyol[2]

[1] Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genetik Polikliniği
[2] Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2.Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği
[3] İstanbul Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü, Genetik A.B.D.

ÖZET

Tromboembolik olaylar, gebelik ve postpartum dönemde mortalite ve morbitidenin en önemli nedenlerindendir. Faktör V Leiden ve metilentetrahidrofolat redüktaz C677T mutasyonları tromboembolinin genetik nedenleri arasında yer almaktadır. Bu iki mutasyonun birarada bulunması venöz tromboemboli riskini daha da arttırmaktadır. Bu çalışmada, otuziki yaşında, bir gebelik kaybı hikayesi olan ve son gebeliğinde derin ven trombozu gelişen, Faktör V Leiden ve metilentetrahidrofolat redüktaz C677T mutasyonlarını heterozigot olarak taşıyan bir olgu sunulmaktadır.
Anahtar Kelimeler: Derin ven trombozu, Faktör V Leiden mutasyonu, Metilentetrahidrofolat redüktaz C677T mutasyonu

ABSTRACT

Thromboembolic events are one of the leading causes of maternal mortality and morbidity during pregnancy. Factor V Leiden and methylenetetrahydofolate reductase C677T mutations are among the genetic causes in the etiology of this phenomen. Coexistence of the two mutations increases the risk for deep vein thrombosis and therefore for venous thromboembolism. Thirtytwo year old woman, G2P0A1, with a 35 gestational weeks pregnancy who developed deep vein thrombosis during pregnancy was presented in this report. She carried the Factor V Leiden and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations as heterozigote. Identifying genetic risk factors for thromboembolism may help to prevent future complications.
Key Words: Deep venous trombosis, Factor V Leiden mutation, Methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation

GİRİŞ

Gebelik ve postpartum dönemde meydana gelen mortalite ve morbitidenin en önemli nedenlerinden biri tromboembolik olaylardır. Venöz tromboemboliye (VTE) eğilimi arttıran birçok çevresel ve genetik faktör vardır. Bunlar arasında; protein S, protein C ve antitrombin IIII eksikliği; antinükleer antikor, antikardiolipin antikor pozitifliği; östrojen kullanımı; gebelik; aktive protein C rezistansı; faktör V Leiden (FVL), protrombin G20210A, metilentetrahidrofolat redükdaz (MTHFR) C677T gen mutasyonları sayılmaktadır (1). Faktör V Leiden mutasyonunun, gebelikte ortaya çıkan VTE'nin en önemli nedenlerinden biri olduğu ileri sürülmektedir (2). Son yıllarda yapılan çalışmalarda MTHFR-C677T gen mutasyonunun, başka trombofilik faktörlerle birlikteliğinin VTE'ye olan eğilimi arttıracağı ifade edilmektedir (3).

Bu sunumda, bir gebelik kaybı hikayesi olan ve son gebeliğinde derin ven trombozu (DVT)'si gelişen, FVL ve MTHFR-C677T mutasyonlarını heterozigot olarak taşıyan bir olgu sunulmaktadır.

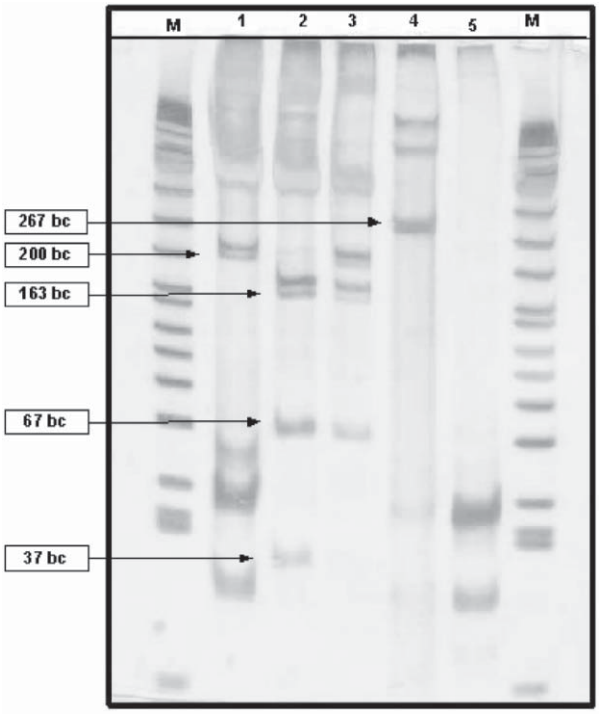
OLGU

32 yaşında, G2P0A1, gebeliğinin 35.haftasında 15 gün önce başlayan sol bacakta ağrı ve şişlik nedeniyle kliniğimize başvuran hasta, derin ven trombozu ön tanısıyla ileri tetkik ve tedavi amacıyla servisimize yatırıldı. Olgumuzun özgeçmişinde, 8 haftalık gebelik kaybı dışında bir özellik yoktu. Yapılan obstetrik ultrasonografik incelemede son adet tarihi ile uyumlu, 35 haftalık, canlı, tekiz fetus izlendi. Olguya yapılan bacak venöz doppler ultrasonunda, sol bacakta femoral vene kadar uzanan trombus saptandı. Koagulasyon profili incelemesinde herhangi bir anormallik saptanmadı (Tablo 1).

Tablo 1: Olgunun koagulasyon ve immunolojik profili

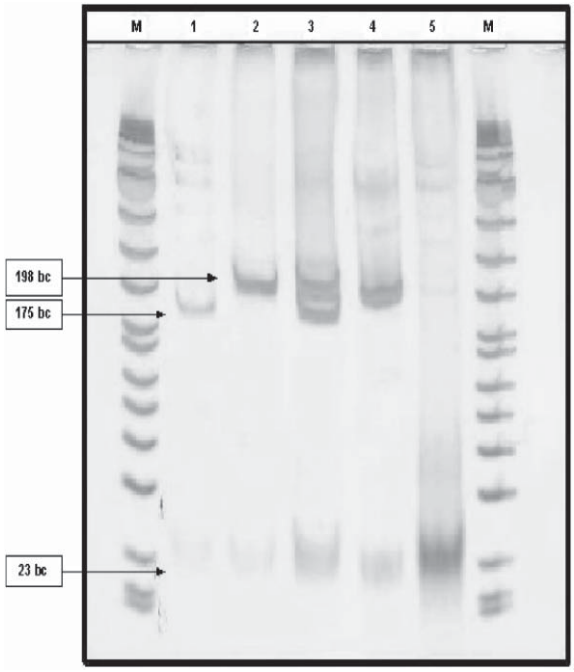
Çalışılan Testler	Sonuç	Normal Değerler
Antitrombin III	%75	%70 - 125
Antikardiolipin Antikor	(-)	(-)
Antinükleer Antikor	(-)	(-)
Protein S	%60	%55 - 160
Protein C	%81	%70 - 140
APTT	27.8 sn.	26 - 40 sn.
PT	10.8 sn.	10 - 15 sn.
INR	0.9	0.8 - 1.5

Olgunun periferik venöz kanından NaCl yöntemi ile DNA izolasyonu yapıldı. Faktör V gen bölgesi için Primer1 (TGC CCA GTG CTT AAC AAG ACC A) ve Primer2 (TGT TAT CAC ACT GGT GCT AA), MTHFR gen bölgesi için Primer1 (TGA AGG AGA AGG TGT CTG CGG GA) ve Primer2 (AGG ACG GTG CGG TGA GAG TG) kullanılarak adı geçen bölgeler polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) tekniği ile çoğaltıldı. Polimeraz zincir reaksiyonu ürünlerine, FV gen bölgesi için Mnl I ve MTHFR gen bölgesi için Hinf I restriksiyon enzimleri kullanılarak uygun şartlarda kesim uygulandı. Kesim ürünleri, poliakrilamid jele yüklenerek incelendi. Analiz sonucunda olgumuzun FVL ve MTHFR-C677T mutasyonlarını heterozigot olarak taşıdığı tespit edildi.



Şekil 1. Olgunun FVL mutasyon analiz sonucu
M:Markör (ÖHinfI DNA markörü), 1:Homozigot mutant kontrol (Mt/Mt), 2:Homozigot normal kontrol (N/N), 3:Olgu (Mt/N), 4:Kesilmemiş PZR ürünü, 5:DNA negatif kontrol, M:Markör (ÖHinfI DNA markörü)

Olguya düşük moleküler ağırlıklı heparin ile antikoagulan tedavi başlandı. Doğum primipar makad gelişi nedeniyle 38. gebelik haftasında sezaryen ile gerçekleştirildi ve 3650 gr., 48 cm. boyutlarında sağlıklı bir erkek bebek doğurtuldu. Postpartum dönemde de bir ay aynı tedaviye devam edildi. Lohusalık bitiminde yapılan kontrol bacak Doppler ultrasonunda yüzeyel ve derin venlerde lümenler açık olarak izlendi.



Şekil 2. Olgunun MTHFR C677T mutasyon analiz sonucu
M:Markör (ÖHinfI DNA markörü), 1:Homozigot mutant kontrol (Mt/Mt), 2:Homozigot normal kontrol (N/N), 3:Olgu (Mt/N), 4:Kesilmemiş PZR ürünü, 5:DNA negatif kontrolM: Markör (ÖHinfI DNA markörü)

TARTIŞMA

Gebelik, fibrinolitik sistem ve koagulasyon sisteminde birçok değişiklere neden olmaktadır. Koagulasyon faktörlerinden F I, II, VII, VIII, IX ve XII seviyelerinde artış olurken, protein S ve fibrinolitik kapasitede azalma söz konusudur (4). Bu durum gebelikte DVT'ye dolayısıyla VTE'ye eğilimi arttırmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda gebelikteki VTE sıklığının 1/1500 olduğunu ifade edilmektedir (5). Venöz tromboembolinin sık görülen genetik nedenleri arasında aktive protein C rezistansı sayılmakta ve bu vakaların %95'den FVL mutasyonu sorumlu tutulmaktadır. Faktör V Leiden mutasyonu, protein C'nin antikoagulan etkisini engeller ve koagülasyon sisteminin prokoagulan yönde değişmesine neden olarak tromboza olan eğilimi arttırır (2). Faktör V Leiden, FV geninin 10. ekzonundaki 1691. pozisyonundaki guanin (G) yerine adenin (A) geçmesi sonucu meydana gelen bir mutasyondur. Bazı çalışmalarda, FVL mutasyonunu taşıyan gebe kadınlardaki VTE riskinin, 8 kat arttığı ileri sürülmektedir (6).

Metilentetrahidrofolat redüktaz C677T mutasyonu, MTHFR genin 677. pozisyonundaki sitozin (C) bazının timin (T) bazına transisyonundur. MTHFR-C677T mutasyonu ve VTE ile ilgili olarak bir çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların bir kısmında, MTHFR-C677T mutasyonunun tek başına VTE riskini arttırdığı ifade edilmekte, bazı çalışmalarda ise bu mutasyonun, FVL mutasyonu ile birlikteliği durumunda VTE riskini arttıracağı ileri sürülmektedir (6).

Çalışmamız kapsamında incelenen bu olgunun, koagulasyon profilinin normal sınırlarda olduğu, ancak FVL ve MTHFR-C677T mutasyonlarını heterozigot olarak taşıdığı belirlendi. Gebelikte ortaya çıkan, mortalite ve morbiditesi yüksek olan bu klinik tablonun etyolojisinin araştırılması sırasında çevresel faktörlerin yanı sıra genetik faktörlerin de incelenmesi yararlı olabilir. Olgumuzun hamile oluşu da göz önünde bulundurulacak olursa, FVL ve MTHFR-C677T gen mutasyonlarının, bu durumun etyolojisinde rol oynayabileceği düşünülebilir. Tromboemboli etyolojisinde rol oynayan genetik faktörlerin saptanması, sonraki gebeliklerde oluşabilecek komplikasyonlara karşı önlem alınmasını sağlayacaktır.

Bununla birlikte, bu konuda yapılacak geniş vaka serili çalışma sonuçlarının, gebelikte ortaya çıkan venöz tromboembolizm tablosunun önlem ve tedavisi açısından yararlı olabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1- Goldhaber SZ. Epidemiology of pulmonary embolism and deep vein thrombosis. Bloom AL, Thomas DP (Ed). Haemostasis and Thrombosis. Churchill Livingstone, Edinburgh1993; 327-33.

2- Bertina MR, Koeleman BP, Koster T et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. Nature 1994;369: 64-7.

3-Solomon O, Steinberg DM, Zivelin A. Single and combined prothrombotic factors in patients with idiopathic venous thromboembolism: prevalence and risk assessment. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1999;19(3):511-8.

4- Andres RL, Miles A. Venous thromboembolism and pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am 2001;28(3):613-30.

5- Lindqvist P. Thrombotic risk during pregnancy: a population study. Obstet Gynecol 1999;94:595-9.

6- Lindvist PG, Svensson PJ, Dahlback B AND Marsal K. Factor V Q506 mutation (activated protein C resistance) associated with reduced intrapartum blood loss - a possible evolutionary selection mechanism. Throm Haemost.1998;79:69-73.

Kadın Doğum Dergisi
2003;2(2) : 120-124

MATRİX METALLOPROTEİNAZLAR'IN PRETERM EYLEMDEKİ ROLLERİ

The role of matrix metalloproteinases in preterm delivery

Dr. Ulun Uluğ [1] - Dr.Mustafa Bahçeci [2]

[1] Alman Hastanesi, Kadın Doğum Bölümü, İstanbul

[2] Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul

ÖZET

Matrix metalloproteinaz enzimleri (MMP) hücreler arası sıvıda bulunup dokunun yeniden yapılandırılmasında katkıda bulunurlar. Özellikle doku harabiyeti ile karakterize olan durumlarda MMP ekspresyonlarında artış gözlenmektedir. Son yıllarda preterm eylemlerde özellikle erken membran ruptürü olan olgularda MMP sisteminin aktive olduğu gösterilmiş ve preterm eylemin fizyopatogenezi bu yönden araştırılmaya başlanmıştır. Bu yazıda MMP lerin preterm eylemlerdeki etkileri derlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: MMP ve preterm eylem

ABSTRACT

MMP's exist in extracellular fluid and play role in the remodelling process of tissues. They are exclusively expressed in high amounts following tissue damage. Various studies showed the association between the activation of MMP's and preterm delivery, particularly in premature rupture of membranes. Thus it has been proposed that MMP's are key factors in the pathogenesis of preterm deliveries. Therefore, herein we reviewed the the role of MMP in preterm deliveries.

Key Words: MMP and preterm delivery

GİRİŞ

Neonataloji dalındaki gelişmeler sonucu erken (preterm) doğan bebeklerin yaşama olasılıklarında (survey) ilerlemeler kaydedilmiş olmasına rağmen preterm doğum insidansı azaltılamamıştır. Daha da önemlisi yardımcı üreme tekniklerinin de yayılmasıyla birlikte son on yılda çoğul gebelikler daha fazla görülmekte ve preterm doğumların sıklığı artmaya başlamıştır. (1). Perinatal mortalite ve morbiditenin yüksek olduğu preterm doğumlar, başka bir açıdan bakıldığında sağlık harcamalarına da ek bir ekonomik yük getirmektedir. Yapılan araştırmalara rağmen, preterm doğum halen önlenememekte ve etkin bir tedavisi bulunmamaktadır (2). Buna rağmen erken doğumu tahmin etmek (prediction) ve riskli grupları saptamak, gerekirse cerrahi veya medikal önlemlerde bulunmak modern obstetrik bakımın temel dayanakları olmuşlardır (3). Bu sayede intrauterin hayattaki fetusların gebelik haftası arttırılmakta ve göreceli olarak daha iyi zamanlamada doğum şansı verilmektedir. Bu bağlamda erken doğumu tahmin etmek ve önleyebilmek için günümüze değin bir çok yöntem önerilmiş veya uygulanmıştır. Maternal serum veya servikal sürüntülerden elde edilen örneklerde biyokimyasal testlerin yapılması veya servikal kanalın sonografik olarak ölçülmesi yaygınlık kazanmışdır. Buna rağmen sensivite değerleri yüksek olmasına rağmen, spesifisite değerleri düşük olduğu için tarama testi olarak kullanılmaları için zaman henüz erkendir (2,4). Hangi yöntem uygulanırsa uygulansın, çoğu zaman başlamış olan preterm eylem zincirini sadece saptanmış olmakta ve önleme açısından geç kalınmaktadır. Bu nedenle,

Bazı araştırmalar preterm eylemlerin fizyopatolojisini incelemiş ve çoğu eylem nedenlerinin ortak bir zincirleme reaksiyonun tetiklenmesi sonucu gerçekleştiğini göstermişlerdir (5). Bu temel araştırmalar sonucunda preterm eylemlerin önlenmesi gelecekte mümkün olabilecektir.

Matrix metalloproteinazlar (MMP) preterm doğuma neden olan zincirleme reaksiyonlarda rol oynadıkları tesbit edilmiştir. MMP hücreler arası sıvıda inaktif (proenzim) halde bulunurlar ve gerekli uyarıları aldıktan sonra aktif hale geçerler ve ekstraselüler ortamda yıkıma (degredasyon) yol açarlar. Özellikle preterm amniyotik membran ruptürlerinde (PPROM) MMP seviyeleri yüksek bulunmuş ve PPROM olan hastaların %30'unda intaramniyotik enfeksiyon saptanmıştır (6).

MMP AİLESİ

MMP'ler enzim görevi görürler ve günümüze değin en az 20 farklı alt grubu saptanmıştır. Dokunun yapılanmasında rol alan regülatör moleküllerdir. Hücreler arası sıvıda bulunan sitokinlerin, büyüme faktörlerin, adhezyon moleküllerin ve matrix proteinlerin aktive veya deaktive olmasını sağlayarak biolojik etkilerini gösterirler. MMP ailesi çinko içeren endopeptidaz olarak hücreler arası sıvıda bulunurlar. Tablo I de bazı MMP, görevleri ve eksprese edildikleri kromozom lokusları gösterilmiştir. Degredasyona yol açtıkları protein çeşidine göre adlandırılmışlardır. Son yıllarda yapılan araştırmalar, aynı MMP'nin birden çok substratı da degrade edebileceğini göstermiştir.

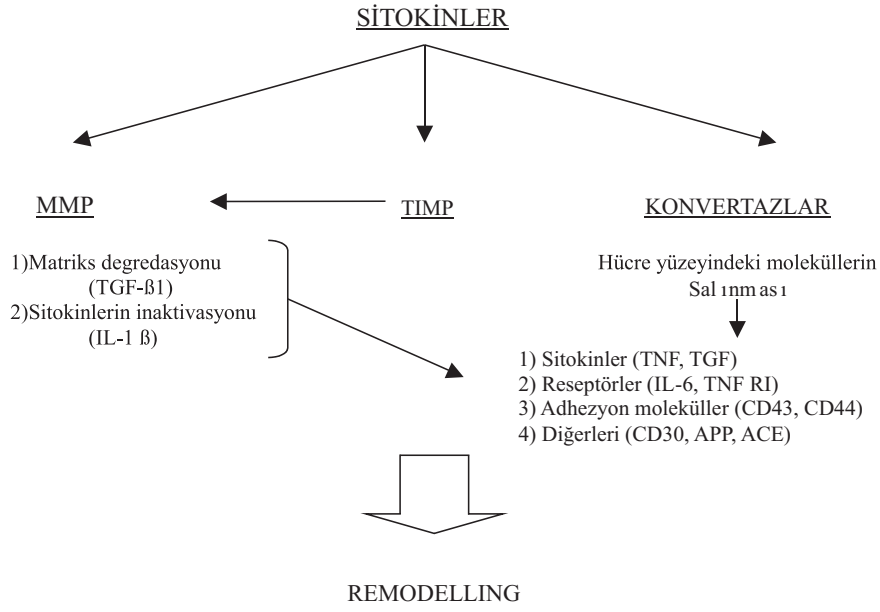
Tablo 1: MMP'ler ve eksprese edildikleri kromozom lokusları

MMP	Adı	Kromozom lokalizasyonu	Görevi
1	Kollajenaz	11q22-q23	Kollajenler, Jelatin,Hyaluronik asit, Antitripsin
2	Jelatinaz A	16q13	Kollajenler, Jelatin, Elastin, Fibronektin
3	Stromelizin-1	11q23	Kollajenler, Proteoglikan, Jelatin, Osteonektin
7	Matrilizin	11q21-q22	Kollajen IV, Jelatin, Laminin, Proteoglikan
8	Nötrofil Kollajenaz	11q21-q22	Kollajenler, Aggrekan, Antiplazmin
9	Jelatinaz B	20q11.2-q13.1	Kollajenler, Jelatin, Elastin, Versikan
10	Stromelizin-2	11q22.3-q23	Kollajenler, Jelatin, Kazein, Elastin
11	Stromelizin-3	22q11.2	Kazein, IGF-BP-1, Laminin, Fibronektin
12	Makrofaj Metalloelastaz	11q22.2-q22.3	Kollajen IV, Jelatin, Elastin, Plazminojen
13	Kollajenaz-3	11q22.3	Kollajenler, Jelatin, P-Aktivator Inhibitor-2
14	MT-MMP-1	14q11-q12	Vitronektin, Entaktin, Proteoglikan, Jelatin
15	MT-MMP-2	16q12.2-q21	Fibronektin, Laminin, Agrekan, Perlekan
16	MT-MMP-3	8q21	Kollajen III, Jelatin, Kazein, Fibronektin
17	MT-MMP-4	bulunamadı	
19		12q14	Jelatin
20	Enamelizin	bulunamadı	Amelojenin

MMP aktive olmaları için bir dizi olayın gerçekleşmesi gerekmektedir. Özellikle doku zedelenmesinden sonra proaktif halden aktif hale geçeler. Bağ dokusunun (konnektif) (remodelling) yeniden yapılandırılmasından sorumludurlar. Bundan dolayı bu enzim ailesi, epitelyal hücrelerden çok, konnektif doku tarafından sentezlenir. Resim 1 de bu sistemin çalışma mekanismaası gösterilmiştir. Resimden anlaşılacağı gibi MMP ler ile sitokinler çoğu defa ortak hareket etmekte, bazen aynı görevi üstlenmektedirler. Bu etkileşme resiprokal yönde de olabilmektedir. Örneğin enflamatuar sitokinler (IL-1ß, IL-6) ve büyüme faktörleri (TNF, TGF- ß) MMP leri aktive ettikleri gibi, onlar sayesinde deaktive de olabilmektedir. Sonuçta hücreler arası boşlukta bulunan ve yapılandırma görevi olan MMP ler degradasyonda rol alabildikleri gibi, aynı zamanda onarma işlevi de görebilmektedir. Dual etkiye sahip oldukları için, hücreler arası boşlukta MMP leri aktive olmasını engelleyen spesifik inhibitörleri bulunmaktadır (Tissue inhibitor of matrix proteinases, TIMP-1). MMP ve TIMP-1 oranındaki bozukluk veya dengesizliği, dokunun yeniden yapılandırılmasını başlatan bir dizi zincirleme reaksiyonun ortaya çıkmasınına neden olur. MMP ile ilgili araştırmalar multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. Periodontoloji, romatoloji, onkoloji, üreme endokrinolojisi gibi bir çok dalın ilgisini çekmektedirler (7-9).

Çeşitli teknikler kullanılarak, biolojik aktivasyonları ölçülebilir. Bunlar arasında Kuantitatif PCR, immunohistokimya, ELISA, Western blot ve aktivite hazır laboratuar kitleri kullanılmaktadır (10). Her yöntemin kendine özgün avantajları ve dezavantajları vardır.

Şekil I



MMP ve Üreme fizyolojisi

Menstruel siklus reproduktif performansın bir göstergesi olarak her ay tekrarlanan ve doku yenilenmesiyle devam eden bir olaydır. Hem hücre yenilenmesi hem de ekstraselüler dokunun yeniden yapılandırılması olduğu için MMP önemli rol oynamaktadırlar. Aynı düzenekte overlerde ovulasyonun olması ve apoptozisle beraber dokudaki yenilenmeden MMP ler sorumlu tutulmaktadır. Polikistik over hastalığı olanlarda MMP ve doku inhibitörlerinde dengelerin bozulduğu gösterilmiştir (11). Son yıllarda yapılan araştırmalar MMP sistemindeki bozuklukların preeklampsi gelişmesinde rol oynadığını göstermiştir (12). Trofoblastik dokunun invazif bir şekilde myometriuma ilerlemesini MMP sağlamakta ve bu sistemdeki aksamaların erken düşüklere yol açabileceği, bazen de plasenta akreataya neden olabileceği de öne sürülmüştür.

MMP ve PRETERM EYLEM

Konu başlığı olarak preterm eylem de MMP rolleri giriş kısmında değinilmiştir. Aşağıda bu alan ile yapılmış olan araştırmaların sonuçları derlenmiştir.

İntraamniyotik enfeksiyonlar, preterm eylem, özellikle PPROM'a neden olurlar (13). Bu bağlamda, Harrak ve ark amniyotik mayideki MMP 9 seviyesinin intraamniyotik enfeksiyonu predikte edebileceğini belirtmişlerdir (14). Rosen ve ark ise thrombin-antithrombin kompleks plazma seviyelerinin MMP aktivasyonu yaparak erken membran ruprürüne yol açtığını göstermişlerdir (15). Angus ve ark da amniyotik sıvıdaki MMP 8 bulunmasının enfeksiyonu gösterdiğini bulmuşlardır (16). ELISA yöntemi kullanılarak seviyesi tesbit edilen amniyotik sıvıdaki MMP-8 seviyesi enfeksiyon taramasında kullanılması önerilmiştir. Daha da önemlisi midtrimester amniyosentez sıvılarındaki MMP-8 varlığı spontan erken doğum için risk faktörü olarak gözlenmiştir (17l). Fetal kordon enfeksiyonu (funisitis), amniyotik sıvılarında MMP-8 olan gebelerde daha fazla olduğu gözlenmiştir (18). Membran rüptürü olmamış hastalrdaki amniyotik sıvıdaki MMP-8 ekspresyonu gebeliğin süresi ile ters orantılı olarak bulunmuş ve erken doğum için prediktif bir faktör olarak öne sürülmüştür (19). Benzer bir araştırmada amniyotik sıvıda bulunan nötrofillerde kollajenaz (MMP-8) konsantrasyonunu değerlendirmiş ve preterm doğum, erken membran ruptürü ve yenidoğan komplikasyon artmasıyla doğru orantılı olduğu saptanmıştır (20). Ayrıca relaxin hormonunun uterin alt segmentindeki stromal hücrelerden MMP (stromelysin) ekspresyonunu arttırdığı ve TIMP-1 ise azalttığı gösterilmiştir (21). Fortunato ve ark ise MMP üzerine yaptıkları araştırmada erken doğum ve erken membran ruptur mekanizmalarının farklı yollardan geliştiğini öne sürüp, iki ayrı patolojik olay olduğuna karar vermişleşdir (22). Aynı araştırmacılar, enfeksiyon sırasında amniyokoryon zarında MMP ve TIMP dengesinin bozulduğunu göstermişlerdir (23). Buna karşılık, Athayde ve ark ise membran ruptürü olmadan başlayan preterm eylemlerde MMP-9 yükseldiğini ve TIMP 1 de ise azalma olduğunu göstermişlerdir (24). MMP-8 dışında, MMP-2 ve 9 amniyotik membranın degredasyonundan sorumlu tutulmuş ve her iki enzimin biyoyararlanımı membran ruptürü olmuş hastalarda daha fazla bulunmuştur (25). Amniyotik sıvıda MMP-7 'nin de ekspresyonu saptanmış ve gebelik ilerledikçe seviyesinin arttığı izlenmiştir. MMP-8 gibi MMP-7 de intraamiyotik enfeksiyonlarda ekspresyonun arttığı belirlenmiştir (26). MMP'lerin apoptozisden sorumlu olabileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmişitr. Bu bağlamda erken membran ruprürün apoptozis sonucunda geliştiği ve MMP rol oynadığı öne sürülmüştür (27). Agrez ve ark ile Saraçoğlu ve ark idrardaki MMP-9 aktivitesinin erken doğum prediksiyonunda kullanılabilirliğini araştırmışlardır (28-29).

Aynı amaçla Locksmith ve ark MMP-9 seviyesini amniyotk mayide ölçerek preterm doğum riskini hesaplamışlar ve % 85 sensivite ve % 95 spesifisite bulmuşlardır (30). Yapılan araştırmalar gebelik ilerledikçe alt uterin segmentte TNF, IL-1 seviyesinin arttığını göstermiştir. Bu amaçla MMP-8 ve 9 seviyelerinin de bu dönemde yükseldiği izlenmiştir (31). Yapılan çoğu araştırma MMP varlığı amniyotik mayi de saptanmış ve göreceli olarak riskli invazif bir yöntem kullanılmıştır. Tu ve ark ise maternal plazmada MMP-9 seviyelerini ölçerek erken doğum olasılığı için tarama testi geliştirmeye çalışmışlar ancak sadece aktif doğum eylemi sırasında MMP-9'un 3 kat fazla eksprese edildiğini gösterebilmişler, prediktif değerinin olamayacağına karar vermişlerdir (32). Aynı şekilde Clark ve ark gebelik boyunca ve sonrasında maternal plazma TIMP seviyelerini araştırmışlar ve ekstraselüler matrixin yapılandırılmasında rol oynadıklarını ileri sürmüşlerdir (33).

Uluğ ve arkadaşları MMP lerin preterm eylemlerde farklı maternal ve fetal kompartmanlardan farklı şekillerde açığa çıktığını göstererek, erken doğum mekanizmasında farklı mekanizmaların rol oynayabileceğini ve maternal ve fetal komponentlerin olabileceğini öne sürmüşlerdir. Erken doğumu önlemede kullanılan indomethazin ve doğum indüksiyonunda kullanılan prostaglandin F2 alpha nın MMP lerin aktivitelerini değiştirdiklerini göstermişlerdir (34) Aynı şekilde Uluğ ve ark, koryon, amniyotik membran ve desiduadan MMP ekspresyonlarının uterin kontraksiyonlarının başlaması ile farklılaştığını göstermişlerdir (35).

SONUÇ

Yukarıdaki araştırmalar sonucunda MMP erken doğum etyopatogenezinde rol oynadıkları anlaşılmaktadır. Bu rolleri zincirleme reaksiyonun başlangıcında veya son kısmında olduğun ise tartışmalıdır. Neden ne olursa olsun MMP aktivasyonun gebelik sırasında belirlenmesi erken doğumun tanısı açısından yararlı olacak ve bu sistemin çalışmasını engelleyecek ajanların ileride erken doğum tedavisinde kullanılması mümkün olabilecektir.

KAYNAKLAR

1- Hazekamp J, Bergh C, Wennerholm UB, Hovatta O, Karlstrom PO, Selbing A. Avoiding multiple pregnancies in ART: consideration of new strategies. Hum Reprod. 2000 ;15:1217-9.
2- McNamara HM. Problems and challenges in the management of preterm labour BJOG. 2003 ;110 Suppl 20:79-85
3- Iams JD. Prediction and early detection of preterm labor Obstet Gynecol. 2003 ;101:402-12.
4- Paternoster DM, Stella A, Gerace P, Manganelli F, Plebani M, Snijders D, Nicolini U Biochemical markers for the prediction of spontaneous pre-term birth. Int J Gynaecol Obstet. 2002 79:123-9
5- Vadillo-Ortega F, Gonzalez-Avila G, Furth EE, Lei H, Muschel RJ, Stetler-Stevenson WG, Strauss JF 3rd. 92-kd type IV collagenase (matrix metalloproteinase-9) activity in human amniochorion increases with laborAm J Pathol. 1995 ;146:148-56
6- Carey JC, Klebanoff MA, Hauth JC, Hillier SL, Thom EA, Ernest JM, Heine RP, Nugent RP, Fischer ML, Leveno KJ, Wapner R, Varner M. Metronidazole to prevent preterm delivery in pregnant women with asymptomatic bacterial vaginosis. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units N Engl J Med. 2000;342:534-40
7- Ejeil AL, Igondjo-Tchen S, Ghomrasseni S, Pellat B, Godeau G, Gogly B. Expression of matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) in healthy and diseased human gingiva. J Periodontol. 2003 ;74:188-95
8- Freije JM, Balbin M, Pendas AM, Sanchez LM, Puente XS, Lopez-Otin C Matrix metalloproteinases and tumor progression Adv Exp Med Biol. 2003;532:91-107
9- Katrib A, Smith MD, Ahern MJ, Slavotinek J, Stafford L, Cuello C, Bertouch JV, McNeil HP, Youssef PP. Reduced chemokine and matrix metalloproteinase expression in patients with rheumatoid arthritis achieving remission J Rheumatol. 2003 ;30:10-21.
10-Catterall JB, Cawston TE. Assays of matrix metalloproteinases (MMPs) and MMP inhibitors: bioassays and immunoassays applicable to cell culture medium, serum, and synovial fluid**.** Methods Mol Biol. 2003;225:353-64.
11-Shalev E, Goldman S, Ben-Shlomo I. The balance between MMP-9 and MMP-2 and their tissue inhibitor (TIMP)-1 in luteinized granulosa cells: comparison between women with PCOS and normal ovulatory women Mol Hum Reprod. 2001 ;7:325-31.
12-de Jager CA, Linton EA, Spyropoulou I, Sargent IL, Redman CW. Matrix metalloprotease-9, placental syncytiotrophoblast and the endothelial dysfunction of pre-eclampsia Placenta. 2003 ;24:84-91.
13-Park KH, Chaiworapongsa T, Kim YM, Espinoza J, Yoshimatsu J, Edwin S, Gomez R, Yoon BH, Romero R. Matrix metalloproteinase 3 in parturition, premature rupture of the membranes, and microbial invasion of the amniotic cavity J Perinat Med. 2003;31:12-22
14-Harirah H, Donia SE, Hsu CD. Amniotic fluid matrix metalloproteinase-9 and interleukin-6 in predicting intra-amniotic infection. Obstet Gynecol. 2002 ;99:80-4.
15-Rosen T, Kuczynski E, O'Neill LM, Funai EF, Lockwood CJ. Plasma levels of thrombin-antithrombin complexes predict preterm premature rupture of the fetal membranes. Matern Fetal Med. 2001;10:297-300
16-Angus SR, Segel SY, Hsu CD, Locksmith GJ, Clark P, Sammel MD, Macones GA, Strauss JF 3rd, Parry S. Amniotic fluid matrix metalloproteinase-8 indicates intra-amniotic infection**.** Am J Obstet Gynecol. 2001 ;185:1232-8
17-Yoon BH, Oh SY, Romero R, Shim SS, Han SY, Park JS, Jun JK An elevated amniotic fluid matrix metalloproteinase-8 level at the time of mid-trimester genetic amniocentesis is a risk factor for spontaneous preterm delivery. Am J Obstet Gynecol. 2001;185:1162-7.
18-Park JS, Romero R, Yoon BH, Moon JB, Oh SY, Han SY, Ko EM The relationship between amniotic fluid matrix metalloproteinase-8 and funisitis Am J Obstet Gynecol. 2001 ;185:1156-61.
19-Maymon E, Romero R, Chaiworapongsa T, Berman S, Conoscenti G, Gomez R, Edwin S. Amniotic fluid matrix metalloproteinase-8 in preterm labor with intact membranes**.** Am J Obstet Gynecol. 2001;185:1149-55.

20-Maymon E, Romero R, Chaiworapongsa T, Kim JC, Berman S, Gomez R, Edwin S.. Value of amniotic fluid neutrophil collagenase concentrations in preterm premature rupture of membranes Am J Obstet Gynecol. 2001;185:1143-8

21-Palejwala S, Stein DE, Weiss G, Monia BP, Tortoriello D, Goldsmith LT Relaxin positively regulates matrix metalloproteinase expression in human lower uterine segment fibroblasts using a tyrosine kinase signaling pathway**.** Endocrinology.2001 ;142:3405-13.

22-Fortunato SJ, Menon R. Distinct molecular events suggest different pathways for preterm labor and premature rupture of membranes Am J Obstet Gynecol. 2001;184:1399-405; discussion 1405-6

23-Fortunato SJ, Menon R, Lombardi SJ. Expression of a progelatinase activator (MT1-MMP) in human fetal membranes**.** Am J Reprod Immunol. 1998 ;39:316-22.

24-Athayde N, Romero R, Gomez R, Maymon E, Pacora P, Mazor M, Yoon BH, Fortunato S, Menon R, Ghezzi F, Edwin SS. Matrix metalloproteinases-9 in preterm and term human parturition J Matern Fetal Med. 1999 ;8:213-9

25-Maymon E, Romero R, Pacora P, Gervasi MT, Gomez R, Edwin SS, Yoon BH. Evidence of in vivo differential bioavailability of the active forms of matrix metalloproteinases 9 and 2 in parturition, spontaneous rupture of membranes, and intra-amniotic infection Am J Obstet Gynecol. 2000 ;183:887-94

26-Maymon E, Romero R, Pacora P, Gervasi MT, Edwin SS, Gomez R, Seubert DE Matrilysin (matrix metalloproteinase 7) in parturition, premature rupture of membranes, and intrauterine infection Am J Obstet Gynecol. 2000;182:1545-53.

27-Fortunato SJ, Menon R, Bryant C, Lombardi SJ. Programmed cell death (apoptosis) as a possible pathway to metalloproteinase activation and fetal membrane degradation in premature rupture of membranes Am J Obstet Gynecol. 2000 ;182:1468-76.

28-Agrez M, Gu X, Giles W. Matrix metalloproteinase 9 activity in urine of patients at risk for premature delivery. Am J Obstet Gynecol. 1999 ;181:387

29-Saraçoğlu F, Yılmaz NK, Türkkanı B, Şahin I, Çok T. Preterm Eylemin Tanısında İdrarda Matriks Metalloproteinaz 9 AktivitesininDeğerlendirilmesı Kadın Doğum Dergisi, 2003, 2

30-Locksmith GJ, Clark P, Duff P, Schultz GS. Amniotic fluid matrix metalloproteinase-9 levels in women with preterm labor and suspected intra-amniotic infection Obstet Gynecol. 1999 ;941:1-6

31-Rath W, Winkler M, Kemp B The importance of extracellular matrix in the induction of preterm delivery**.** J Perinat Med. 1998;26:437-41.

32-Tu FF, Goldenberg RL, Tamura T, Drews M, Zucker SJ, Voss HF. Prenatal plasma matrix metalloproteinase-9 levels to predict spontaneous preterm birth Obstet Gynecol. 1998 ;92:446-9

33-Clark IM, Morrison JJ, Hackett GA, Powell EK, Cawston TE, Smith SK Tissue inhibitor of metalloproteinases: serum levels during pregnancy and labor, term and preterm Obstet Gynecol. 1994 ;83:532-7.

34-Ulug U, Goldman S, Ben-Shlomo I, Shalev E. Matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 and their inhibitor, TIMP-1, in human term decidua and fetal membranes: the effect of prostaglandin F(2alpha) and indomethacin. Mol Hum Reprod. 2001 ;7:1187-93

35-Ulug U, Weiss A, Goldman S, Ben-Shlomo I, Shalev E. An In-Vitro Model Assesing Matrix Metalloproteinase Activity In The Late Gestation Fetal-Maternal Interface. Society of Maternal Fetal Medicine Meeting. Am J. Obstet Gynecol. 2001;85**,** No 493

Kadın Doğum Dergisi
2003;2(1) : 125-130

TEDAVİSİ PAHALI, ZOR VE BAŞARI ORANI DÜŞÜK BİR HASTALIK : MADDE BAĞIMLILIĞI VE GEBEYE / FETÜSE ETKİLERİ

A Disease which Too Difficult, Cost and Having Fall Success: Substance Abuse and Effect on Pregnancy / Fetus

Dr. Gülten Karadeniz, Hem. Aynur (Çakmakçı) Çetinkaya, Hem. İlknur Şengül
Celal Bayar Üniversitesi Manisa Sağlık Yüksekokulu

ÖZET

Madde bağımlılığı çağımızda tüm dünyada ve ülkemizde ciddi boyutta hem bir sağlık hem de bir toplumsal sorundur. Gebeler arasında madde bağımlılığı giderek dramatik bir şekilde artmaktadır. Bağımlılık, kişinin bir davranışını kontrol edememesidir. ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists)'a göre (1994), gebe kadınların %10'unda madde bağımlılığı problemi vardır. Bağımlılık yapan çeşitli maddeler gebe kadınlarda, gebelik komplikasyon riskini arttırmakta, fetüste fiziksel ve mental risklere neden olabilmektedir. Bu nedenle gebelikte madde bağımlılığını önleme programları ve bağımlılığın tespiti yapılmış gebelerin tedavi programları sonrası, izlem ve takibi büyük önem taşımaktadır. Önlemede diğer etkin yollar; eğitim ve sektörler arası işbirliğidir.
Anahtar Kelimeler: Madde bağımlılığı, bağımlılık, gebelik, fetus.

ABSTRACT

Nowadays substance abuse is both health and community problem in the world and in our country. Substance abuse has increased among the pregnancies. Dependence is a case of someone to not control his/her behaviors. As ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) (1994), 10% of pregnancies have substance abuse problem. Various substance which cause dependence has increased complications in pregnancy, which can cause physical and mental risks of fetus. For this reason, it is very important to follow dependence pregnancy after the cure program. The other ways of prevention from substance abuse education and collaboration with health sectors.
Key Words: Substance abuse, dependence, pregnancy, fetus.

GİRİŞ

Alkol, alkol dışı madde kullanımı ve bağımlılığı çağımızda tüm dünyada ve ülkemizde ciddi boyutta bir sağlık ve toplumsal sorunlardan biridir. Her ne kadar son yıllarda yapılan araştırmalar sonucu elde edilen veriler, uyuşturucu madde bağımlılığının bugün için toplumumuzu tehdit edici boyutlarda olduğunu göstermese de, gerekli önlemler alınmadığı takdirde gelecekte önemli bir sorun olacağı endişesi kaçınılmazdır. Gerek toplumun her kesimini etkilemesi gerekse bir toplumdan diğerine sınır tanıma yaygınlığıyla, çağa damgasını basmış öncelikli sorunu diyebiliriz. Çünkü sorun sadece maddeyi kullanan bireyi değil o bireyin ailesini, ailesinin parçası olduğu toplumu ve giderek o toplumda kültürel yapı özelliklerinden ekonomik işleyişine kadar uzanan bir devamlılıkta tüm toplumsal kesimi etkilemektedir (1,2,3).

Madde bağımlılığını ve ortaya çıkan belirtileri anlayabilmek için önce şu temel kavramlar bilinmelidir (2,3,4,5,6)**:**

MADDE: Alkol, tütün, yasal ilaçlar ve yiyecekler ile yasal olmayan ürünlerdir.

MADDENİN KÖTÜ KULLANIMI: Gereksiz ilaç yada madde kullanmak demektir. İlaç yada maddelerin tedavi amaçları dışında kullanılmasıdır. Bu bütün ilaçlar için söz konusu olabilir. Özellikle antibiyotik, vitamin ve bazı rahatlatıcı ilaçlar gibi… Psikotrop ilaç denilen sakinleştirici ilaç ve maddelerin tedavi amacı dışında rasgele alınması bağımlılık riskini yükselten kötü ilaç kullanımı olarak üzerinde ayrıca durulması gereken konudur. Bireyin sağlığını tehdit eden,onun sosyal yada ekonomik açıdan fonksiyonelliğini bozan herhangi bir maddenin kullanımıdır.

MADDE BAĞIMLILIĞI: Dünya Sağlık Örgütü (WHO), alışkanlık ve tutkunluk kavramlarını birlikte içeren bağımlılık terimini benimsemektedir. Bağımlılık, kişinin bir davranışını kontrol edememesidir (3). Madde bağımlılığı; maddenin deneme ve yanılma yoluyla alınması, psikolojik ve fiziksel bağımlılık yapması ve çoğu zaman birkaç etkene karşı bağımlılıkla sonuçlanan bir süreçtir. Bu sürecin fiziksel bağımlılık oluşmadan önceki aşamasında, maddeyi bırakması konusunda bireye yardım etmek ve olumlu sonuç almak daha kolaydır. İleri aşamalarında bu yardım daha zorlaşır.

Madde bağımlılığı fiziksel ve ruhsal bağımlılık olmak üzere ikiye ayrılır (1,4,5):

a.RUHSAL (Psikolojik) BAĞIMLILIK: Alışkanlık olarak ta adlandırılır. Kahve, koka kola, sigara veya zaman zaman alınan alkol ve rahatlatıcı maddeler gibi. Kişi bu maddeleri almak için güçlü bir istek duyar, ancak almadığı zaman krize girmez. Yani vücutta yoksunluk belirtileri ortaya çıkmaz. Kişinin bu maddenin miktarını da giderek arttırması gerekmeyebilir.

Tablo 1. Bağımlılık Yapan Maddeler

Bağımlılık Yapan Maddeler	Açıklaması
1.UYARICILAR	Amfetaminler, kokain, kafein, ectasy, kilo verme hapları… Bu maddeler ilk kullanımlarında neşeli, güçlü, uyarılmış, canlılık hissi veren maddelerdir.
2.MERKEZİ SİNİR SİSTEMİNİ BASKILAYANLAR	Barbüratlar, benzodiazepinler (diazem, rohypnol, xanax) alkol… İlk kullanımda sakinleşme ve uykuya eğilim oluşturan ilaçlardır.
3.OPİOİDLER	Eroin, kodein, morfin, metadon gibi maddelerdir. Ağrı kesici özelliği olan ilaçlardır.
4.KANNABİSLER	Marijuana, haşhiş esrar... Sarhoşvari, sersemlik hissi veren maddelerdir.
5. UÇUCU ALKOLLER	Tiner, benzin, tüp gaz, yapıştırıcılar (bali,uhu vb.)... Şaşkın veya sersemlemiş hissettiren maddelerdir.
6.HALLUSİNOJENLER	Meskalin, LSD, psilocyloin... Hayal gördüren algıları daha da yoğunlaştıran maddelerdir.
7.İLAÇ OLARAK KULLANILAN ANCAK BAĞIMLILIK YAPAN MADDELER	Akineton, Anti-M, Nomotil, Corsal gibi farklı amaçlarla kullanılan ilaçlar tedavi dozları dışında kontrolsüz kullanıldıklarında bağımlılık yapabilirler.
8.SİGARA	Nikotin içeren tütün…

b.FİZİKSEL BAĞIMLILIK: Tutsaklık, tutkunluk, ,müptela, iptila olarak ta adlandırılır. Kişi kullandığı yada aldığı maddeyi sürekli olarak çoğaltmak zorundadır, yani vücutta bir direnç artımı söz konusudur. Merkezi sinir sisteminde o madde ve ilaca karşı bir uyum gelişmiştir. Beynin ve tüm sinir sistemi hücrelerinin işlevlerini sürdürebilmeleri için artık o madde gereklidir. Bu madde yada ilacın miktarının azaltılması veya alınmaması halinde bedensel ve ruhsal belirtiler ortaya çıkar. Yoksunluk-mahrumiyet belirtileri denilen kriz durumu ortaya çıkar. Başka bir tanımla alışılmış bir ilacın yada maddenin kesilmesinden sonra veya alışılan dozun altına inildiğinde değişik yoksunluk belirtileri ortaya çıkarsa, ilaca yada maddeye karşı direnç artımı olmuşsa fiziksel bağımlılıktan söz edilir. Tablo1 'de bağımlılık yapan maddeler verilmiştir (3).

Bağımlılıkta karşımıza çıkan diğer bir durum yoksunluk belirtileridir. Madde kullanımının bırakılması yada kullanılan dozun azaltılması ile bazı belirtiler ortaya çıkar (Tablo 2) (7).

ETKİLERİNE GÖRE MADDE GRUPLARI

-SSS Depresanları; Alkol, barbitüratlar, benzodiyazepinler, opioidler (Opium, Morfin, Kodein, Mepedrin, Metadon, Propoksiten)

-SSS Stimülanları; Kafein, kokain, amfetaminler, nikotin

-Marijuana

-Hallusinojenler (LSD, Meskaline, Psilocybin)

-İnhale edilen/uçucu maddeler 'dir (3).

EPİDEMİYOLOJİSİ

GENÇLER ALIŞKANLIK YAPAN MADDELERİ KULLANMA AÇISINDAN RİSKLİ GRUBU OLUŞTURMAKTADIR.

Ülkemizde alkole başlama yaşının 16-19 yaşlarda olduğu, ikinci maddeye geçişin ortalama 20.5 yaş civarında olduğu belirtilmektedir. Uyuşturucu maddeler orta öğretim döneminde (12-17 yaş) çocukluktan gençliğe geçiş sürecindeki bireylerin, bu çağın değişim özelliklerini yaşarken karşılarına çıkabilecek bir tehlike olarak kabul edilmelidir.

Aynı tehlikenin geçerli olduğu genç kuşakta, uyuşturucu bağımlılığının yoğunlaştığı grup 17-25 yaş arasındaki gençlerdir. Bu uyuşturucu bağımlısı gençlerin %64'ünün ilk kullandığı madde esrardır. Gençler arasında yaşam boyu en az bir kez esrar kullananların oranı %4.2 iken; esrarı bırakmakta güçlük çekenler %27.6 oranındadır. Bununla birlikte sigara, alkol, tütün madde bağımlılığı konusunda başlangıç aşamasını oluşturabilecek ve satımında yasal engeller bulunmayan maddelerdir (1,2,3,8).

MADDE KULLANIMINA ZEMİN HAZIRLAYAN ETMENLER

Madde kullanımı ve bağımlılığı kınanacak sosyal bir sorun değil, bir hastalıktır. Yaşamında şiddeti stresörler olan her insanın madde bağımlısı olma olasılığı vardır. Ancak bazı insanlarda yatkınlığı (predispozan) arttıran etmenler vardır. Madde bağımlılığının oluşumunda tek etken aramak yerine, çok etkenli bir bozukluk olduğunu kabul etmek gerekir. Araştırmalar madde bağımlılığını hazırlayıcı bir çok etkenin bir arada olduğunu göstermektedir. Bunlar;

1) Genetik Faktörler (Biyolojik Etkenler)
2)Gelişimsel Özellikler (Psikolojik Etkenler)
1.Aile içi etkileşim ve ailesel özellikler
2.Duygusal, fiziksel, cinsel istismar
3) Sosyo-Kültürel Etkenler şeklinde literatürde açıklanmıştır (2,3,4,6,8).

BAĞIMLILIK PROBLEMLERİNİN BELİRTİLERİ

1- Amaçlandığından daha uzun süre kullanılması
2- Kullanımı denetim altına alma veya son verme çabalarının bulunması ve girişimlerin başarısızlıkla sonuçlanması
3- Yoksunluk belirtilerinin ve sendromunun yaşanması (Tablo 2),
4- Evde, okulda, işte temel görevlerin yerine getirilememesi
5- Madde kullanımı nedeniyle, yaşandığını bildiği ailesel, psikolojik, fiziksel sorunlara rağmen kullanılmaya devam edilmesi
6- Tolerans artışı (miktarın artmasına rağmen etkinin azalması) şeklinde özetlenebilir (3,4,9,10).

GEBELİKTE MADDE BAĞIMLILIĞI

Doğum yapan kadınlar arasında ve gebelikte madde bağımlılığı giderek dramatik bir şekilde artmaktadır. ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists)'a göre (1994), gebe kadınların %10'unda madde bağımlılığı problemi vardır. Bağımlılık yapan çeşitli maddeler gebe kadınlarda, gebelik komplikasyon riskini arttırmakta, fetüste fiziksel ve mental risklere neden olabilmektedir. Bu durum ailelerin madde bağımlılığından haberdar olabilmeleri için üreme çağı boyunca hemşirelik bakımı almalarını zorunlu kılmaktadır (10,11,12).

GEBELİKTE ALKOL KULLANIMI

İnsidansı

* Halen en sık kullanılan teratojendir.
* Jahnke'nin 1994 yılında yaptığı araştırmasına göre, gebe kadınların yaklaşık %7-15'i ara sıra 5-6 kadeh alkol alarak, ayda en az 45 kadehle aşırı alkol tüketmektedir.
* Başka bir araştırmada (Soksol, Martier, 1996) Birleşik Devletler'de embriyo ve fetüslerin %70'inin alkole maruz kaldığı belirtilmiştir (11,12).

Tablo 2. Yoksunluk Belirtileri

W- Wakefulness :	Uyanıklılık
I- Irritability:	İrritabilite
T-Tremulousness:	Titreme
H- Hyperactivity:	Hiperaktivite
D- Diarrhea:	Diyare
R-Rub marks:	Ovalama lekeleri
A- Apneic atacs:	Apne atakları
W-Weight loss:	Kilo kaybı
A- Alkokosis respiratory:	Solunum alkolozu
L- Lacrimation:	Ağlayan göz sendromu

Patofizyolojik Etkileri

Gebe olmayanlarda alkolizm komplikasyonları Tablo 3'te özetlenmiştir (13).

1.Çeşitli besinlerin emilimini engeller
2.Tüm hücrelerin bölünme ve büyüme sürecine zarar verir
3.Nöral farklanmayı bozar
4.DNA sentezini inhibe eder ve fetüse amino asit sağlanmasını engeller (6,10,11,12,14).

Maternal komplikasyonlar

1.İnfertilite
2.Spontan abortus (kendiliğinden düşük)
3.Ablasyo plasenta (plasentanın erken ayrılması) riskini arttırır (6,11,12,14).

Fetal Komplikasyonlar

1.Genetik hassasiyet,alkole bağlı defektler (ARBD= Alcohol-Related Bith Defects), fetal alkol sendromu (FAS= Fetal Alcohol Syndrome)
2.Nörolojik bozukluklar
3.Kraniofasiyal anomaliler
4.Diğer önemli organ sistem malformasyonları gibi zararlı etkiler yapabilir (11).

Tedavi

Gebe kadının alkol kullanma düzeyi belirlenir. Bunlar;

1.Sosyal içici (sosyal amaçla alkol alan)

2.Semptom-rahatlatıcı içme(depresyonu hafifletme veya morali yükseltme) ve

3.Bağımlılık sendromu (alkole fiziksel ve psikolojik bağımlılık) olup olmadığının uygun soru formlarıyla ve görüşme yöntemleri ile araştırılması şeklinde özetlenebilir. Ayrıca riskli gebeler ve tüm gebeler için tarama metotları kullanılmalıdır (11).

Tablo 3. Alkolizm Komplikasyonları

GASTROİNTESTİNAL BOZUKLUKLAR
·Özefajit (yemek borusu iltihabı)
·Yemek borusu kanseri
·Gastrit
·Absorbsiyon bozukluğu
·Kronik diyare
·Karaciğer yağlanması
·Alkol hepatiti
·Siroz
KARDİYAK BOZUKLUKLAR
·Alkol kardiyomiyopatisi
·Beriberi hastalığı
CİLT BOZUKLUKLARI
·Rosecea (kronik yüz kızarıklığı)
·Talengiectasia (kılcal damar genişlemesi)
·Rhynophyma (ayyaş burnu)
·Deri ülserleri
KAS BOZUKLUKLARI
·Alkol miyopatisi
HEMATOLOJİK BOZUKLUKLAR
·Megaloblastik anemi
NÖROLJİK VE PSİKİYATRİK BOZUKLUKLAR
·Periferal nöropati
·Konvülsif olaylar
·Alkol halüsinasyonları
·Delirium tremens
·Korsakoff psikozu
VİTAMİN YETERSİZLİĞİ HASTALIKLARI
·Beriberi (B1 vit.) hastalığı
·Pellegra (nikotinik asit) hastalığı
·Skorbüt (C vit.) Hastalığı
METABOLİK BOZUKLUKLAR
·Alkol hipoglisemisi
·Alkol hiperlipidemisi

GEBELİKTE SİGARA KULLANIMI

İnsidansı

*Tüm gebe kadınların yaklaşık %20-30'u sigara içmektedir (11,12).

Patofizyolojik etkileri

1.Karbonmonoksit,plasentaya geçerek hemoglobinin oksijen taşıma kapasitesini azaltır

2.Nikotin,adrenalin salınımını uyararak vazokontriksiyona neden olur.

3.Kadmiyum,çinkonun plasentaya geçişini engeller.

4.Kemiklerden kalsiyum mobilize edildiğinden kemik kaybı artar, B12 vitamininin bağırsaktaki sentezi azalır, C vitamininin kullanımı artar (11,12).

Maternal Komplikasyonlar

1.Ovulasyonda fonksiyon bozukluğunu ve spermdeki değişikliklere neden olur.
2.Tubal motilitedeki değişime bağlı ektopik gebelik
3.Spontan düşük
4.Plasenta previa
5.Erken membran rüptürü
6.Preterm doğum
7. Ölü doğum (riskini 2 kat arttırır) (11,12,15).

Fetal ve Neonatal Komplikasyonlar

1.Dikkat eksikliği
2.Hiperaktivite rahatsızlığı
3.IQ düşüklüğü
4.Çocukluk dönemi kanser riskini arttırma
5.Yeni doğanda SIDS (Sudden Infant Death Syndrome) riskini arttırır
6.Çocukluk dönemi astım gelişme riski artar
7.Anne sütünü azaltır
8.Pnömoni, bronşit, iç kulak enfeksiyonları gibi çocukluk dönemi solunum yolu hastalıkları artar (11,12,15).

Tedavi

1.Gebenin sigarayı bırakma motivasyonu değerlendirilir.
2.Gebenin sigara içme nedenleri araştırılır.
3.Gebe bırakmayı istiyorsa onun gereksinimine uygun bırakma planı hazırlanır.
4.Gebe bırakmayı istemiyorsa nedeni değerlendirilir.
5.Gebe içmeye devam etmeyi seçtiyse,içtiği sigara miktarını azaltması konusunda cesaret verilir.
6.Prenatal kadar postnatal dönemde de pasif içici olarak, aile üyelerine sigarayı bırakmaları yada çocukların ve gebelerin olduğu ortamda içmemeleri konusunda kısa açık mesajlar verilir (11).

GEBELİKTE AMFETAMİN KULLANIMI

Buz ve mavi buz olarak bilinen amfetaminler kokain gibi özellik gösterdikleri için benzer durumlarda kullanılmaktadırlar (1,6,11).

Maternal Komplikasyonlar

1.Ablasyo plasenta
2.Hiperaktivite
3.Unutkanlık (İnsomnia)
4.İştah kaybı
5.Kardiyak ritim bozukluğu görülebilir (11).

Perinatal Etkiler

1.İntrauterin büyüme geriliği
2.Beyin gelişiminde azalmalar
3.Kongenital anomaliler
4.Fetal stres
4.Neonatal gerileme yapabilir (11).

Tedavi

1.Kullanımı bırakma
2.En üst düzeyde beslenme
3.Prenatal bakımı sürdürme şeklinde ideal tedavi söz konusudur (11).

GEBELİKTE EROİN KULLANIMI

En yaygın olarak damardan çekme olarak bilinen intravenöz yolla kullanılır. İlacın içilmesi yada inhale edilmesi iğneden geçen HIV korkusundan dolayı daha popülerdir (1,2,5,6,11).

Maternal komplikasyonlar

1.Gebede preterm doğum riski 3-7 kat artar
2.Hepatit, tüberküloz, HIV gibi enfeksiyon komplikasyonları artar (11).

Fetal ve Neonatal komplikasyonlar

1.Preterm ve prematüre doğum
2.Fetal akciğer olgunlaşmasını hızlandırdığı, fakat mekonyumlu amniyon sıvısı riskini arttırır ve ani bebek ölümü sendromu riski daha yüksektir.
3.Prenatal eroine maruz kalan bebeklerin %60-80'inde yoksunluk belirtileri vardır
4.Postnatal büyümede yetersizlik, hafif derecede gelişimsel gecikmeler ve davranış bozuklukları gözlenmiştir (11).

Tedavi

Doğumdan önce yoksunluk sendromlarını kontrol etmek için methadonen küçük dozlarda kullanılarak gebe kadın eroinden uzaklaştırılmalıdır (11).

GEBELİKTE MARİJUANA KULLANIMI

İnsidansı

1.Gebe kadınların %20-30'unun kullandığı tahmin edilmektedir
2.Doğum yapan kadınlar arasında en yaygın kullanılan yasak ilaçlardır (11).

Maternal komplikasyonlar

1.Erkeklerde infertiliteye neden olur
2.Fiziksel bağımlılık yapmamakla birlikte psikolojik bağımlılık yapmaktadır
3.Sigara içenlerden daha fazla kansere yakalanırlar
4.Bir tane marijuananın akciğere etkisi 16 sigaraya eşittir (11).

Fetal komplikasyonlar

1.Fetal büyümeye, nöro-davranışsal aktiviteye, gebelik süresine etkisi vardır
2.Yeni doğanda huzursuzluk nedeniyle bebek ağladığında avunmada zorlanır.Bu yüzden anne bebek iletişimi etkilenir (11).

Tedavi

1.Gebelikte bilinçsiz ilaç kullanılmamalıdır (11).

GEBELİKTE MADDE KULLANIMINA KARŞI EBELER NE YAPABİLİR?

¤Her prenatal kontrolde fundus yüksekliği ve uterustaki büyüme değerlendirilir.

¤Ultrason muayenesi ile yapısal gelişim ve fetal büyüme değerlendirilir.

¤Tanımlamak için toksikoloji ilaç taraması yapılır.

¤Madde bağımlılığının fetal sonuçları ile danışmanlık yapılır.

¤İlaç kullanan annelerin bebeklerinde SIDS artacağından, bu özellikteki annelere kardiyo-pulmoner resusitasyon (cpr) eğitimi yararlı olabilir.

¤Madde kullanımına ne kadar erken yaşta başlanırsa, bağımlılık gelişme riski o oranda artar. Bu nedenle, madde kötü kullanımına zemin hazırlayan faktörlerin bilinmesi ve bunların azaltılması yönünde çaba gösterilmesi gerekir. Bu da toplumun eğitimi ile olur. Eğitimde olumlu aile içi etkileşim, çocuklarda olumlu benlik saygısı geliştirme yaklaşımları, gençlerin özellikleri, madde kullanımına zemin hazırlayan faktörler ve engelleme yolları gelmelidir.

¤Anne babalar öncelikle sevgiye dayalı ilişki kurarak onlara doğru ve yanlışın standartlarını,bazı kuralların değişmeyeceğini öğretip, bağımlılık yapan maddelerin oluşturacağı sorunları anlatarak ve en önemlisi dinleyerek çocuklarıyla ilgilenmelidirler.

¤Sağlık elemanlarının toplumun eğitiminde ve madde kullanımının engellenmesinde önemli rolleri vardır. Hizmet verdikleri her bireyi ailesiyle birlikte ele alıp kapsamlı sağlık değerlendirmesi yaparak, madde kullanımı açısından riskli aileleri belirleyip bu aileler için destek ve danışmanlık hizmetleri sunmalıdırlar. Böylece toplumun büyük bir bölümüne ulaşılma şansı artabilir (4,11,16,17).

GEBELİKTE MADDE BAĞIMLILIĞININ ÖNLENMESİ

Batı Virjinya Sağlıklı Davranış Servisleri (West Virginia Office of Behavioral Health Services) alkol, sigara ve madde bağımlılığı olan genç ve yetişkin gebelere eğitim programları yürüttüklerini belirtmektedirler. Burada gereksinimler doğrultusunda önleme programları önerilmekte ve yürütülmektedir. Özellikle adölesan gebelerin bu önleme programlarına alınmasının önemli olduğu belirtilmiştir. Her seviyeye uygun, ilgi çekici materyallerle hazırlanmış, sigara alkol ve madde kullanımının zararları ve etkilerine ilişkin eğitim programlarının planlanması ve uygulanması ve tedavi programları sonrası bireylerin izlem ve takibinin sürdürülmesinin büyük önem taşıdığı vurgulanmaktadır. Ayrıca gerektiğinde diğer sivil toplum örgütleriyle işbirliği yapılması önerilmektedir (18).

Bizim ülkemizde de araştırmalarla gebelikte madde kullanımının sıklığının belirlenmesi, elde edilen verilerin değerlendirilmesi ve ilgili eğitim ve tedavi programlarının geliştirilmesi ve yeniden yapılandırılması önemli olup, gelecek nesillere yardımcı ve yön verici olacaktır.

Bunun yanında literatürde madde bağımlılığı ile mücadele stratejisinde temel yaklaşımlar, iki başlıkta toplanmıştır:

-Birinci derece koruma

-İkinci ve üçüncü derece koruma şeklindedir. Madde bağımlılığı önlemede en etkin yol olarak eğitim gösterilmiş ve sektörler arası işbirliğinin gerekliliği üzerinde durulmuştur (18,19,20).

KAYNAKLAR

1- Sabuncuoğlu H: Uyuşturucu Bağımlılığı, Milli Eğitim Bakanlığı Sağlık İşleri Daire Başkanlığı, Ankara, 1994.
2- Özden S.Y: Uyuşturucu Madde Bağımlılığı, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 1992.
3- Seyfioğlu U, Şahan Ü: Bağımlılık Nedir? Seminer Notları, Ege Üniversitesi Bağımlılık Bölümü, İzmir, 21 Mayıs 2003.
4- Buldukoğlu K, Doğan S, Kum N ve ark: Psikiyatri Hemşireliği El Kitabı, Vehbi Koç Vakfı Yayınları No:13, İstanbul, 1993.
5- Çam O: Madde Bağımlılığı Ders Notları, Ege Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu, İzmir, 1997.
6- www.alkolmadde.com, Temmuz, 2003.
7- Torence C, Horns K: Neonatal Network , 1989; 8(3):49-59.
8- Yener M: Uyuşturucu ve gençlik, AIDS Turkish Journal of AIDS, AIDS ile Mücadele Derneği, Mayıs 2001; 9(15-16):16-20.
9- Kökinci Ö: Madde kullanımına bağlı ruhsal bozukluklar, Genel ve Klinik Psikiyatri, Bölüm 16, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 19999: 191-205,
10- King J.C: Substance Abuse in Pregnancy Symposium, A Bigger Problem Than You Think, Postgraduate Medicine, September, 1997, 102(3).
11- Gilbert ve Harmon: Yüksek Riskli Gebelik ve Doğum El Kitabı, Çev.:Taşkın L., Palme Yayıncılık, Ankara, 2002.
12- Instıtue on Women and Substance Abuse, Adivision Centeron Drug& Alcohol Research, www.uky.edu/RGS/CDAR/IOWASA/abuse/pregnancy.html, Temmuz, 2003.
13- www.geocities.com/kirmizitas/bagimlilik.html, İlaç Bağımlılığı ve İlaç Suistimali, Temmuz, 2003.
14- Alp H, Şehriyaroğlu A, Yaman S. ve ark: Sigaranın maternal ve fetal etkileri, Ege Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi, İzmir, 1993; 9(3):135-140.
15- Bilir N: Gebelikte Sigara İçilmesi Ölü Doğum ve Bebek Ölüm Riskini Arttırıyor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı AbD., Ankara, www.thb.hacettep.edu.tr, Temmuz, 2003.
16- Özlü T: Sinsi Katil: Sigara, Günebakış, 25 Aralık 2000, http://meds.ktu.edu.tr, Temmuz,2003.
17- Morse B, Gehshan S, Huthing E: Screening for Substance Abuse During Pregnancy: Improving Care, Improving Health, National Center for Education in Maternal and Child Health Arlington, Virginia, 2003.
18- www.wvdhhr.org/obhs/Preventing.htm, West Virginia Office of Behavioral Health Services, Temmuz, 2003.
19-Thomas J: Maternal Smoking During Pregnancy Associated With Negative Toddler Behavior and Early Smoking Experimentation, NIDA NOTES, NIDA NOTES Constributing Writer, March 2001; 16(1).
20-Tufan B: Madde Bağımlılığını Önleme Konusunda Öneriler, Ankara,1992.

Kadın Doğum Dergisi
2003;2(2) : 131-133

KADINLARDA HİJYEN UYGULAMALARI

Feminine Hygiene Practice

Dr.Nafiye Yılmaz, Dr. Ferit Saraçoğlu, Hem. Pakize Eğilmez
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

ÖZET

Amaç :Türk kadınlarında hijyen uygulamalarına ilişkin araştırmalar sınırlıdır.Bu çalışmada hemşirelerde hijyen uygulamaları araştırıldı.
Materyel Metod : Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde çalışan yaşları 20 ve üzerinde 250 hemşirenin hijyen uygulamaları incelendi. Literatür incelemesi sonrası kadın hijyen uygulamaları hakkında 28 soruluk anket oluşturuldu.
Bulgular: Bütün katılımcılar müslümandı, % 71 'i evliydi. % 62'si 2-3 günde bir duş alıyor, % 26'sı hergün duş alıyor, % 49'u daima vajinal duş uyguluyor. % 62 'si menstursayon sırasında ped kullanıyor, % 54 'ü 2-4 saat ara ile ped değiştiriyor, % 90'ı genitoüriner bölgede önden arkaya temizlik uyguluyordu.
Sonuç: Bu çalışma sonuçları kadınlara doğru hijyen uygulamalarının eğitiminin verilmesinin önemini göstermiştir.
Anahtar Kelimeler: Hijyen uygulamaları,vajinal duş

ABSTRACT

Aim: Research in the area of feminine hygiene practice of Turkish women is limited.in the present study information related to feminine hygiene practices among nurses werw searched.
Method: A research design was used to examine feminine hygiene practices among 250 nurses who were 20 years of age and older,working at the Ankara Numune Research and Training Hospital.A questionnere contians 28 questions about feminine hygiene was developed after a literature review.
Results: All the participants were muslim, 71 % were married, 62 % takes bath every 2-3 days,49 % allways used an internal vaginal douche. During menstruation 62 % of the nurses used sanitary napkins, 54 % of them changed them at least every 2-4 hours, the practice of wiping from front to back was always done by 90 % of them in genitıurinary area .
Conclusion: Results of the study shows that it is important to teach women some correct feminine hygiene practices.
Key Word: Feminine hygiene,vaginal douch

GİRİŞ

Literatürde değişik hijyen uygulamaları ve bunların kadın üreme sağlığına etkileri konusundaki çalışmalar dışında kadın doğum ile ilgili kaynak kitaplar incelendiğinde kadın hijyen uygulamaları başlığına rastlamak pek mümkün değildir.

Biz özellikle adolesan çağda genital ve genel hijyen uygulamaları konusunda bilgilendirme ve eğitimin kadın üreme sağlığı açısından önemli sonuçları olduğunu düşündüğümüz için bu konuyu ele aldık ve hastanemizde gerçekleştirdiğimiz bir çalışma ile kadında genital hijyen konusunu değerlendirdik.

Kadın hijyeninin şu alt başlıklar altında ele alınması gerekir:
- Vucut temizliği
- Miksiyon ve defekasyon sonrası el ve genitoüriner bölge temizliği
- Ped ,tampon kullanımı (mensturasyon-mensturasyon dışı)
- Ped ve / veya tampon kullanımı öncesi ve sonrası el temizliği
- Kullanılan ped ve tamponların değiştirilme sıklığı
- Vajinal duş uygulamaları
- Vulvovajinal sprey, deodorant ve tablet kullanımı
- Hijyen uygulamalarının kadın sağlığına etkileri

Menstruel dönemle birlikte vulvovajinal bölgede fizyolojik ve mikrobik bazı değişiklikler meydana gelir ve özellikle bu dönemde hijyen uygulamaları daha da önem kazanır (1).

Menstursayon ile 30-60 cc kadar kan ,mukus ve endometrial Doku içeriği vajen yoluyla drene olur.

Hanke-Baier'in çalışmasında menstruel sekresyon miktarı gram olarak (gr) değişik gruplarda araştırılmış ,rahim içi araç kullanan grupta mens sırası kan kaybı miktarının 5.4 3.2 olduğu, oral kontraseptif kullanan grupta 2.4 2.0 ve oral kontraseptif kullanmayan grupta 3.6 3.5 olarak bildirilmiştir (1).

Bu çalışmada da görüldüğü gibi özellikle rahim içi araç kullanan grupda menstursayon sırasında kan kaybı ve vulvovajinal kirlenme dolayısıyla enfeksiyon insidansı artmaktadır. Mens öncesi ve sonrası vajende saptanan mikroorganizmalar tabloda gösterilmiştir(Tablo 1)(1).

Hijyen uygulamaları kimden öğreniliyor ? Bu sorunun cevabı farklı şekillerde olabilir:
- Anne
- Arkadaşlar
- Doktor ve yardımcı sağlık personeli
- Medya

Bizim ülkemiz şartlarında anne ve arkadaş seçenekleri daha çok bilgi kaynağı olarak yararlanılan kaynaklardır.
Ülkemiz şartlarında genel hijyen uygulamaları nedir, nasıldır? Bu soruya cevap bulmak amacı ile hastanemizde çalışan bayan personelin dahil edildiği bir çalışma planladık.

GERM TYPE	Mens öncesi		Mens sırası	
	Izolasyon (%)	Germ sayısı(%)	Izolasyon (%)	Germ sayısı (%)
s.aureus	0.9	10^4	6,3	10^5
Coag(-)staphhyloccus	42.3	10^3	65,9	10^4
Enterococcus	25.2	10^3	5,1	10^4
Diphteroid	12,2	10^4	23,3	10^5
Gardnerella vaginalis	18,9	10^8	6,3	10^8
E.coli	5,4	10^3	8,4	10^4
Candida albicans	4,5	10^5	2,7	10^5
Group B strep.	6,8	10^3	16,6	10^5
Pseudomonas	0	0	1,3	$<10^3$

Tablo 1. Bu çalışmada mikroorganizmalarda özellikle pseudomonas grubunda mens sonrası anlamlı artış bildirilmiştir (1). Bu artış mensturasyon sırasında hijyen uygulamalarının önemini bir kez daha vurgulamaktadır

MATERYEL ve METOD

Çalışma 2000 yılında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde çalışan 250 hemşirenin katılımı ile gerçekleştirildi. Katılımcı grubuna kadın hijyen uygulamalarına ilişkin 28 sorudan oluşan bir anket formu dağıtıldı.Anket sorularından bir kısmı: evlilik durumu,eğitim şekli,gebelik sayısı,banyo şekli,vajinal duş uygulama,vajinal duş için kullanılan materyel, miksiyon ve defekasyon sonrası el yıkama,miksiyon ve defekasyon sonrası genitoüriner bölge temizliği, genitoüriner bölge temizliğinin önden arkaya yapılması, menstruel dönemde hangi materyel kullanılıyor, mensturasyon dışı dönemde kullanılan materyel, ped ve/ veya tampon kullanımı öncesi ve sonrası el yıkama, vulvovajinal deodorant kullanımı, korunma şekli, son 3 yılda vajinit, sistit, PID geçirme anamnezi.

BULGULAR

Çalışmaya katılan hemşirelerin yaşları 20 ve üzerindeydi. Katılımcıların hepsi müslümandı. % 38' i lise , % 62 'si yüksek okul mezunuydu. Katılımcıların % 71'i evli, % 11'i bekar, % 18'i eşinden ayrıydı. % 26' sı her gün duş alıyor , % 62' si 2-3 günde bir duş alıyor, kalan % 11' si daha seyrek duş alıyordu. Küvette banyo oranı % 1 olarak tesbit edildi.

Miksiyon ve defekasyon sonrası el ve genital bölge temizliği araştırıldığında miksiyon ve defekasyon sonrası el yıkama sorusuna % 98 daima yıkıyor, % 0.5 bazen yıkıyor, % 1.5 yıkamıyor şeklinde yanıt alındı. Miksiyon ve defekasyon sonrası genitoüriner bölge temizliği için katılımcıların % 74'ü su, % 14'ü su ve sabun, % 12'si tuvalet kağıdı kullanıyor.

Genitoüriner bölge temizliğinin önden arkaya yapılması anal bölgeden bulaşın önlenmesi açısından çokönemlidir. Çalışmamızda önden arkaya temizlik yapılma oranı % 90 olarak tesbit edildi.Mensturasyon sırasında kullanılan materyel % 62 oranda ped olarak bildirildi, tampon kullanımı % 1'de kaldı ,% 37 oranında bez ,havlu ,pamuk vs. kullanımı tesbit edildi.

Mensturasyon dışında herhangi bir materyel kullanımına bakıldığında, % 49 oranda herhangi bir materyel kullanımı yoktu,materyel kullanan grupta çoğunluk % 29 oranda ped ve tampon dışı materyel kullanımına aitti .

Mensturasyon sırasında ped değişim sıklığı % 57 oranda 2-4 sa ara ile, % 18 < 2 sa, % 25 > 4 sa olarak tesbit edildi. Son 3 yıl içinde vajinit geçirme oranı % 21, son 3 yılda sistit geçirme oranı % 30, son 3 yılda PID geçirme oranı % 15 olarak tesbit edildi.

Vajinal duş uygulama oranı % 49 daima, % 29 bazen olarak rapor edildi,asla uygulamayan grup oranı % 22 olarak tesbit edildi.% 3 oranda vajinal deodorant kullanımı saptandı.Vajinal duş uygulayan grupda duş için kullanılan materyel % 52 çoğunlukta su ve sabun olarak tesbit edildi. Vajinal duş uygulama ihtiyacı % 87 oranda temizlenme isteği olarak tesbit edildi.

TARTIŞMA

Çalışmamız sağlık personelinin dahil edildiği bir grupta yapılmasına rağmen bazı eksik yada hatalı bilgilendirilmenin varlığı saptanmıştır.Katılımcılar sağlık personeli olmasına rağmen % 49 gibi yüksek oranda daima vajinal duş uygulanımı tesbit edilmiştir. Perinede miksiyon ve defekasyon sonrası önden arkaya temizlik oranı % 90 iken ,% 10 gibi önemli bir bölümü arkadan öne doğru temizlik uyguluyor.Mensturasyon sırasında kullanılan materyel grubunda % 37 oranında bez ,pamuk ve tuvalet kağıdı gibi diğer materyel grubunun hiç de azımsanır oranda olmaması da dikkati çekicidir.

Ülkemizde üniversite öğrencileri arasında Bekar ve ark tarafından yapılan bir çalışmada yurtta kalan öğrencilerin hijyen uygulamaları araştırılmış ve sonuçları bildirilmiştir (2). Kız öğrenci yurdunda kalan 1600 üniversite öğrencisini kapsayan çalışma sonuçlarında mensturasyon sırasında ped kullanım % 100 oranda saptanmış, mens dışı dönemde % 44.6 oranda ince ped kullanımı rapor edilmiş, banyo şekli % 63.6 oranda duş olarak bildirilmiş, miksiyon ve defekasyon sonrası perine temizliğinin % 32.7 oranında arkadan öne doğru yapıldığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada normal vajinal akıntının tarifinin % 39 oranında bilinmediği tesbit edilmiştir.

Czerwinski tarafından yapılmış bir başka çalışmada banyo şekli % 48 daima duş, % 57 çoğunlukla duş şeklinde rapor edilmiştir(3). Aynı çalışmada vajinal duş kesinlikle uygulamayan grup % 34 olarak bildirilmiştir,bu sonuç bizim çalışmamızla uyumlu bulundu. Perine temizliğinin önden arkaya yapılma oranı aynı çalışmada % 52 olarak tesbit edilmiştir,bu oran bizim çalışmamızda saptanan % 90 oranına göre daha düşüktür. Aynı çalışmada mensturasyon sırasında tampon kullanım oranı %48 gibi yüksek oranda bildirilmiştir, bizim çalışmamızda bu oran % 1' director Mensturasyon sırasında ped değişim süresi % 57 oranda 6 saatte bir olarak bildirilmiştir, mens dışı dönemde ped kullanım oranı % 76 olarak rapor edilmiştir, biz % 13 olarak tesbit ettik. Miksiyon defekasyon sonrası ve ped değişim sonrası el yıkama oranı % 74 olarak bildirilmiştir, bizde bu oran % 92 olarak bulundu.

Bizim çalışmamızda da literatürdeki pekçok çalışmada da mensturasyon sırasında ve mensturasyon dışında hijyen amaçlı ped kullanımı oldukça sık uygulanmaktadır (1,2,3).
Hijyenik ped kullanımnın absorban oluş, çamaşır koruyuculuğu, yumuşaklık, rahatlık, hijyenik oluş, cilde irritan etkisinin olmayışı,günlük aktiviteyi kısıtlamama gibi bazı avantajları mevcuttur. Mensturasyon ve mensturasyon dışı dönemde ped kullanımının vulvovajinal bölgedeki fizyolojik ve mikrobial ortamda olumsuz etkilerinin olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur (4).

Bizde kullanımı az bulunmasına rağmen literatürde özellikle genç kadınlarda tampon kullanımını % 79 oranda bildirmiş çalışmalar da mevcut (5).

Vajinal duş uygulamasının üreme sağlığı açısından olumsuz sonuçları son yıllarda yapılan çalışmalarla bildirilmesine rağmen günlük pratikte bu uygulamanın sıklığı dikkat çekiyor(5,6). Vajinal duşun vajinal flora değişikliği, irritasyon, travma, asendan mesane enfeksiyonu, hava embolisi, kimyasal vajinit, enfeksiyon, ülserasyon, ağrı, rahatsızlık hissi, lökore gibi yan etkilerini bildiren pek çok çalışma mevcut. Vajinal duş ile preterm doğum ilişkisi ve vajinal duş ile fertilite ve jinekolojik enfeksiyon ilişkisini araştıran ve vajinal duşun sakıncalarını savunan çalışmalar mevcut (7,8).

Vajinal duşun daha çok sosyoekonomik düzeyi düşük, STD riski yüksek, vajinal enfeksiyon semptomu olan kadınlar tarafından uygulandığı bildiriliyor (3).Vajinal duş için değişik materyeller kullanılabilir (Aluminium,citric acid, papain, sodium bicarbonate, boric acid, phenol, menthol, methyl salicylate, eucalyptol, iodine, thymol).

Yapılmış pek çok çalışma yanlış hijyen uygulamalarının kadın üreme sağlığına etkilerini ortaya koymaktadır. Doğru hijyen uygulamaları bu konuda bilgili ve bilinçli eğitimciler tarafından özellikle adolesan yaşdaki bayanların eğitimi ile sağlanabilir.

KAYNAKLAR

1- Hanke-Baier P, Evaluation of vaginal and perineal area during the use of external sanitary protection throughout the menstrual cycle,Acta Obstet Gynecol Scan ,1994;73:486-491
2- Filiz İlgü,Mine Bekar,Yurtta kalan üniversiteli kız öğrencilerin vajinal candidadan korunma konusundaki bilgi ve uygulama düzeyleri,Kadın Doğum Dergisi,2003;1,4,293-295
3- Barbara Shelden Czerwinski, Adult Feminine Hygiene Practices,Nursing Research,1996;9,3,123-129
4-M.A. Ferage Elewar, A Clinical Method for Testing the Safety of Catamenial Pads,Gynecologic and Obstetric İnvestigation,1997;44,260-264
5- Oh MK, Douching behavior in highrisk adolescents,J Pediatr Adoles Gynecol , 2002 ;15,2,83-88
6- Lichtenstein B, Women's douching practices and related attitudes,Women Health,2000;31,2-3,117-131
7- Bruce FC, Is vaginal douching associated with preterm delivery,Epidemiology,2002;13,3,328-333
8- Ness RB, Douching and endometritis, Sex Transm Dis, 2001;28,4,240-245

Kadın Doğum Dergisi
2003;2(2) : 134-136

VAZEKTOMİ,TÜP LİGASYONU VE YASAL TAHLİYE İÇİN BAŞVURAN ÇİFTLERDE EĞİTİM DURUMU VE YÖNTEM BİLGİLERİ

Educational Status and Contraceptive Knowledge in Couples who Applied for Vasectomy, Tubal Ligation and Legal Abortion

Dr. Berna Dilbaz, Dr. Özlem Özdeğirmenci, Dr. Eray Çalışkan, Dr. Serdar Dilbaz, Dr. Ali Haberal

SSK Ankara Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi
Aile planlaması Kliniği

ÖZET

Amaç: Vazektomi, tüp ligasyonu ve yasal tahliye için başvuran hastaların ve eşlerinin eğitim durumu ve yöntem bilgilerinin karşılaştırılması

Mataryal-Metod: Kliniğimize başvuran 32 vazektomi, 16 bilateral tüp ligasyonu (BTL) ve 30 yasal tahliye istemi olan hastaların eğitim durumları ve yöntem bilgileri kaydedilerek, istatistiksel olarak analiz edilmiştir.

Bulgular: Vazektomi grubu erkeklerde ortaokul ve üniversite mezunu anlamlı yüksekti. Kadınlarda ise yasal tahliye grubunda eğitim durumu diğerlerine göre daha yüksekti. Tercih edilen yöntemle ilgili yeterli bilgiye sahip olma en fazla BTL grubundaydı. Tüm gruplarda en az bilgiye sahip olunan depo progesteron ve takvim yöntemi, en fazla bilgiye sahip olunan ise rahimiçi araçtı (RİA). Yasal tahliye grubu diğer gruplara oranla istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha düşük bilgiye sahip olup; %96.7'si vazektomi konusunda bilgi sahibi değildi.

Sonuç: Eğitim durumu tek başına kontraseptif tercihini belirleyen bir parametre değildir. Yasal tahliye grubu eğitim durumu düşük olmamasına rağmen daha fazla danışmanlığa ihtiyaç duymaktadır.

Anahtar kelimeler: Vazektomi, tüp ligasyonu, yasal tahliye, eğitim durumu, yöntem bilgisi

ABSTRACT

Objective: To compare the educational status and contraceptive method knowledge of patients and their spouses admitted for vasectomy, tubal ligation and legal abortion.

Materials and Methods: Thirty-two patients admitted to our clinic for vasectomy, 16 for bilateral tubal ligation and 30 for legal abortion. Their educational status and contraceptive knowledge were recorded and then statistically analyzed.

Results: Middle and community college educational level was statistically high in vasectomy group in men. In women, legal abortion group's educational status was higher in comparison to other groups. The most informed group about current contraceptive choice was the tubal ligation patients. Among all groups, the least known methods were depo progesterone and calender method however the most adequate information focused on intrauterine device. Since legal abortion group had lower information about contraception in comparison to the others but was not statistically significant, 96.7% of them had no idea about vasectomy.

Conclusion: Counselling is an essential factor in contraceptive choice. Although the educational level of legal abortion group was not low, they needed family planning counselling more than other groups.

Key words: Vasectomy, tubal ligation, legal abortion, educational status, contraceptive knowledge

GİRİŞ

Aşırı doğurganlık gelişmekte olan ülkelerin çoğunda öncelikli sağlık sorunlarından biridir. Dünyada yılda yaklaşık 175 milyon gebelik oluşmakta ve neredeyse yarısı istenmemektedir. İstenmeyen gebelikler düşükle sonlanmakta, düşüklerin üçte biri sağlıklı olmayan koşullarda gerçekleşmekte ve çoğunluğu gelişmekte olan ülkelerde olmak üzere anne ölümüne yol açmaktadır(1). Ülkemizde evli kadınların %70'i başka bir çocuk düşünmemekte fakat sadece %34.5'i modern kontraseptif bir yöntemle korunmaktadır. Her 100 gebelikten 17'si isteğe bağlı tahliye edilmektedir(2). Aile planlamasının koruyucu sağlık hizmetleri kapsamına alınmasından bu yana 30 yıla yakın bir süre geçmiş ve bu süre içinde aile planlaması hizmet ve eğitim programlarında çok önemli gelişmeler olmuştur. 1983 tarihinde Nüfus Planlaması kanunu ile sağlık kurum ve kuruluşlarında on haftaya kadar olan gebeliklerin isteğe bağlı düşükle sonlandırılması yasal hale gelmiş, sonuçta septik abortus oranları azalmış ve maternal morbidite ve mortalite düşmüştür(3). Eğitim programlarının da yaygınlaştırılmasıyla etkin kontraseptif yöntem kullanma oranları artmıştır. Bu çalışmaların sonucunda 1970 yılının başında fertilite hızı kadın başına ortalama 5 çocuk iken, 1993 yılında 2.7'ye düşmüştür. 1981'de maternal mortalite 100.000 canlı doğumda 132 iken, 1995'de 100'e gerilemiştir(4).

Kadının eğitimi ile fertilite arasında oldukça sıkı bir ilişki vardır. Gelişmekte olan ülkelerde yapılan çalışmaların meta-analiz sonucunda, kadının eğitim durumu arttıkça fertilite oranının düştüğü gözlenmiştir(5). 1993 Türkiye Demografi ve Sağlık Araştırmasında da benzer sonuç elde edilmiş, çiftlerin her birinin eğitim durumu ile kontraseptif yöntem kullanımı arasında pozitif korelasyon olduğu bulunmuştur. Metod kullanımının en önemli belirleyicisinin kadının eğitim durumu olduğu ayrıca vurgulanmıştır (6). Buna karşılık yöntem seçiminde erkeklerin rolünü araştıran bir çalışmanın sonucu göstermiştir ki, ailede öncelikli olarak erkek yöntem seçiminde etkilidir ve bu nedenle aile planlaması programları sadece kadınları değil daha da önemlisi erkekleri hedef almalıdır(7).

Benzer bir başka çalışmada, erkeğin eğitim durumunun artmasıyla kontraseptif yönteme katılımının (kondom veya vazektomi) arttığı gözlenmiştir(8). Kadının eğitim durumu arttıkça eşinin vazektomiyi kabul etme oranı da artmaktadır(9).

Bizim de bu çalışmayı planlamamızın amacı vazektomi, tüp ligasyonu ve yasal tahliye için başvuran çiftlerin eğitim durumlarını ve kontraseptif yöntem bilgilerini araştırmaktı.

MATERYAL VE METOD

Aile planlaması kliniğimize gönüllü vazektomi, gönüllü bilateral tüp ligasyonu ve yasal tahliye istemi ile başvuran 78 hasta ve eşleri çalışmaya alındı. Bu hastalardan 32'si vazektomi, 16'sı tüp ligasyonu ve 30'u yasal tahliye için başvurdu. Hastaların ve eşlerinin eğitim durumları sorgulandı. Kontrasepsiyon yöntemlerinden geri çekme, kondom, RIA, İmplant, depo progesteron, tüp ligasyonu, oral kontraseptif, takvim, vazektomi konusunda yeterli bilgiye sahip olup olmadıkları yüzyüze anket tekniği ile kaydedildi. Verilerin analizinde SPSS 10.0 paket programı kullanıldı. Gruplar arası farklar student-t test ile araştırıldı. P değerinin 0.05 den küçük olması istatistiksel anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Eğitim durumları incelendiğinde erkeklerin %1.3'ü okuryazar değil (OYD), %1.3'ü ilkokul, %50'si ortaokul, %26'sı lise ve %21.4'ü yüksekokul mezunuydu. Kadınların ise %4'ü okuryazar değil, %3'ü ilkokul, %61'i ortaokul, %22'si lise ve %10'u yüksekokul mezunuydu. Erkek ve kadınların eğitim durumuna göre dağılımları Tablo I de görülmektedir.

Seçilen yönteme göre eğitim durumları incelendiğinde vazektomi grubu erkeklerde ortaokul ve yüksekokul mezunu anlamlı olarak yüksekti, %97'si ortaokul ve üzeri eğitimliydi. BTL grubu kadınlar ve eşlerinde okuryazar olmayan veya ilkokul mezunu olan yoktu. Yasal tahliye grubunda ise eğitim durumu diğerlerine göre daha yüksekti. Tablo II ve III'de erkek ve kadınların eğitim durumları ayrı ayrı incelenmiştir

Hastaların tercih ettikleri yöntem ve diğer yöntemlerle ilgili bilgi durumları incelendi. Tercih ettikleri yöntemle ilgili en çok yeterli bilgiye sahip olan BTL grubuydu. Bu gruptan %75'i bilgiliyken, vazektomide oran %21.9'a, yasal tahliyede (D&C) de %13.3'e düşüyordu. Tüm gruplarda en az bilgiye sahip olunan yöntemler depo progesteron ve takvim yöntemi iken, en fazla bilgiye sahip olunan rahimiçi araçtı. RIA konusunda en az bilgiye sahip olan D&C grubuydu, diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı farklıydı (p=0.024). BTL konusunda da yine bu grup diğerlerine göre en az bilgiye sahipti (p=0.00). Bu grubun ancak %3.3'ü vazektomi hakkında yeterli bilgiliyken BTL grubunda bu oran %37.5 idi (p=0.012) (Tablo IV).

Tablo I: Toplam hasta grubunun eğitim durumu

Eğitim durumu	Erkek		Kadın	
	Sayı	%	Sayı	%
OYD	1	1.3	3	4
İlkokul	1	1.3	2	3
Ortaokul	39	50	48	61
Lise	20	26	17	22
Yüksekokul	17	21.4	8	10
TOPLAM	78	100	78	100

Tablo II: Erkeklerin tercih edilen yönteme göre eğitim durumları

Eğitim durumu	Yöntem					
	Vazektomi		BTL		Yasal tahliye	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
OYD					1	3
İlkokul	1	3				
Ortaokul	17	53	7	43	15	50
Lise	6	19	6	38	8	27
Üniversite	8	25	3	19	6	20
TOPLAM	32	100	16	100	30	100

Tablo III: Kadınların tercih edilen yönteme göre eğitim durumları

Eğitim durumu	Yöntem					
	Vazektomi		BTL		Yasal tahliye	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
OYD	1	3			2	6
İlkokul	1	3			1	3
Ortaokul	22	69	9	56	17	57
Lise	6	19	6	38	5	17
Üniversite	2	6	1	6	5	17
TOPLAM	32	100	16	100	30	100

Tablo IV: Grupların yöntem bilgileri

Yöntem bilgileri	Vazektomi	BTL	Yasal tahliye	P değeri
Geri çekme	%53.1	%75	%63.3	0.329
Kondom	%68.8	%81.3	%50	0.085
RIA	**%87.5**	**%100**	**%70**	**0.024***
İmplant	%21.9	%6.3	%10	0.23
Depo progesteron	%3.1	%0	%10	0.27
BTL	**%21.9**	**%75**	**%13.3**	**0.00***
OK	%84.4	%87.5	%66.7	0.144
Takvim	%15.6	%3.3	%7.7	0.083
Vazektomi	**%21.9**	**%37.5**	**%3.3**	**0.012***

*İstatistiksel olarak anlamlı

TARTIŞMA

Ülkemizde aile planlaması hizmetlerinden yararlanma, yapılan çalışmalara göre %66.8 - %81.3 arasında değişmektedir(3,14). En çok kullanılan ve hakkında en çok bilgiye sahip olunan kontraseptif yöntem RIA'dır(3). Bizim çalışmamızda da her üç grupta RIA ile ilgili bilgi düzeyi yüksek idi. Kontraseptif yöntem kullanmama nedenlerini araştıran bir çalışmada, kadınların çoğunun eşleri istemediği ya da geleneklere aykırı olduğunu düşündükleri için kullanmadıkları bulunmuştur(10). Bu sonuç, aile planlaması hizmetlerinde sadece kadınların eğitiminin yeterli olmadığı, erkeklerin de katılımının gerekliliğini ortaya koymuştur.

1993 ve 1998 yılı 15-44 yaş arası "Türkiye Demografi ve Sağlık Araştırması" verileri karşılaştırıldığında; 1993'de %20.1 hasta RIA yöntemini seçerken 1998'de bu oran %23'e çıkmış, sterilizasyon yöntemini seçimde 5 yılda bir değişiklik gözlenmemiş, %2.7 ile sabit kalmıştır(11). Yapılan anketler toplumumuzda sterilizasyonla ilgili yeterli bilgiye sahip olunmadığını göstermektedir(12). Çalışmamızda D&C olan grupta vazektomi ile ilgili bilgi düzeyinin diğer gruplara göre anlamlı olarak düşük olduğu gözlenmektedir.

1998 yılı Türkiye kayıtlarına bakıldığında okuryazar olmayan grupta en çok tercih edilen kontrasepsiyon yönteminin "geri çekme" olduğu, ortaokul ve üzeri eğitim alan grupta da en çok bu yöntemin kullanıldığı görülmektedir(11). Türkiye'de erkeklerin %27'si bu yöntemi tercih etmekte ve tercih sebebi olarak da diğer modern yöntemlerin yan etkilerini göstermektedirler(13).

Aytekin ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, 1981 ve 2001 yıllarındaki aynı merkeze ait verileri karşılaştırdıklarında 5 yıl üzerindeki eğitim durumunda iki kat artma ile herhangi bir metodu kullanan kişilerin %66.8 den %93'e çıktığını, geleneksel yöntemlerin kullanımının azalarak özellikle tüp ligasyonu olmak üzere etkin yöntem kullananların sayısının arttığını bildirmişlerdir. Yöntem kullanan ve kullanmayanlar karşılaştırıldığında eğitim durumu açısından anlamlı fark izlenmemiştir(14). Her ne kadar eğitim durumu ile etkin kontraseptif yöntem kullanmanın doğru orantılı olduğu konusunda birçok çalışma olsa da Ince ve arkadaşlarının 1998 ve 1999 yılları arasında 699 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada bu iki parametre arasında istatistiksel anlam bulunamamıştır(3).

Yirmi yıl içerisinde değişmeyen bir bulgu da istenmeyen gebeliğe yaklaşımdır. İstenmeyen gebeliklerin yaklaşık %50'si D&C ile sonuçlanmaktadır(14). Bizim çalışmamızda da yasal tahliye grubunun eğitim durumunun yüksek olmasına rağmen yöntem bilgilerinin diğer gruplara göre daha az olması şaşırtıcıdır. 1998 yılı verilerine göre Türkiye genelinde okuryazar olmayan grupta D&C %12.8, ilkokul mezunlarında %15.8, lise ve üzeri eğitimlilerde %18.1'dir. Eşlerinin eğitim durumuna bakıldığında üniversite mezunu olan grubun eşlerinde D&C oranı en yüksektir (%21.2). Eğitim düzeyi yükseldikçe D&C oranları artmaktaysa da danışmanlık verilmesi sonrası en az gebelik oranları ve en modern metodların kullanımı lise ve üzeri eğitimli gruptadır(11). Eğitimle aile planlaması hizmetlerinden memnuniyet arasında doğrudan bir ilişki vardır(15).

Eğitim durumu tek başına kontraseptif tercihi belirleyen bir parametre değildir. Son yıllarda etkin yöntemlerin kullanımının artmasına ve eğitim düzeyinin yükselmesine rağmen istenmeyen gebeliklerde anlamlı azalma izlenmemesinin nedeni de budur. İstenmeyen gebelikleri ve D&C için başvuruları azaltmak, bu grubun aile planlaması danışmanlığının arttırılması ve yöntemler konusunda daha fazla bilgilendirilmesiyle mümkün olacaktır. Ayrıca kalıcı yöntemlerle ilgili bilgi düzeyinin arttırılması doğurganlığını tamamlamış ailelerde kontrasepsiyon ihtiyacının giderilmesi için büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1- Ünlü C. Birth trends in the world and in Turkey in the 21st century. 3.Uluslararası Üreme Sağlığı ve Aile Planlaması Kongresi 2003 Ankara.
2- Ozvaris SB, Dervisoglu AA. Operational research for an effective information and training approach for surgical contraception knowledge and attitude in Turkey. Nufusbil. Derg. 1996;17-18:41-53
3- Ince N, Ayhan Ozyıldırım B, Irmak Ozden Y. The use of family planning methods in an administrative distric of İstanbul. Eur J Contraception Reprod Health Care. 2003;8:21-6
4- Akın A, Koseli A. Improvements in mother-child health indicators in Turkey. Turk J Pediatr. 1997;39(2):227-38
5- No Authors. Women's education and fertility behaviour. Popul Newsl. 1993 Dec;(56):1-6
6- I Koc. Determinants of contraceptive use and method choice in Turkey. J Biosoc Sci. 2000 Jul;32(3):329-42
7-No Authors. Understanding the roles of men and women in fertility decisions.Prog Hum Reprod Res. 1994;(29):7.
8-Duarte GA, de Alvarenga AT, Osis MJ, Faundes A, de Sousa MH. Male participation in contraceptive methods use. Cad Saude Publica. 2003 Jan-Feb;19(1):207-1
9- Prakasam CP, Murthy PK. Couple's literacy level and acceptance of family planning methods: Lorenz curve analysis. J Inst Econ Res. 1992 Jan;27(1):1-11.
10-Sahin HA, Sahin HG. Reasons for not using family planning methods in Eastern Turkey. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2003 8(1):11-6
11-Enünlü T. Contraception, Abortion, and Maternal Health Services in Turkey 1998
12-Ozvaris SB, Dogan BG, Akın A. Male involvement in family planning in Turkey. World Health Forum. 1998;19(1):76-8
13-Finger WR. Withdrawal popular in some cultures. Network. 1996;17(1):15-6,24
14-Aytekin NT, Pala K, Akıs N, Nacarkucuk S, Aytekin H. The comparison of reproductive health data in a rural distric Turkey. The Eur. J. of Cont. and Rep. Health Care 2002;7:234-237
15-Erci B. Turkish women's satisfaction with family planning services. The Eur. J. of Cont. and Rep. Health Care 2002;7:227-234

Kadın Doğum Dergisi
2003;2(2) : 137-138

ENDOMETRİUMDA KÜÇÜK HÜCRELİ KARSİNOMA : OLGU SUNUMU

Small Cell Carcinoma of Endometrium: a Case Report

Dr. Ferit Saraçoğlu, Dr. Murat Kalemli, Dr. Cemal Atalay, Dr. Fikret Tanzer

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

ÖZET

Neuroendokrin küçük hücreli karsinom kadın genital sisteminde serviks, over vagina da görülebildiği gibi endometrumda da görülebilmektedir. Oldukça nadir rastlanır ve prognozu çok kötüdür. Bu çalışmada 42 yaşında multigravid, multipar kadında görülen küçük hücreli endometrium kanseri vakası sunularak, klinik ve histopatolojik özellikleri gözden geçirildi.

Anahtar Kelimeler:Küçük hücreli kanser , endometrium

ABSTRACT

In the female genital tract, neuroendocrine small cell carcinoma can occur in the endometrium as well as the cervix, ovary and vagina. Its a rare disease and has a poor prognosis. In this study, a 42 years old multigravid, multipar women having small cell carcinoma in the endometrium has been clinically and histopathologically rewieved.

Key Words: Small cell carcinoma, endometrium

GİRİŞ

Küçük hücreli karsinomlar dominant olarak akciğerde görülen ve iyi tanımlanmış tümörlerdir(1). Bu tümörler kadın genital sisteminde de görülebilir. Endometriumun primer küçük hücreli karsinomu çok nadirdir.

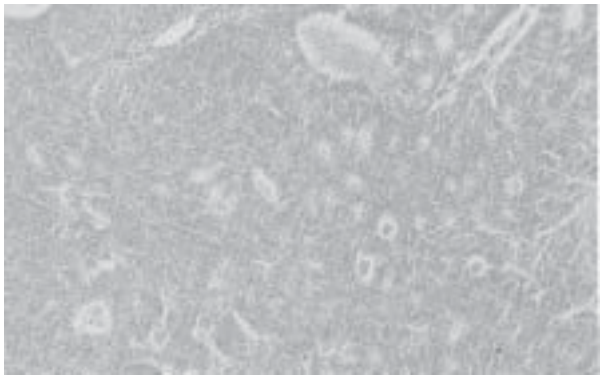
Tümörün çok büyük boyutlarda olması ve nekroza predispozisyonu en önemli karakteristik özelliklerindendir(2). Sistemik yayılım potansiyeli çok yüksektir ve kötü prognozludur(3).

Klinik prezentasyonu postmenopozal kanama, alt abdominal kitle, kronik pelvik ağrı ve menoraji semptomları ile olmaktadır(2).

Küçük hücreli karsinoma değişik oranlarda nöroendokrin diferensiasyon gösterir (4,5).

OLGU

Kırkiki yaşında gravida 2, paritesi 2 olan hasta dört aydır devam eden vajinal kanama şikayeti ile jinekoloji polikliniğine başvurdu. Anamnezde sigara içimi (10-15 adet/gün), subtotal troidektomi geçirdiği ve halen ötroid olduğu tespit edildi. Vajinal muayenede uterin kanamanın dışında patoloji görülmedi. Servikal smear Sınıf II (Papa Nicolau), endometrial biopsi orta derecede diferensiye adenokarsinom rapor edildi. Biyokimya, kan sayımı, sedimentasyon, tiroid fonksiyon testleri, tümör belirteçleri (CA 125, CA 15-3, CA 19-9, CEA) sonuçları normaldi. Ultrasonografi, batın tomografisi normaldi. Laparatomide patolojik bulguya rastlanmadı. Sitolojide maligniteye rastlanmadı. Hastaya genel anasteziyle total abdominal histerektomi, bilateral salpingooferektomi, bilateral pelvik lenf diseksiyonu, apendektomi, omentektomi yapıldı. Histopatolojik tanı küçük hücreli karsinoma olarak rapor edildi, vasküler invazyonu mevcuttu. Hasta evre IC olarak kabul edildi. Postoperatif eksternal Co60 ile total 4600 cGy dozda radyoterapi uygulandı.



Resim1: Mikroskopik İncelemesi

TARTIŞMA

KHK daha ziyade akciğerde görülen bir tümör olarak iyi bilinmektedir. Bu tümörler genellikle salgıladıkları hormonlara ve diğer maddelere bağlı olarak değişik semptomlar verdiklerinden paraneoplastik sendroma yol açarlar. Genital sistemde ise oldukça nadir görülüp agressif davranış gösterdiği rapor edilmiştir (6,7). KHK lar genelde tanı konulduğunda çoğunlukla ileri evrededir. Her ne kadar optimal tedavi sonuçları çok sınırlı da olsa erken evredeki tümörler adjuan tedaviye ihtiyaç gösterirler.

Huntsman ve arkadaşları, 16 küçük hücreli endometrial kanser vakasını inceleyerek bu konudaki en geniş seriye sahip makalelerden bir tanesini yayınlamışlardır. On altı vakadan 13 tanesine total abdominal histerektomi + bilateral salpingoooferektomi yapılmış, 8 vakada ekstrauterin hastalık tespit edilmiş, 4 vakada intraabdominal ve ovaryan metastaz, 2 vakada vaginal tutulum ve bir vakada paraaortik lenf nodu tutulumu saptamışlardır. Takipleri yapılabilen 11 vakadan 7'sinin ortalama 1 yıl içinde exitus olduğunu, 1 tanesinin 18. ayda uzak metastaz gelişmesine rağmen , 2 tanesinin 1 yıl, 1 tanesinin de 4.5 yıldır hastalıksız yaşadığını rapor etmişlerdir (7).

Chuang ve arkadaşları 64 yaşında ateş, alt abdominal ağrı ve bol pürülan vaginal akıntısı olan bir kadına pelvik inflamatuvar hastalık tanısıyla antibiyotik tedavisi başlamışlar ve üç günlük tedaviye rağmen semptomlarda gerileme olmayınca laparotomi yapılmış. Frozen sonucu malign gelmesi üzerine hastaya total abdominal histerektomi + bilateral salpingooferektomi yapmışlar ve patoloji küçük hücreli endometrium kanseri olarak rapor edimiş. Burdan yola çıkarak Chuang ve arkadaşları, pelvik inflamatuar hastalıktan şüphelenilen postmenopozal hastaların genital malignite açısından da mutlaka araştırılması gerektiği sonucuna varmışlardır(2),

Proca ve arkadaşları, yayınladıkları bir vaka sonucunda, servikovaginal smearde uterin küçük hücreli kanserden şüphelenildiği zaman, servikal ve endometriyal küçük hücreli kanserlerin benzerliğinden dolayı ayırıcı tanı için küretaj ve nöroendokrin diferansiasyonu göstermek için de immunhistokimyasal çalışma yapılması gerektiği görüşünü savunmuşlardır(3).

KHK pür görülebildiği gibi uterin korpusun skuamöz hücreli, adenokanseri, mezodermal tümörüyle de asosiye görülebilir(8). Yaş ortalaması olarak farklı raporlar vardır. 57 ile 64 arası değişmektedir. Literatürdeki en genç hasta 30 yaşındadır. Ortalama yaşam aylarla sınırlı olmakla beraber literatürde evre IIIC, cerrahiyi takiben adjuan kemoterapi (doksorubisin,siklofosfamid) uygulanıp 6 yıl yaşayan (8); ve evre IC, kemoterapi ve radyoterapi uygulanıp 4.5 yıl yaşayan vakalar en uzun surveye sahip olanlardır(7).

Sonuç olarak; küçük hücreli endometriyal kanserler nadir görülen, agresif seyreden kötü prognozlu tümörlerdir. Erken evre tümörlerde cerrahiyi takiben adjuan kemoterapi ve/veya radyoterapi tedaviye eklenmelidir. İleri evre tümörlerin tedavisi bireysel olmakla beraber kemoterapi ve/veya radyoterapi ile tümör volümünün küçültülmesi ve takiben cerrahi uygulanabilir.

KAYNAKLAR

1- Meydanli MM, Erguvan R, Altinok MT, Ataoğlu O, Kafkaslı A. A rare case of neuroendocrine small cell carcinoma of th endometrium with paraneoplastic membranous glomerulonephitis. Tümöri 2003, Mar-Apr; 89(2): 213-17

2- Chuang J, Chu CC, Hwan JL, Cheng WC. Small cell carcinoma of the endometrium with concomittant pelvic inflammatory disease. Arch Gynecol Obstet 2002 Jul;266(3):178-80

3- Proca D, Keyhani-Rogafa S, Copeland LJ, Hameed A. Exfoliative cytology of neuroendocrine small cell carcinoma of the endometrium: A report of two cases. Acta Cytol 1998 Jul-Aug; 42(4):978-82

4- Miller B,Dochter M,E Torky M. Small cell carcinoma of the cervix : a clinical and flowcytometric study.Gynecol Oncol 1991;42:27-33

5- Silva EG,Gershenson EG,Gershenson D,Sneige N. Small cell carcinoma of the uterine cervix:pathology and prognostic factors.Surg pathol 1989;2:105-115

6- Eguchi F,Tsujioka H,Emoto M,Hachisugo T,Kowaraboyashi T,Shirakawa K. Small cell carcinoma of the endometrium :an immunohistochemical and ultrastructural analysis.J Obstet Gynecol Res 1997;23:9-16

7- Huntsman DG,Clement PB,Gilks CB,Suılly RE. Small cell carcinoma ofthe endometrium .A case clinicopathological study of sixteen cases. Am J Surg Pathol 1994;18(4):364-375

8- Von Hoeven KH,Hudock JA,Woodruff JM,Suhrland MJ.Small cell neuroendocrine carcinoma of the endometrium.Int J Gynecol Pathol 1995;14:21-29

Kadın Doğum Dergisi
2003;2(2) : 139-142

KANSER TEDAVİSİNDE AŞI

Vaccıne in Treatment of Cancer

Dr. Mehmet Harma, Dr. Müge Harma

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi

ÖZET

Bütün dünyadaki insan kanserlerinin önemli bir kısmı, bilinen virüslerce oluşturulmaktadır. Enfeksiyöz ajanların malign bir sürecin etyolojisinde yer aldığının belirlenmesi, tümörün ortaya çıkmadan engellenebileceğini göstermektedir. Enfeksiyöz karsinojenik ajanlara karşı etkin aşıların geliştirilmesi immünoterapinin esasını oluşturur ancak bu aşılar henüz deneysel olarak kullanılmaktadır. Günümüzde halen standart tedavide kullanılacak kanser aşısı olmamakla birlikte çeşitli kanserlerin tedavisinde kullanımı klinik olarak araştırılmaktadır.
Anahtar kelimeler: aşı, immünoterapi, kanser tedavisi

ABSTRACT

A significant percentage of human cancers worldwide are associated with infections due to known viruses. Identification of an infectious agent in the etiology of a malignant process implies that timely interference with the infection could prevent the tumor from arising. The development of an effective vaccines against infectious carcinogenic agents is the main focus of immunotherapy. However, cancer vaccines are still experimental. At this time it has not approved any cancer vaccines for use as a standard treatment, but many vaccines are now being tested against a variety of cancer types in ongoing clinical trials.
Key word*s*: vaccine, immunotherapy, cancer treatment

Latince inek demek olan *vacca* sözcüğünden türeyen aşı (vaccine) terimi, ilk kez çiçek hastalığına karşı profilaksi amacıyla yapılan, canlı cowpox virüsünün deriye inokülasyonunu tanımlamak için kullanılmıştır. Daha sonra bu kavram, canlı, zayıflatılmış veya ölü mikropların ve derivelerinin bir enfeksiyon hastalığı gelişimini önlemek için her hangi bir yolla verilmesi anlamında kullanılmıştır. Günümüzde ise aşı, bir antijenin veya fragmanının, tek başına veya bir adjuvan ile birlikte verilerek immün yanıtın uyarılmasını tanımlamaktadır.

Klasik olarak aşılar, enfeksiyon hastalıklarının önlenmesinde kullanılsa da, son zamanlarda çeşitli malignitelerin tedavisinde de yer almaktadırlar. Aşının kanser immünoterapisinde ilk kullanımı, Ortopedist Dr. William Bradley Coley (1862-1936) tarafından yapılmıştır (1). Kendisi, cerrahi tedavisi sonrası yüzeyel streptokoksik deri enfeksiyonu gelişen sarkom hastalarında prognozun daha iyi olduğunu gözlemlemiş, bunun üzerine, tümörü geriletmek için ısıyla öldürülmüş gram-pozitif Streptococcus pyogenes ve gram-negatif Serratia marcescens bakterilerinin karışımını bir çok hastasında başarıyla kullanmıştır. Ancak o yıllarda radyoterapi ve kemoterapinin popüler olmaya başlamasıyla bu tedavi yöntemi gözden düşmüş ve hatta 1970'lerin ortalarına dek, American Cancer Society'nin "şarlatanlık listesi"nde yer almıştır (2).

Kanser aşısı, tümör hücresinin kendisinden (whole cell vaccine) veya bu hücrenin içerdiği yapılardan (antigen vaccine) hazırlanır. Tam hücre aşıları otolog (hastanın kendi tümör hücrelerinden) ve allojenik (başka hastaların tümör hücrelerinden) olabilir. Antijen aşıları tümör hücresindeki çeşitli yapılardan hazırlanır. Bunlar hücresel proteinler, RNA, DNA, yüzey antijenleri, sitokinler olabilir. Tümör hücresine karşı gelişmiş antikorlara karşı antikor oluşturulması ile hazırlanan aşılara ise anti-idiotip aşılar denir. Kanser aşılarının etkinliğini arttırmak için birlikte uygulanan sitokinler ve adjuvan maddeler, oluşacak immün yanıtı güçlendirirler.

Henüz günümüzde kanserde hangi aşı tipinin kullanılacağı, verilecek doz ve şemanın ne olduğu ve hangi yolun uygulanacağı bilinmemekte olup klinik deneyler devam etmektedir.

Bir kanser aşısının geliştirilmesi sırasında aşağıdaki yedi temel prensip değerlendirilmektedir (3);

1. İnsan kanserleri zayıf immünojenik özelliktedir. Kanser hücreleri kostimülatör moleküller salgılamaz ve böylelikle T lenfositler tarafından algılanmazlar. Bu hücrelere karşı immün tolerans artmıştır. Transforming growth factor-â ve interleukin-10 gibi immünoinhibitörlerin üretimi ile immünsupresyon yaparlar. Genomları değişken olduğu için antijenik yapıları da değişen tümör hücreleri Hareketli Hedef (Moving Target) oluşturarak immün sistem tarafından tanınmayı zorlaştırır.

2.Bir tümördeki antijenik yapıların hepsi, aşı geliştirilmesi için uygun hedef değildir. Kanser hücresinin yüzeyinde bulunan antijen fraksiyonunun oranı bilinmediği için T lenfositlerce tanınacak antijenler saptanmalıdır.

3.T hücrelerinin alt grupları olan CD8+ (cytotoxic) ve CD4+ (helper) hücrelerinin oluşumuna yol açan aşılar terapötik olarak daha etkilidirler.

4. Dendritik hücre (antigen presenting cell, APC)'ler T hücrelerince oluşturulan immünitenin başlatılmasında kostimulan olarak önemli role sahiptirler.

5. Aralarında sitokinler, kemokinler ve diğer kostimülan moleküllerin olduğu bir grup adjuvan immünomodülatör molekül, aşının indüklediği immünizasyonun etkisini arttırırlar.

6. Tümör hücresindeki farklı yapılar değişen derecede immünojen etkilidir.

7. Aşının dozu, verilme yolu ve uygulama sıklığı immünojenin özelliğine göre değişiklik gösterir.

Hepatit B virüsünün onkolojik potansiyelinin keşfinden bu yana bir grup enfeksiyon ajanının daha, bu tür etkisi olduğu saptanmıştır Tablo 1 (4).

Bütün dünyada, enfeksiyon ajanlarının yol açtığı kanserler, tüm kanserlerin ortalama %15'ini oluşturur. Ancak bu sıklık, gelişmiş ülkelerde daha az (%9) iken gelişmekte olan ülkelerde daha yüksek (%20) orandadır Tablo 2 (5).

Enfeksiyon etkeni	Tümör tipi	Dünyada yıllık olgu sayısı
Bakteri		
Helicobacter pylori	Mide kanseri, gastrik lenfoma	505.000
Virüs		
Human papillomavirüs	Servikal, anal, vaginal, diğer kanserler	447.000
Hepatit B virüsü	Karaciğer kanseri	285.000
Hepatit C virüsü	Karac iğer kanseri	113.000
Human immunodeficiency virüsü	Kaposi sarkomu, non - Hodgkin lenfoma	52.000
Human herpes tip 8 virüsü	Kaposi sarkomu	44.000
Ebstein -Barr virüsü	Lenfomalar (Hodgkin, non - Hodgkin, Burkitt)	30.000
Human T- cell lymphotropic virus-1	Adult T cell lösemi	3000
Parazit		
Şistozoma	Mesane kanseri	10.000
Karaciğer fluke	Kolanjiokarsinom	800

Tablo 1. Onkojenik potansiyeli olan enfeksiyon ajanları

Tümör tipi	Gelişmiş ülkelerde olgu sayısı (bin/yıl)	Gelişmekte olan ülkelerde olgu sayısı (bin/yıl)	Aynı gruptaki diğer kanserler içindeki oranı (%)
Mide kanseri	202	497	56
Serviks kanseri	80	416	88
Karaciğer kanseri	47	399	81
Kaposi sarkomu (AİDS'te)	16	44	-
Vulva kanseri	10	31	88
Hodgkin's lenfoma	12	30	49
Mesane kanseri		10	3
Non-Hodgkin's lenfoma (AİDS'te)	4	4	-
Gastrik lenfoma	3	5	76
Burkitt lenfoma		8	81
Lösemiler	1	2	-
Kolanjiokarsinoma		1	-

Tablo 2. Enfeksiyöz etyolojili kanserler

Enfeksiyon, tümör gelişimini olasılıkla şu üç mekanizma ile gerçekleştirmektedir (6);

1. HPV enfeksiyonunda olduğu gibi, enfeksiyon ajanı hedef hücreleri enfekte ederek kanserle sonuçlanan bir dizi değişikliği başlatır.

2. Helicobacter pylori gibi ajanlar hücre dışında bulunurlar fakat lokal etkiyle bulundukları dokuda kronik inflamasyona yol açarak kanser oluştururlar.

3. HIV ve benzeri ajanlar dolaylı etki gösterirler. Konağın immün sistemini baskılamaları sonucu kronik enfeksiyona eğilim artar ve onkojenik potansiyeli olan bazı enfeksiyon ajanlarına karşı daha duyarlı hale gelen dokuda tümör riski sekonder olarak artar.

Profilaktik aşı

Enfeksiyöz bir onkojenik ajana karşı aşılama yapılmasının farklı klinik amaçları vardır. Profilaktik aşı enfeksiyon veya akut hastalığı önlemeli, terapötik aşı ise ortaya çıkan enfeksiyonu maligniteye dönüşmeden önce veya malign tümöre dönüşüm olduktan sonra tedavi etmelidir. İdeal olanı ise bir aşının hem profilaktik hem de tedavi amacıyla kullanılabilmesidir. Profilaktik aşıların geliştirilmesi daha kolaydır ancak etkinliklerini değerlendirmek için yılların geçmesi gereklidir. Örneğin, yirmi yıldan fazla süredir primer enfeksiyonun önlenmesi için kullanılan Hepatit B aşısının hepatoselüler kanser sıklığını azaltmadaki etkisini değerlendirmek için veriler henüz birikmektedir. Öte yandan teorik olarak terapötik aşının malign hastalıklarda beklenen etkisi profilaktik aşıya göre daha hızlıdır.

Hepatit B virüsü (HBV)

Bu virüs akut hepatite yol açmakla birlikte kronik hepatit, siroz ve hepatoselüler karsinoma oluşturma riski bulunmaktadır. Bütün dünyada 300 milyon kişinin taşıyıcı olduğu, her yıl bunlardan bir milyonunun öldüğü ve ölümlerin de yaklaşık yarısının hepatoselüler karsinomaya sekonder olduğu bildirilmektedir. Kendisi doğrudan hepatoselüler hücre hasarı yapmayan virüsün hangi mekanizma ile kansere yol açtığı bilinmemekte ancak kronik inflamasyon, tekrarlayan hücre rejenerasyonu veya bir transkripsiyon faktörünü kodlayan X geni sorumlu tutulmaktadır.

HBV aşısı profilaktik aşıların prototipidir. HBV'nin sadece bir serotipi olduğu için yüzey antijenine (HBsAg) karşı gelişen nötralizan antikorlar aşının etkinliğini sağlarlar. HBsAg, viral genom taşımayan ve enfeksiyöz özelliği olmayan virüs benzeri partikül (virus-like particle, VLP) yapısındadır. HBsAg aşısı iyi tolere edilir, koruyuculuğu yetişkinlerde %95, yeni doğanlarda ise %85'lerdedir. Mayadan elde edilen rekombinan aşının koruyuculuğu, kandan elde edilen aşı kadar yüksek olup günümüzde rekombinan aşı kullanılmaktadır. HBV enfeksiyonu ve hepatoselüler kanser gelişimi arasındaki interval uzun olduğu için aşılamanın kanser insidansını azaltıcı etkisi hakkında bilgilerimiz henüz kısıtlıdır. Ancak yüksek endemik bölgede olan Taiwan'da ulusal aşılama programı sonrası çocuklarda görülen kanserler %25-50 oranında azalmıştır (7).

Human Papillomavirus (HPV)

Epitelialiotropik bir ajan olan, deri ve müköz membranlarda benign papillomalar oluşturan papillomavirüslerin 100'den fazla genotipi vardır. Seksüel geçiş gösteren tipleri serviks kanseri etyolojisinde yer alırlar. Virüsün kodladığı onkoproteinler kanserin hem başlamasında hem de ilerlemesinde rol oynarlar. Anal kanserlerdeki etkisi serviks kanserinde olduğu gibidir. Seksüel yönden aktif kadınların %20-40'ında servikal HPV enfeksiyonu olduğu gösterilmiştir. Ancak bunların bir çoğu klinik olarak kendini sınırlayıcı enfeksiyonlardır. Yüksek ve düşük riskli olarak gruplandırılan HPV tiplerinin içinde servikal kanserle ilişkisi en güçlü olanı HPV-16'dır. Virüsün E6 ve E7 genleri tümör gelişiminden sorumlu olup etkilerini tümör supresör proteinler olan p53 ve Rb'yi inaktive ederek gösterirler. Virüsün majör kapsid proteini olan L1, güçlü bir immünojen olan ve tipe özgü immün yanıtı oluşturan VLP (virus like particle)'nin üretimini düzenler. VLP temelli aşıların yanı sıra yapısal olmayan viral proteinlerin de profilakside kullanımı araştırılmaktadır. Uygulama yolları oral mukoza, deri veya intramüsküler olabilen aşıların HPV 11 ve HPV 16'ya karşı geliştirilen formlarının gönüllü insan deneklerinde intramüsküler kullanımları ile iyi tolere edildiği ve serum antikor oluşumunu indüklediği gösterilmiştir. Servikal HPV enfeksiyonunun maligniteye ilerleyişi 20 yıldan fazla sürebildiği göz önünde tutulursa aşının profilaktik etkinliğini değerlendirmek için uzun süreye gereksinim vardır. Eğer VLP ile aşılanma etkin bulunursa, oluşan nötralizan antikorların tipe spesifik olması nedeniyle polivalan aşı uygulaması gündeme gelecektir. Örneğin, HPV 16, 18, 31 ve 45'e karşı geliştirilen bir aşı ile servikal kanserlerin %80'i önlenebilecektir.

Helicobacter pylori

Mide ortamında yaşayabilen tek bakteri olan H. pylori, midede kronik enfeksiyon oluşturur. Bakteri duodenal ülser, gastrik ülser, gastrik kanser ve gastrik lenfoma oluşumundan sorumlu tutulmuştur. Kişiler çoğunlukla çocukluk çağında enfekte olurlar. Düşük sosyoekonomik düzeydeki kişilerde ve az gelişmiş ülkelerde sık rastlanan enfeksiyon asemptomatik olup benign seyirlidir. Kansere dönüşüm on yıllar boyu süren bir zaman diliminde olur. Bu süreçte bakterinin indüklediği kronik gastritin önce atrofik gastrit ve metaplaziye oradan da kansere ilerlediğine inanılmaktadır. Hayvan deneylerinde, bakteri antijenleri veya H. pylori antijenini kodlayan salmonella ile oluşturulan immünizasyonun enfeksiyon gelişimini önlediği gösterilmiştir (4). Bazı aşıların var olan enfeksiyonu eradike ettiği saptanmış olup bu sonuçların insanlarda da gösterilmesi ile gastrik kanser insidansını azaltacak profilaktik aşının geliştirilmesi mümkün olacaktır.

Terapötik aşı

Terapötik aşı varolan hastalık veya enfeksiyonu geriletmek veya eradike etmek amacıyla kullanılır. Bu etkisini gösterirken hedefi tümör hücresinin yüzeyindeki antijenlerdir. Bu aşılar peptid, protein, nükleik asit ve hücre bazlı olmak üzere dört grupta incelenir (8).

1.Peptid bazlı aşılar

Fazla miktarlarda üretilebilen ve daha az toksik olan bu aşıların geliştirilmesi henüz deneysel aşamadadır. Peptidler çeşitli antijenlerden elde edilirler. Bunlardan bazıları, melanoma antijeni (MART-1), gp100, tirozinaz, kanser testis antijeni, CEA, á-HCG, HER-2/neu onkogeni ve HPV E6 ve E7 proteinleridir (9). Bu tür aşılar poliklonal T hücre yanıtı oluştururlar. Belirli HLA tipleri için uygundurlar. Metastatik melanoma ve servikal kanserli hastaların tedavisinde deneysel olarak kullanılmaktadır (10).

2.Protein bazlı aşılar

Sentetik veya saflaştırılmış proteinlerin kullanıldığı aşılar CD4+ ve CD8+ yanıtını indüklerler (11). Saf protein eldesi zordur ve zayıf immünojen oldukları için adjuvan kullanmak gereklidir. Bütün HLA tiplerine uygunluğu bir avantajdır. Klinik deneyimler sınırlı olmakla birlikte, lenfoma, serviks kanseri ve genital siğillerde kullanımı denenmektedir.

3.Nükleik asit bazlı aşılar (Gen tedavisi)

Tümör hücresinden elde edilen çıplak DNA'nın intramüsküler uygulanmasıyla immün yanıt gelişir. Teknik olarak elde edilmesi kolay ve ucuz olan tümör antijeninin (DNA) uygulanmasıyla hücresel ve humoral immünizasyon indüklenir. DNA aşılarının zayıf olan immün yanıt etkilerini arttırmak için GM-CSF gibi bir sitokin veya tetanoz toksininin C fragmanı birlikte uygulanır (12). Bu gibi adjuvanlarla beraber non-Hodgkin lenfoma, melanoma ve serviks kanserinde kullanımı denenmektedir.

Tümör DNA'sı, rekombinan viral vektörler yoluyla da aşılanabilir (13). Vektörün kendisinin de immün yanıt oluşturması avantaj olmakla birlikte bu durum aşının etkinliğini azaltabilmektedir. Elde edilmesi zor ve pahalı olan bu aşıların uygulamasında kullanılan virüsün çoğalma olasılığı vardır. Bu amaçla en çok kullanılan virüsler; vaccinia, herpes simplex, adenovirüs, retrovirüsler ve avipox virüsleridir. İnsanlarda kolorektal kanserler ve serviks kanserinde kullanımı deney aşamasındadır.

4.Hücre bazlı aşılar

Tam hücre aşıları: Kişinin tümör hücresi ile aşılanmasını tanımlar. İçinde tümörün bütün antijenik yapıları bulunur. Ancak bu yolla yetersiz immün yanıt oluştuğu için sitokinler veya kostimülatör moleküller aşıya ilave edilir. Corynebacterium parvum ve BCG basili adjuvan amaçlı kullanılır (14). GM-CSF bu amaçla kullanılan etkin bir sitokin olup dendritik hücrelerin matürasyonunu sağlar ve antijen oluşumunu arttırır. Melanom, renal kanser, prostat kanseri ve pankreas kanserinde deneysel olarak kullanılmaktadır. Elde edilmeleri uzun süren işlemler gerektirmekte ve otoimmünite gelişimi dezavantajını oluşturmaktadır.

Dendritik hücre aşıları: T hücrelerinin immün yanıt oluşturması için antijenler tarafından sensitize edilmeleri gereklidir. Antijen sunumu, oluşacak yanıtın temel noktasıdır ve bu fonksiyonu, antijen sunan hücreler (antigen presenting cells, APCs) yerine getirir. Dendritik hücreler APC'ler içinde en etkin olanlardır. Bir çok dokuda immatür olarak bulunan dendritik hücreler majör histokompatibilite molekülleri, kostimülatörler ve adhezyon molekülleri varlığında matüre olurlar ve T hücrelerini aktive ederler. İn vitro koşullarda tümörün peptid, protein, RNA gibi antijenleri ile yüklenen dendritik hücrelerin aşılanmasıyla hücresel bağışıklık aktive edilir. Lenfoma, prostat kanseri, renal kanser, melanoma ve serviks kanserinde deneysel olarak uygulanmaktadır. Olasılıkla en potent kanser aşısıdır ancak bu özellik aynı zamanda artmış otoimmünite riskini beraberinde getirmektedir (15).

Antitümör aşıların etkinliği oluşan humoral ve hücresel yanıt ölçülerek yapılır. Antikor düzeyleri ELİSA yöntemi ile ölçülebilir. Ancak henüz hücresel yanıtı değerlendirmek için standart bir yöntem olmamakla birlikte ELİSPOT, HLA tetramer ölçümü bu amaçla kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1- Moss RW. The promise of William B. Coley. CancerDecisions Newsletter Archives September 18, 2002
2- Moss RW. Cancer and microbes. The Cancer Chronicles 1996; 7:1-15
3- Restifo NP. Cancer vaccines: Basic principles: general concepts and preclinical studies. Rosenberg SA (ed), Principles and Practice of the Biologic Therapy of Cancer, 3rd ed, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000
4- Lowy DR, Schiller JT. Preventive Cancer Vaccines. DeVita VT Jr., Hellman S, Rosenberg SA (eds). Cancer: Principles and Practice of Oncology, 6th ed, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001
5- Pisani P, Parkin DM, Munoz N, Ferlay J. Cancer and infection: estimates of the attributable fraction in 1990. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1997; 6:387-400
6- Persing DH, Prendergast FG. Infection, immunity, and cancer. Arch Pathol Lab Med 1999; 123: 1015-1022
7- Chang MH, Chen CJ, Lai MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. N Engl J Med 1997; 336:1855-1859
8- Steller MA. Cervical cancer vaccines: progress and prospects. J Soc Gynecol Investig 2002; 9:254-64
9- Dupont B. Introduction: current concepts in immunity to human cancer and therapeutic antitumor vaccines. Immunol Rev 2002; 188:5-8
10-Dermime S, Armstrong A, Hawkins RE, Stern PL. Cancer vaccines and immunotherapy. Brit Med Bull 2002; 62: 149-162
11-Morris EC, Bendle GM, Stauss HJ. Prospects for immunotherapy of malignant disease. Clin Exp Immunol 2003; 131:1-7
12-Armstrong AC, Eaton D, Ewing JC. Cellular immunotherapy for cancer. Brit Med J 2001; 323:1289-1293
13-Katz SL. Future vaccines and a global perspective. Lancet 1997; 350:1767-1770
14-Armstrong AC, Hawkins RE. Vaccines in oncology: background and clinical potential. Brit J Radiol 2001; 74: 991-1002
15-Overwijk WW, Restifo NP, Sznol M. Therapeutic cancer vaccines. DeVita VT Jr., Hellman S, Rosenberg SA (eds). Cancer: Principles and Practice of Oncology, 6th ed, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001

Kadın Doğum Dergisi
2003;2(2) : 143-145

Seröz Over Tümörlerinde nm23 Ekspresyonu ve p53 Mutasyonu

nm23 expression and p53 mutation in serous ovarian tumors

Dr. Deniz Arık, Dr. Selda Seçkin, Dr. Özge Han

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda overin malign, borderline (atipik proliferatif) ve benign seröz tümörlerinde nm23 ile p53 ekspresyonunun belirlenmesi ve gruplar arasındaki farklılıkların değerlendirilmesi amaçlandı.

Materyal ve Metod: Bölümümüzde tanı alan 14 malign, 5 borderline ve 16 benign seröz over tümörü olgusunda immünohistokimyasal olarak nm23 ve p53 çalışıldı. nm23 için sitoplazmik, p53 için nükleer boyanma değerlendirildi ve hücrelerde %10'un üzerinde boyanma pozitif kabul edildi.

Bulgular: Malign olguların %35'inde p53 (+) olarak saptanırken, borderline ve benign olgularda immün boyanma gözlenmedi. nm23 ise malign olguların %57'si, borderline olguların %40'ı, benign olguların %6'sında eksprese edilmekteydi. Malign olguların, nm23 ve p53 ekspresyonları açısından benzerlik göstermediği belirlendi.

Sonuçlar: Daha önceki çalışmalarda p53 mutasyonunun bir çok tümörde karsinogenezis ile ilişkisi gösterilmiştir. Çalışmamız sonucunda, overin malign seröz tümörlerinde %35 oranında p53 ekspresyonu saptanması, benign ve borderline olgularda belirlenmemesi, p53'ün overin malign seröz tümörlerinin karsinogenezinde rol oynadığı görüşünü desteklemektedir. Çalışmamızda nm23 ekspresyonunun, overin seröz tümörlerinde benign, borderline ve malign olgularda artan oranlarda pozitivite göstermesi sonucu malignite potansiyeli ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: Seröz over tümörleri, nm23, p53

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to determine the nm23 and p53 expression of the malignant, borderline (atypical proliferative) and benign serous ovarian tumors and the evaluation of the differences between these groups.

Materials and Methods: nm23 and p53 expressions were evaluated in 14 malignant, 5 borderline and 16 benign serous ovarian tumor cases by immunohistochemistry. Cytoplasmic staining for nm23 and nuclear for p53 were evaluated and more than 10% of staining was accepted as positive.

Results: p53 was positive in 35% of the malignant cases. Borderline or benign cases did not express p53. nm23 was positive in 57% of the malignant, 40% of the borderline and 6% of the benign cases. There was no association between the expression of nm23 and p53 in malignant cases.

Conclusions: Association between p53 mutation and carcinogenesis is demonstrated in previous studies. As a result of detection of the p53 mutation in 35% of the malignant cases and not in borderline or benign ones supports the idea that p53 plays role in carcinogenesis in malignant serous ovarian tumors. In our study increasing expression of the nm23 from benign towards malignant cases supports the association between the nm23 gene and malignant potantial.

Key words: Serous ovarian tumors, nm23, p53.

GİRİŞ

Over tümörleri kadınlarda görülen en sık 6. tümördür. Batı toplumlarında daha sık olarak karşımıza çıkmaktadır. Erişkinlerde over kanserlerinin yaklaşık % 90'ı yüzey epitelinden köken alır. Over tümörleri erken dönemde semptom vermezler ve olguların yaklaşık % 67'sinde tanı anında metastaz mevcuttur (1). Erken dönem kanserlerde (evre I) sağkalım oranı % 80 iken geç dönemde (evre III) % 30'dur (2). Tümör evresi ve grade'i, cerrahi sonrası rezidü tümör büyüklüğü gibi parametreler over kanserinde bazı prognostik belirleyiciler olarak tanımlanmıştır. Ancak karsinogenezi ve tümör biyolojisi henüz net olarak anlaşılabilmiş değildir.

Overin borderline tümörleri, düşük oranda proliferasyon ve düşük invazyon potansiyeli gösteren lezyonlardır. İnvaziv karsinomlardan daha iyi prognoza sahiptirler. Birçok borderline tümör seröz veya musinöz histolojiye sahiptir ve erken evre lezyonlar şeklinde kendilerini gösterirler (3).

p53 geni, normal hücrelerde, DNA hasarı, karsinogenler, hipoksi gibi stres oluşturan durumlara hücrenin apoptozis veya bölünme şeklinde yanıtlar vermesini sağlar. p53'ün disfonksiyonu halinde hücrede başka genetik hasarlarla birlikte kontrolsüz çoğalma ve tümör gelişimi görülebilir. p53, kanserlerde en sık mutasyona uğrayan gendir. Birçok tümörde (özellikle kolorektal kanserler, akciğerin küçük hücreli karsinomu) p53 mutasyonunun karsinogenezde rol aldığının gösterildiği belirtilmektedir (4). Over karsinomlarında da p53 mutasyonunun saptandığı çalışmalar vardır (3,4,5,6). Bu tümörlerde p53 over ekspresyonunun tümör rekürrens riskini arttırdığı, tümör grade'i ile birlikte en önemli prognostik belirleyici olduğu rapor edilmiştir (6).

nm23 de p53 gibi 17. kromozomda yerleşir. Malign melanoma, meme kanseri gibi tümörlerde metastazın potansiyel inhibitörü olan antimetastatik bir gen olarak tanımlanmıştır. nm23'un düşük seviyelerde ekspresyonu, meme, kolon karsinomları, melanoma gibi tümörlerde kötü prognoz ile ilişkilidir. Tiroid ve akciğer kanserlerinde ise böyle bir ilişki olmadığı belirtilmektedir. Buna göre nm23'ün farklı tümörlerde farklı mekanizmalarla doku spesifik rol oynadığı hipotezi ortaya atılmıştır (7).

Yapılan bir çalışmada over kanserlerinde nm23 ekspresyonunun benign lezyonlara göre daha az olduğu, metastatik lenf nodu olan olgularda ise nm23 ekspresyonunun daha da düştüğü belirtilmektedir (8).

Çalışmamızın amacı overin malign, borderline ve benign seröz tümörlerinde p53 ve nm23 ekspresyonlarının belirlenmesi ve gruplar arasındaki farklılıkların değerlendirilmesidir.

MATERYAL METOD

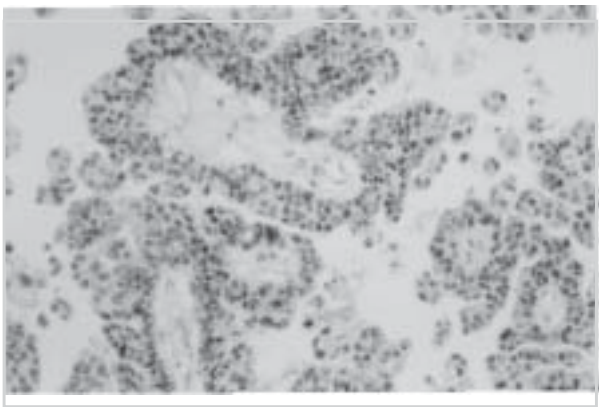
Bölümümüzde 1998-2003 yılları arasında tanı alan 14 malign, 5 borderline ve 16 benign seröz over tümörü olgusu çalışmaya dahil edildi. Formalin ile fikse, parafin bloklardan hazırlanan 5 m kalınlığındaki kesitlerde immünohistokimyasal olarak p53 (Ab-5, DO-7, Neomarkers) ve nm23 (Ab-1, Neomarkers) ile çalışma yapıldı. p53 için nükleer, nm23 için sitoplazmik boyanma dikkate alınarak boyanmaların % 10'dan fazla olması halinde (+) kabul edildi. Malign, borderline ve benign olguların p53 ile nm23 ekspresyonları birbirleri ile karşılaştırıldı.

BULGULAR

Malign olguların % 35'inde (5 olgu) p53 ile immünreaktivite izlendi. Borderline veya benign olgularda ise p53 ile pozitivite saptanmadı. Ondört malign olgunun 8'inde (%57) nm23 ile pozitivite izlenirken, borderline olguların % 40, benign olguların %6'sında pozitivite görüldü (Tablo 1).

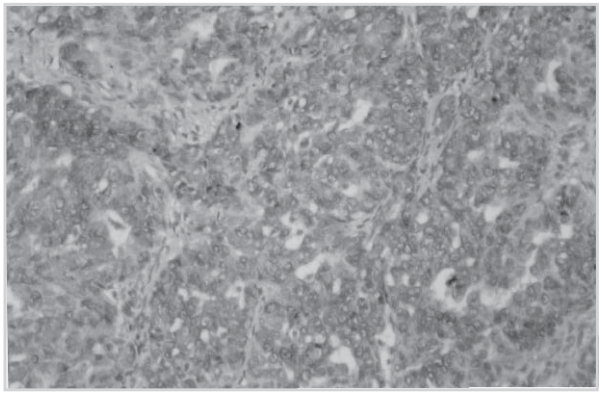
Tablo 1: Malign, borderline ve benign olgularda p53 ve nm23 boyanma sonuçları

	Malign (%)	Borderline (%)	Benign (%)
p53	35	0	0
nm23	57	40	6



Resim 1: Seröz karsinomada p53 boyanması (x100)

Buna göre p53 ekspresyonunun yalnızca malign olgularda pozitif olduğu belirlendi. nm23 ekspresyonunun ise benign, borderline ve malign olgularda giderek arttığı dikkati çekiyordu. p53 ile nm23 ekspresyonları arasında ise ilişki görülmüyordu.



Resim 2: Seröz kistadenokarsinomada nm23 boyanması (x100)

TARTIŞMA

Literatürde overin malign epitelyal tümörlerinde p53 pozitivitesi % 22-51 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (6,9,10,11,12,13). Auer ve arkadaşları p53 ile sağkalım arasında anlamlı ilişki olmadığını bildirirken (9), Skirnisdottir ve arkadaşları p53'ün tümör rekürrensini arttıran bir faktör olduğunu bildirmişlerdir (6).

Daha önce yapılan çalışmalarda overin seröz tümörlerinde p53 ekspresyonu, musinöz, berrak hücreli ve endometrioid tümörlerden daha yüksek oranda bildirilmiştir (1). Literatürde bazı çalışmalarda overin seröz tümörlerinde p53 ekspresyonunun tümöral evre ile ilişkisi gösterilmiştir (11,12). Buna bağlı olarak p53 sağkalım, rekürrens ve prognozla da ilişkili görülmektedir. Ancak p53 ile prognozun bağlantılı olmadığı yönünde yayınlar da mevcuttur (9,10,13).

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlarda malign seröz over tümörlerinde p53 ekspresyonunun saptanması, benign veya borderline olgularda görülmemesi, p53'ün overin seröz tümörlerinde karsinogenezde rol aldığını düşündürmektedir. Ancak olguların yalnızca %35'inde ekspresyonun saptanması seröz over tümörlerinin karsinogenezinde rol alan farklı faktörlerin de olabileceğini akla getirmektedir.

Borderline over tümörlerinin potansiyel olarak malign tümörler olduğunu düşünürsek, malign over tümörlerinde görülen genetik değişikliklere benzer mutasyonlar göstermesi beklenebilir. Literatürde bu yönde yayınlar mevcut olup overin borderline seröz tümörlerinde %15-20 arasında p53 pozitivitesi bildirilmiştir (1). Bazı çalışmalarda da beklenilebileceği gibi karsinomlardan daha düşük oranlarda p53 mutasyonunun borderline olgularda da saptandığı belirtilmiştir. Çalışmamızda ise borderline olgularda pozitivite saptanmamıştır. Bu farklılığın, çalışmalarda kullanılan pozitivite sınırı ile ilişkili olabileceği gibi kullanılan immünhistokimyasal teknik ve boyalarla da ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda benign over tümörlerinde p53 ekspresyonu saptanmazken, literatürde %7 oranında pozitivite bildirilmiştir (1).

Jinekolojik malignitelerde tümörün metastatik potansiyelinin ve uzun dönem biyolojik karakterlerinin belirlenebilmesi, önemli prognostik ve terapötik hedeflerdir. nm23'ün düşük ekspresyonu, meme kanserinde yüksek metastaz potansiyeli ile ilişkili bulunmuştur. Yine bu çalışmalarda nm23'ün düşük RNA veya protein seviyelerinin agresif tümör davranışına neden olduğu belirtilmektedir (14,15). Overin epitelyal tümörlerinde de metastatik potansiyel, rekürrens ve prognoz ile nm23 ilişkisinin belirlenebilmesi için çalışmalar yapılmıştır. Scambia ve arkadaşları nm23'ün, ileri dönem over kanserlerinde sağkalım ve kemoterapiye cevapla ilişkili olduğunu göstermiştir. Lenf nodu metastazı olan olgularda nm23 ekspresyonun olmayan olgulardan daha düşük olduğunu belirtmişlerdir (7).

Mandai ve ark. over kanserinde nm23 ekspresyonun normal doku ve benign tümörlere göre daha düşük olduğunu, nm23'ün over kanserlerinde tümör progresyonu ile ilişkili olduğunu belirtmiştir (16).

Literatürde bazı çalışmalarda spektrumda malignite yönüne gidildikçe nm23 ekspresyonunun arttığı, over kanserlerinin, nöroblastom, tiroid ve kolorektal kanserler gibi yüksek nm23 seviyeleri ile karakterize tümörler olduğu belirtilmektedir (17). Schneider ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ilerlemiş over karsinomlarında %54, borderline tümörlerde %20 nm23 ekspresyonu rapor etmişlerdir. Buna göre over tümörlerinde malignite potansiyeli ile nm23 overekspresyonu koreledir (8).

nm23'ün meme kanseri, malign melanoma, gastrik ve hepatik kanserlerde yüksek ekspresyonunun sağkalım beklentisini arttırdığının çeşitli çalışmalarda gösterildiği belirtilmektedir. Ancak nöroblastoma, akciğer kanseri gibi malignitelerde nm23 ekspresyonunun malignite potansiyeli ile ilişkili olarak rapor edildiği bildirilmektedir. Schneider ve ark. burada bir paradoks ilişki olduğunu belirtmektedir. Buna göre nm23 ekspresyonu tümörün malignite potansiyeli ile korele olarak artmakta belirli bir seviyeden sonra basamak atlayarak düşmeye başlamaktadır. Bu aşamadan sonra nm23 tümör hücresinin invazyon ve metastaz potansiyeli üzerine etki göstermektedir (8).

Çalışmamızda malign seröz over tümörlerinde %57, borderline tümörlerde %40, benign tümörlerde ise %6 nm23 ekspresyonu saptandı. Sonuçlar daha önce yapılan çalışmalarla uyumludur ve nm23'ün overekspresyonunun malignite potansiyeli ile ilişkili olduğu görüşünü destekler niteliktedir. Ancak nm23'ün over kanserlerinde prognoz, metastatik potansiyel ve sağkalım beklentisi ile ilişkisi henüz net değildir. Daha geniş serilerde ve uzun süreli hasta takipleri ile bu ilişkinin net olarak ortaya konulabileceğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1- Kmet LM, Cook LS, Magliocco AM. A Rewiew of p53 Expression and Mutation in Human Benign, Low Malignant Potential and Invasive Epithelial Ovarian Tumors. Cancer 2003;97(2):389-404.

2- Hand R, Fremgen A, Chmiel JS. at al. Staging Procedures, Clinical Management and Survival Outcome for Ovarian Carcinoma. J Am Med Ass 1993;269:1119-1122.

3- Link CJJ, Reed E, Sarosy G, Kohn EC. Borderline Ovarian Tumors. Am J Med 1996;101:217-225.

4- Levine AJ, Perry ME, Chang A. et al. The 1993 Walter Hubert Lecture: the Role of the p53 Tumours-Suppressor Gene in Tumorigenesis. Br J Cancer 1994;54:4855-4878.

5- Foulkes WD, Black DM, Stamp GWH. et al. Very Frequent Loss of Heterozygosity Throughout Chromosome 17 in Sporadic Ovarian Carcinoma. Int J Cancer 1993;54:220-225.

6- Skirnisdottir I, Sorbe B, Karsson M, Esidal T. Prognostic Importance of DNA Ploidy and p53 in Early Stages of Epithelial Ovarian Carcinoma. Int J Oncol 2001;19:1295-1302.

7- Scambia G, Ferrandia G, Morone M. et al. nm23 in Ovarian Cancer: Correlation With Clinical Outcome and Other Clinico-Pathological and Biochemical Prognostic Parameters. Br J Cancer 1996;74:1063-8.

8- Schneıder J, Romero H, Ruiz R. et al. nm23 Expression in Advanced and Borderline Ovarian Carcinoma. Anticancer Res 1996;16:1197-1202.

9- Auer G, Einhorn N, Nilsson B, Silfversward C, Sjövall K. Biological Malignancyin Early-Stage Ovarian Carcinoma. Acta Oncol 1996;35:93-98.

10- Marks JR, Davidoff AM, Kerns BJ et al. Overexpression and Mutation of p53 in Epithelial Ovarian Cancers. Cancer Res 1991;51:2979-2984.

11- Henriksen R, Strang P, Wilander E et al. p53 Expression in Epithelial Ovarian Neoplasms: Relationship to Clinical and Pathological Parameters, Kİ-67 expression and flow cytometry. Gynecol Oncol 1994;53:301-306.

12- Klemi PJ, Pylkkanen L, Kiilholma P, Kurvinen K, Joensuu H.p53 Protein Detected Immunohistochemistry as a Prognostic Factor in Patients with Epithelial Ovarian Carcinoma. Cancer 1995;76(7):1201-1208.

13- Kupryjanczyk J, Bell DA, Yandell DW et al. p53 Expression in Ovarian Borderline Tumors and Stage I Carcinomas. Anatomic Pathol 1994;102(5):671-676.

14- Bevilacqua G,Sobel ME, Liotta LA,Steeg PS. Association of Low nm23 RNA Levels in Human Primary İnfiltrating Ductal Breast Carcinomas With Lymph Node Involvement and Other Histopathological Indicators of High Metastatic Potential. Cancer Res 1989;49:5185-5190.

15- Royds JA, Stephenson TJ, Rees RC. et al. nm23 Protein Expression in Ductal Insitu and Invasive Human Breast Carcinoma. J Natl Cancer Inst 1993;85:727-731.

16- Mandai M, Konishi I, Koshiyama M.et al. Expression of Metastasis-Related nm23 H1 and nm23-H2 Genes in Ovarian Carcinomas: Correlation with Clinicopathology, EGFR, c-erb-2 and c-erb-3 Genes and Sex Steroid Receptor Expression. Cancer Res 1994;54:1825-1830.

17- Alaiya AA., Franzen B, Fujioka K. et al. Phenotypic Analysis of Ovarian Carcinoma: Polypeptide Expression in Benign, Borderline and Malignant Tumors. Int J Cancer 1997;73:678-683.

Kadın Doğum Dergisi
2003;2(2) : 146-149

POSTMENAPOZAL KADINLARDA FARKLI HORMON REPLASMAN TEDAVİLERİNİN MAMOGRAFİK YOĞUNLUK ÜZERİNE ETKİLERİ

The Effects of Different Postmenapausal Hormone Replacement Therapies on Mammographic Density

Dr. Meltem Tekelioğlu , Dr. Alparslan Baksu , Dr. Can Çalışkan,
Dr. Medine Toprak, Dr. Sibel Özsoy, Dr. Nimet Göker
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ÖZET

Amaç: Postmenapozal kadınlarda, farklı hormon replasman tedavilerinin mamografik yoğunluk üzerine etkilerini araştırmak.
Materyal ve Metod: Farklı hormon replasman tedavisi alan 84 postmenapozal kadının mamografileri değerlendirildi. 22 olgu 2 mg 17β E_2 (17β estradiol) (grup I), 21 olgu 2 mg 17β E_2 ve birlikte devamlı 1 mg NETA (noretisteron asetat) (grup II) ve 18 olgu 1mg 17βE_2 ve birlikte devamlı 0.5 mg NETA (grup III) ile tedavi edilirken, 23 olguya 2.5 mg tibolon (grup IV) verildi. Hastaların tedaviye başlamadan önce ve 1 yıl sonra mamografileri alındı ve Wolfe sınıflamasına göre değerlendirildi.
Bulgular: Grup I de 4 olguda (% 18), grup II de 8 olguda (% 38), grup III de 4 olguda (% 22) ve grup IV de 1 olguda (% 4) mamografik yoğunluk artışı saptandı.
Sonuçlar: Farklı hormon replasman tedavileri mamografik yoğunluğu farklı derecelerde etkilemektedir.Tibolon mamografik yoğunluğu anlamlı düzeyde etkilememektedir. 17β E_2 + NETA kombinasyonunun kesintisiz kullanımında, düşük dozlu rejimin mamografik yoğunluğa etkisi daha az bulunmuştur.
Anahtar kelimeler: Hormon replasman tedavisi, Mamografik yoğunluk

ABSTRACT

Objective: to determine the effects of different postmenapausal hormon replacement therapies (HRT) on mammographic density.
Method: Eighty four postmenapausal women were included the study, retrospectively. Twenty two of the cases who had surgical menapause were using 2 mg estradiol (E2) hemihdrat (17β E2). 21 of the other 62 women were using 2mg 17β E2 combined 1mg noretisteron asetate (NETA), 18 of the cases were administered 1 mg 17â E2 combined 0.5 mg NETA, continously and 13 of the cases were using 2.5 mg tibolone. Mammographic screening was performed inisialy before the therapy and 12 months after. All the mammograms were classified according to the Wolfe classification.
Result: After 12 months HRT, mammogrphic density increased in 4 women (%18) in group I, 8 women (%38) in group II, 4 women (%22) in group III, and 1 woman (%4) in group IV.
Conclusion: Different hormon replacement therapies effects mammographic density in different degrees. Tibolone have not increased mammographic density significantly. It was concluded that low dose regiment effected mamographic density less on the usage of 17β E2+NETA continously.
Keywords: Hormone replacement therapy, Mammographic density

GİRİŞ

HRT (hormon replasman tedavisi), postmenapozal klimakterik yakınmaların giderilmesi ve osteoporoz riskinin azaltılması amacıyla kullanılır. Bu tedavinin istenilen etkileri yanında, postmenapozal yaş grubunda zaten artmış olan meme kanseri riskini daha da arttırıp arttırmadığı açıklık kazanmamıştır (1,2).

HRT alan kadınlarda mamografi ile izleme, meme kanserinin erken teşhisinde kullanılan basit ve değerli bir yöntemdir. Ancak bu kadınların bir kısmında, tedavi almayanlardan farklı olarak mamografik yoğunluğun arttığı bilinmektedir (3,4). Mamografik yoğunluk artışının, radyolojik değerlendirmeyi güçleştirmesi dışında, habaset öncüsü olarak da anlam taşıyabileceği bildirilmiştir (5,6).

Bu çalışmanın amacı, postmenapozal kadınlarda bazı güncel hormon replasman tedavilerinin mamografik yoğunluk üzerine etkilerini belirlemektir.

MATERYAL VE METOD

Haziran 1998 ile Haziran 2003 tarihleri arasında, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi I. Kadın Hastalıları ve Doğum Kliniği, Menapoz Polikliniği'nde kayıtlı hasta olarak takip ve tedavi edilen postmenapozal kadınlar arasından randomize olarak çalışma kriterlerini sağlayan 84 tanesi seçildi.

Tedavinin başlangıcında, serum FSH düzeyinin >40 UI/ml ve E_2 düzeyinin <25 pg /ml olması, en az 12 aylık amenore, daha önce HRT ya da oral kontrasepsiyon uygulamamış olmak, herhangi bir selim meme hastalığının bulunmaması ve tedaviyi doğru ve kesintisiz uygulamak çalışmaya kabul kriterleri olarak belirlenmiştir.

Çalışmaya alınanlar, insan üzerindeki tıbbi denemeler hakkındaki 1975 Helsinki Deklarasyonu gereği bilgilendirilmiş ve imzaları alınmış olan hastalardır.

Hastalardan cerrahi menapozda olan (TAH-BSO) 22 tanesine (Grup I); sadece oral 2mg/gün 17β estradiol (estradiolhemihidrat) ile tedavi verildi. Doğal yolla menapoza girmiş olan diğer 62 hastadan, 21 tanesine (Grup II); oral 2mg/gün 17β estradiol (E_2)+1mg/gün noretisteron asetat (NETA) ile birlikte-devamlı, 18 tanesine (GrupIII); oral 1mg/gün17β E_2+0.5mg/gün NETA ile birlikte-devamlı ve 23 tanesine ise (Grup IV); oral 2.5 mg/gün tibolon ile tedavi verildi.

Tüm hastaların başlangıçta ve tedaviden bir yıl sonraki mamografileri değerlendirildi. Mamografiler iki boyutlu (mediolateral oblik ve kraniokaudal) ve bilateral olarak alınmıştır. Başlangıç ve kontrol filmleri hastaların tedavileri konusunda bilgilendirilmemiş bir uzman radyolog tarafından yorumlandı.

Mamografiler Gilardoni Sylvia ST3 cihazı ile elde edildi. Mamografik yoğunluk değerlendirmesi Wolfe'ye göre 4 kategoride yapıldı: (1) N_1, meme esas olarak yağlı doku görünümündedir. (2) P_1, belirgin duktal patern meme dokusunun en fazla dörtte birini kapsamaktadır. (3) P_2, belirgin duktal patern meme dokusunun dörtte birinden daha geniş bir alanı kapsamaktadır. (4) DY, aşırı derecede yoğun, duktal ya da duktal olmayan patern yaygın olarak meme dokusunu kapsamaktadır.

Daha sonra, mamografik yoğunluk artışının derecesi sübjektif olarak aşağıdaki gibi değerlendirildi: (1) Hafif; %10-25 arasında belirgin olmayan artıştır. (2) Orta; %25-50 arasında belirgin artıştır. (3) Ağır; >%50 olan çok belirgin artıştır.

Bu bilgilerin istatistiksel analizi, Kruskal One-Way ANOVA ve Dunn Testi kullanılarak yapılmıştır. $P<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışma gruplarında, tedavinin başlangıcındaki demografik özellikler Tablo I de gösterilmiştir. Ortalama yaş, menapoz süresi, parite ve vücut kitle indeksine (BMI) bakıldığında, gruplar arasında istatistik olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$).

Tablo I: Çalışma gruplarının demografik özellikleri (ortalama SD).

	Sadece E_2	Yüksek dozlu E_2+NETA	Düşük dozlu E_2+NETA	Tibolon
Ortalama Yaş	54.2±3.2	56±3.3	54.1±3.3	56.2±2.1
Menapoz süresi (ay)	74.3±30.2	76.2±34.3	78.2±42.2	82.4±43.4
Parite	2.04±0.75	1.80±0.90	2.06±0.87	2.15±1.01
BMI(kg/m2)	23.07±1.22	23.32±1.28	24.75±0.75	23.90±0.90

Seksen dört hastada, başlangıçtaki ve 12 aylık tedavi sonrası kontrol mamografileri değerlendirildi. Tablo II de çeşitli hormon replasman tedavileri ile ortaya çıkan mamografik yoğunluk değişiklikleri gösterilmiştir.

Tablo II: Wolfe Sınıflamasına göre mamografik yoğunluk paternlerinin çalışma gruplarına göre dağılımı.

	Sadece E_2		Yüksek dozlu E_2+NETA		Düşük dozlu E_2+NETA		Tibolon	
	başlangıç	kontrol	başlangıç	kontrol	başlangıç	kontrol	başlangıç	kontrol
N_1	2	1	8	4	3	2	5	4
P_1	14	12	8	7	11	8	5	7
P_2	6	9	5	8	4	8	8	7
DY	-	-	-	2	-	-	5	5

Tablo III : Değişik derecelerdeki mamografik yoğunluk artışlarının çalışma gruplarına göre dağılımı.

	Sadece E_2	Yüksek dozlu E_2+NETA	Düşük dozlu E_2+NETA	Tibolon	Tüm Hastalar
Artış yok	18(%82)	13(%62)	14(%77.7)	22(%96)	67(%79.8)
Hafif artış	2 (%9)	3 (%14.2)	2 (%11.1)	1 (%4)	8 (%9.5)
Orta artış	2 (%9)	3 (%14.2)	1 (%5.6)	-	6 (%7.1)
Ağır artış	-	2 (%9.6)	1 (%5.6)	-	3 (%3.5)

Hormon replasman tedavisinin tipi, başlangıçtaki değerlendirmeye göre birinci yılın sonunda mamografik yoğunluğu etkilemektedir (Resim I). Grup I de 4 hastada (%18), Grup II de 8 hastada (%38), Grup III de 4 hastada (%22) ve Grup IV te 1 hastada (%4) yoğunluk artışı saptanmıştır. Grup II deki mamografik yoğunluk artışı diğer üç gruptan fazla görünmekle birlikte, istatistiksel olarak önemli farklılık sadece Grup II ile Grup IV arasında saptanmıştır (p=0.03). Grup II ile Grup III arasındaki fark (p=1) ve Grup I ile Grup IV arasındaki fark (p=0.09) anlamlı değildir. Ayrıca, Grup IV te bir olguda mamografik yoğunlukta azalma saptanmıştır.

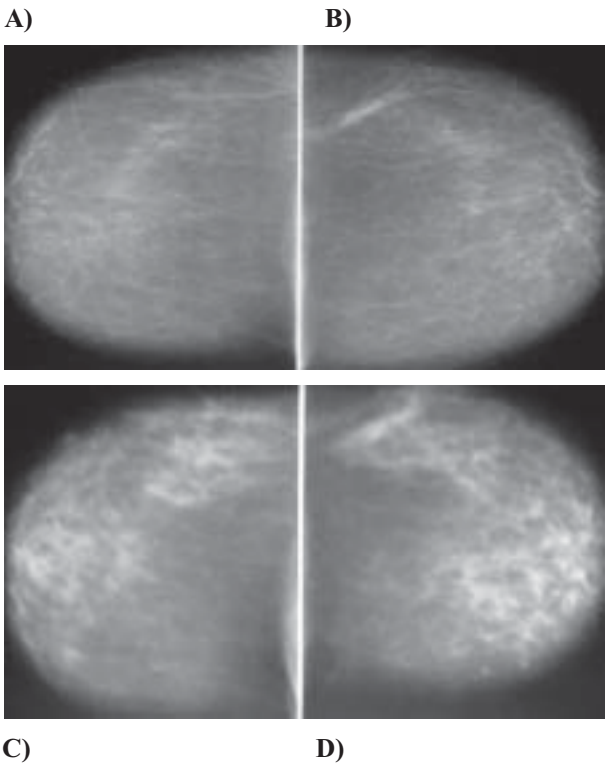
Birinci yılın sonunda, hastaların % 20.1 inde mamografik yoğunluk artışı saptandı. Bunların %9.5 inde yoğunluk artışının derecesi hafif, %7.1 inde orta ve %3.5 inde ağır olarak değerlendirildi. Ağır yoğunluk artışı sadece birlikte-devamlı estrojen+progestin kullananlarda görüldü (Tablo III).

Mamografik yoğunluk tüm olgularda bilateral ve aynı derecede idi.Birinci yılın sonunda sadece iki hastada yeni kistik oluşumlar meydana geldi. Bunlardan biri Grup I de, diğeri ise Grup II de yer almaktaydı. Hiç meme kanseri saptanmadı.

TARTIŞMA

Mamografik yoğunluk, kadınlarda 50 yaşından sonra giderek azalmaktadır. Bu azalma postmenapozal HRT kullanan kadınların çoğunda görülmez. Genellikle HRT ile başlangıçtaki yoğunluğun korunduğu görülür. Hastaların küçük bir kısmında hormon replasman tedavisine rağmen mamografik yoğunluk azalmaktadır. Yüzde ondan daha az olguda ise mamografik yoğunluğun HRT ye bağlı olarak arttığı bildirilmiştir (7).

2mg 17β E_2+1mg NETA ile birlikte-devamlı tedavide, birinci yılın sonunda mamografik yoğunluk artışı en fazladır (%38). Bu değer literatürle uyumlu olup, daha önceki bir çok çalışmada, başta E_2+NETA olmak üzere bilinen tüm birlikte-devamlı tedavilerde meme yoğunluğunun diğer rejimlere göre daha fazla arttığı bildirilmiştir (8,9,10). 1mg 17β E_2+0.5mg NETA ile birlikte-devamlı tedavide bu artış %22 dir. Aynı tipteki estrojen ve progesteronun, aynı sürede ve biçimde uygulanmasında, düşük dozlu rejimin (Grup III), istatistiksel önemi olmamakla birlikte, diğerinin yaklaşık yarısı oranında yoğunluk artışına neden olduğu saptanmıştır. Ayrıca, mamografik yoğunluğun artış sıklığı, düşük dozlu rejim grubu (Grup III) ve Tibolon grubu (Grup IV) arasında anlamlı fark göstermemektedir. Bu sonucun hem estrojen, hem de progestin dozunun azaltılması ile ilgili olduğu düşünülmüştür.



Resim I : 50 yaşında, 2mg/gün 17β E_2+1mg/gün NETA ile birlikte-devamlı tedavi verilen postmenapozal bir kadının başlangıçtaki ile karşılaştırıldığında, kontrol mamografisindeki yoğunluk artışı görülmektedir. **(A)** ve **(B)** sırasıyla,başlangıçtaki sağ ve sol kraniokaudal (N_0), **(C)** ve **(D)** sırasıyla, kontroldeki sağ ve sol kraniokaudal (P_2) mamografiler.

Daha önce yapılmış olan çalışmalardan estrojenin memede epitelyal proliferasyonu arttırdığı bilinmektedir (11). Bununla birlikte, hayvan deneylerinde birlikte-devamlı estrojen ve progestinin, sadece estrojenden daha fazla proliferasyona neden olduğu gösterilmiştir (12). Son yıllarda yapılmış olan bazı çalışmalar özellikle progestine dikkat çekmektedir. Progestinin tip, doz, süre ve estrojenik koşullara bağlı olarak epitelyal proliferasyonu esas olarak etkileyen faktör olduğu bildirilmiştir (13).

Mamografik yoğunluk artışı histolojik olarak; ödem, vazodilatasyon, fibrozis ve epitel proliferasyonu olarak açıklanmaktadır (14). Farklı derecelerdeki mamografik yoğunluk artışının, az ya da çok hücresel proliferasyon artışını yansıttığı genel olarak kabul edilmekle birlikte, aynı zamanda neoplastik dönüşüm riskindeki artışı da işaret edip etmediği bilinmemektedir (6,15). Bu yönü ile mamografik yoğunluk artışının önemi netlik kazanmamıştır. Diğer yandan artmış meme yoğunluğunun mamografik sensitiviteyi azalttığı açık olup, bu durum meme kanserinin erken tanısı için dezavantaj oluşturmaktadır.

Tibolon, zayıf estrojen, progesteron ve androjen etkileri olan sentetik bir steroiddir. İnsan meme kanseri hücreleri üzerine inhibitör etkisi olduğu in vitro olarak gösterilmiştir. Bu etki insan meme kanseri hücrelerinde estrojen yapımını inhibe eden enzimler üzerinden olmaktadır. Ayrıca çoklu hormonal etkinliğin de rolü olabileceği bildirilmiştir (16). Bugüne kadar yapılmış olan çalışmalardaki ortak sonuç tibolonun mamografik yoğunluğu çok az etkilediği yönündedir (17,18). Bizim çalışmamızda, tibolonla tedavi edilen 23 hastanın sadece bir tanesinde hafif derecede mamografik yoğunluk artışı (%4) saptanmıştır. Ayrıca bir hastada ise yoğunluk azalması görülmüştür.

Sonuç olarak, farklı hormon replasman tedavileri mamografik yoğunluğu farklı derecede etkilemektedir. Tibolon ise, parenkimal yoğunluğu anlamlı düzeyde etkilemiyor gibi görünmektedir. Bu nedenle, başta meme kanseri için yüksek risk taşıyanlar olmak üzere, birçok kadın için güvenli bir seçimdir. Buna karşın estrojen ve progestinin birlikte-devamlı kullanımında, düşük dozlu E_2 + NETA rejimi, doğal yolla menapoza girmiş kadınlar için yüksek dozlu rejime göre daha güvenli bir alternatif olarak düşünülebilir.

KAYNAKLAR

1-Beral V, Bull D, Doll R, Key T, Peto R. Breast cancer and hormone replacement therapy: colloborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Lancet 1997;350:1047-59.

2-Ettinger B, Genant HK, Cann CE. Long term estrogen replacement therapy prevents bone loss and fractures. Ann Intern Med 1985;102:319-24.

3-Nystrom L, Rutqvist LE, Wall S, Lindgren A. Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomized trials. Lanset 1993;341:973-8.

4-Van Gils CH, Otten JDM, Verbeek ALM, Hendriks JHCL. Effect of mammographic breast density on breast cancer screening perfofmance: a study in Nijmegen, the Netherlands. J Epidemiol Community Health 1998;52:267-71.

5-Leung W, Goldberg F, Zee B, Sterns E. Mammographic density in women on postmenapausal hormone replacement therapy. Surgery 1997;122:669-73.

6-Litherland JC, Stallard S, Hole D, Cordiner C. The effect of hormone replacement therapy on the sensitivity of screening mammograms. Clin Radiol 1999;54:285-8.

7-Sterns EE, Zee B. Mammographic density changes in perimenapausal and postmenapausal women: is effect of hormone replacement therapy predictable? Breast Cancer Res Treat 2000;59:125-32.

8-Şendağ F, Özşener S, Öztekin K, Bilgin O. Kesintisiz kombine hormon replasman tedavi rejimleri ve mamografik dansite değişiklikleri. T Klin J Gynecol Obst 2003;13:199-204.

9-Colacurci N, Fornaro F, De Franciscis P, Palermo M. Effects of different types of hormone replacement therapy on mammographic density. Maturitas 2001;40:159-64.

10-Lundström E, Christow A, Kersemaekers W, Svane G. Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on mammographic breast density. Am J Obstet Gynecol 2002;186:717-22.

11-Santen RJ, Yue W, Naftolin F, Mor G. The potential of aromatase inhibitors in breast cancer prevention. Endocr Relat Cancer 1999;6:235-43.

12-Cline JM, Söderqvist G, Von Schoultz B, Skoog L. Effects of hormone replacement therapy on the mammary gland of surgically menapausal cynomolgus macaques. Am J Obstet Gynecol 1996;174:93-100.

13-Miller WR,Langdon SP. Steroid hormones and cancer. II.Lessons from experimental systems. Eur J Surg Oncol 1997;23:163-83.

14-Söderqvist G, Isaksson E, Von Schoultz B, Carlström K, Tani E. Proliferation of breast epitelial cells in healthy women during the menstrual cycle. Am J Obstet Gynecol 1997;176:123-8.

15-Pike, MC, Spicer DV, Dahmoush L, Press MF. Estrogens, progestogens, normal breast cell proliferation, and breast cancer risk. Epidemiol Rev 1993;168:1473-80.

16-Chetrite G, Kloosterboer HJ, Pasqualini JR. Effect of tibolone (Org OD14) and its metabolites on estrone sulphatase activity in MCF-7 and T-47D mammary cancer cells. Anticancer Res 1997;17:135-40.

17-Erel CT, Elter K, Akman C, Ersavaştı G. Mammographic changes in women receiving tibolone therapy. Fertil Steril 1998;69:870-5.

18-Şendağ F, Terek MC, Özşener S, Öztekin K. Mammographic densitiy changes in women using tibolone therapy. Int J Gynaecol Obstet 2001;74:63-4.

Kadın Doğum Dergisi
2003;2(2) : 150-152

JİNEKOLOJİK KANSERLİ HASTANIN MENOPOZUNA YAKLAŞIM

Management of Menopause in Patients with Gynecological Cancer

Dr.Yüksel Onaran, Dr.Gülay Kurtay

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları Doğum ABD

ÖZET

Jinekolojik kanserli hastalar, tedaviyi takiben genellikle östrojen eksikliğine maruz kalır. Tedavi prosedürleri veya doğal menopoz sonucunda ortaya çıkan bu durum, çeşitli semptomların ortaya çıkmasına neden olur. Endometrium kanserli hastalarda Hormon Replasman Tedavisi (HRT) kullanımını araştıran çalışmaların hepsinde hasta sayılarının az olması, hasta seçiminde taraflı olunması ve prospektif çalışmaların olmamasına rağmen HRT'yi destekleyen bulgular elde edilmiştir. Literatürde, HRT kullanan over kanserli hastalarda, hastalığın ağırlaştığını bildiren herhangi bir rapor yoktur. Erken evre over kanserinde fertilite koruyucu cerrahi uygulanan hastalarda gelişen gebeliklerin (yüksek östrojen ve progesteron serum düzeyleri) sağkalım üzerine etkisi olmadığı belirtilmiştir. Germ hücreli tümörlerde de fertilite koruyucu cerrahi sonucunda gelişen gebeliklerin sağkalım üzerine etkisi olmamaktadır. Serviks sküamöz kanseri sonrası HRT verilebilirken, adenokarsinomlarda kullanılmamalıdır.
Anahtar kelimeler: Jinekolojik kanserler, Menopoz, Hormon replasman tedavisi

ABSTRACT

Patients with gynecological cancer are prone to menopausal symptoms due to estrogen deficiency. After treatment of endometrium cancer, Hormone Replacement Therapy (HRT) can be given. There is no study showing any deterioration of patients with ovarian cancer treatment on HRT usage. Survival did no changed on those patients with early stage and undergoing fertility sparing surgery and becoming pregnant (high levels of both estrogen and progesteron). In cervical cancer, HRT can be used if it is squamocarcinoma, but not adenocarcinoma.
Key words: Gynecological cancers, Menopause, Hormone replacement therapy

GİRİŞ

Jinekolojik kanserli hastalar, tedaviyi takiben genellikle östrojen eksikliğine maruz kalır. Tedavi prosedürleri veya doğal menopoz sonucunda ortaya çıkan bu durum, çeşitli semptomların ortaya çıkmasına neden olur. Genel populasyonda olduğu gibi, kanser tedavisi alan hastalarda da ateroskleroz, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık ve osteoporoz gelişim riski vardır. Sıcak basması, terleme, uykusuzluk, depresyon, yorgunluk ve ürogenital atrofi menopoza giren kadınlarda sıklıkla karşılaşılan semptomlardır. HRT, kardiyovasküler ve osteoporoza bağlı hastalıkları azaltmakla birlikte bahsedilen bu semptomları da ortadan kaldırarak, hastaların hayat kalitesini arttırır.

ENDOMETRİUM KANSERİ

Kadın genital organ kanserleri içinde; endometriumun adenokanseri, yaşam süresinin ve menopoz yaşının ileri yaşlara doğru kaymasıyla birlikte en sık görülen kanserdir. Genel kanser sıralamasında meme, barsak ve akciğer kanserini takip ederek 4.sırada yer alır(1). Vakaların çoğu endometrum ve myometriuma sınırlı olan Evre1 'de görülür. Ortalama görülme yaşı 60 yaş civarıdır. Hastaların ancak %5'i 40 yaş altında tanı alır. Obez, hipertansif, diabetli, düşük pariteli postmenopozal kadınlarda daha sık görülür.

Östrojenin endometriumu stimüle ederek endometrium kanserine yol açtığı bilinmektedir(2). Menopoz yaşı ilerledikçe östrojen stimülasyon süresi uzamaktadır. Anovülatuar siklus, östrojen salgılayan tümörler, eksojen estrojen tedavisi gibi karşılanmamış östrojen etkisi endometrium kanser riskini artırır. Östrojenlerin proliferatif etkilerine karşılık, progesteron hem östrojen hem progesteron reseptörlerinin sentezini inhibe ederek endometrial kanser gelişme riskini azaltır. 1995 yılında yayınlanan 30 çalışmanın incelendiği meta-analizde, östrojen kullanımıyla birlikte endometrium kanser gelişme riski arttığı belirtilmiştir(3). Karşılanmamış östrojen kullananlarda, kullanmayanlara göre rölatif risk 2.3 tür (%95 CI 2,1-2,5). Östrojen kullanım süresi uzadıkça risk artar. Bir yıldan az süre ile kullananlarda rölatif risk 1.4 (%95 CI 1,0-1,8) iken 10 yıldan uzun süreli kullanımlarda rölatif risk 9.5 e (%95 CI 7,4-12,3) kadar yükselir. Kanada grubunun yaptığı çalışmada östrojen ve progesteronun birlikte kullanımının endometrium kanser riskini artırdığı (OR: 1,49 %95 CI 0,93 -2,4) bildirilmiştir(4). Kombine tedavi ile endometrium kanserinde artış olsada, sadece östrojen kullanımıyla karşılaştırıldığında (OR 4,2 %95 CI 2,21-7,71) bu artış çok daha düşüktür.

Östrojenprogestin tedavisi kullanırken endometrium karsinomu gelişen hastalar erken evreye, düşük grade 'e ve daha iyi prognoza sahiptirler. Progestinler, endometriumda epitelyal DNA sentezini azaltır, östrojenin neden olduğu proliferasyonu, sekretuar endometriuma çevirir ve endometrial hiperplaziyi engeller.

Bu yüzden endometrial hiperplazi ve karsinoma gelişimini engellemek için östrojen replasman tedavisini progestinler eklenmelidir(4-6).Bu gün için histerektomi yapılmamış hastalarda standart tedavi östrojen ve progestinin birlikte kullanılmasıdır.

Endometriumun adenokanseri "östrojen bağımlı tümör olarak " kabul edilir. Standart tedavisi total abdominal histerektomi, bilateral salfingooferektomi ve cerrahi evrelemedir. Bugün için ooferektomize edilmiş endometrium kanserli kadınların HRT kullanımı ile ilgili çok çalışma yoktur. 1993 'te Lauritzen, evre 1 ve 2 endometrium kanser olgularında HRT nin "outcome"üzerine olumsuz etkisi olmadığı belirtti. Endometrium kanserli olguların çoğunluğu evre 1ve2'dir ve uzun dönem sağkalımları %80'in üzerindedir. Eğer evre 1 veya 2 endometrium kanserli hasta cerrahi sonrasında menopoza girerse, kardiyovasküler hastalık veya osteoporoza bağlı kırık riski 3 kat artar(7). HRT, artmış olan riski anlamlı olarak düşürür. Endometrium kanserli hastalarda HRT kullanımını araştıran çalışmaların hepsinde hasta sayılarının az olması, hasta seçiminde taraflı olunması ve prospektif çalışmaların olmamasına rağmen HRT'yi destekleyen bulgular elde edilmiştir(8).

OVER KANSERİ

Over kanseri, ABD'de beşinci sıklıkla rastlanılan tümördür. Over kanseri için belirtilen risk faktörleri ileri yaş, ailesel over kanser hikayesi, brca1 ve brca2 gen mutasyon varlığı ve infertilitedir. Oral kontraseptif kullanımının ve gebeliğin ise koruyucu etkisi vardır. Diet, pudra kullanımı ve östrojen replasman tedavisi gibi çevresel risk faktörleri over kanseri ile daha az ilişkilidir. ERT ile over kanseri ilişkisi, bir çok çalişmada ele alınmış, fakat çalışmalar sonucunda kesin fikir birliği oluşamamıştır. Bazı araştırmacılar, HRT kullanımı ile artmış insidans bulurken bazıları değişmeyen, bazıları da azalan insidans rapor etmiştir(9). 2000 yılında, Coughlin ve arkadaşları, 15 vaka-kontrol çalışmasının meta analizinde over kanseri ile HRT arasında artmış risk (RR=1.1) bulamamıştır (%95CI 0.9-1.3)(10).

Over kanseri tanısından sonra HRT kullanımı ile ilgili veriler yetersizdir. Rapor edilen tek çalışma, Eeles ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif analizdir. 50 yaşından küçük over kanserli hastalarda ERT 'nin sağkalım üzerine etkisi olmadığı belirtilmiştir. Çalışma 373 hastayı kapsamaktadır. Histerektomi ve bilateral salfingoooferektomiyi takiben 78 hastaya ortalama 4 ay sonra ERT verilmiş ve sonuçlar HRT almayan 295 hastanın sonuçları ile karşılaştırılmıştır. Prognostik faktörlerde (evre, grade, histolojik tip, relaps zamanı) düzeltmeler yapıldıktan sonra HRT kullananlarda ölüm relatif riski 0.73(%95 CI 0.44-1.20) bulunmuştur. Relaps relatif riski ise 0.90(%95 CI 0.52-1.54) olarak rapor edilmiştir. Sadece östrojen alan 32 hasta ve östrojen ve progestagen alan 38 hastanın klinik sonuçlarında anlamlı farklılık izlenmemiştir(11).

Literatürde, HRT kullanan over kanserli hastalarda, hastalığın ağırlaştığını bildiren herhangi bir rapor yoktur. Erken evre over kanserinde fertilite koruyucu cerrahi uygulanan hastalarda gelişen gebeliklerin (yüksek östrojen ve progesteron serum düzeyleri) sağkalım üzerine etkisi olmadığı belirtilmiştir(12). Germ hücreli tümörlerde de fertilite koruyucu cerrahi sonucunda gelişen gebeliklerin sağkalım üzerine etkisi olmamaktadır(13).

SERVİKS KANSERİ

Östrojen ve progesteron reseptörlerinin servikste bulunması, servikal epitelin ekzojen hormonlara duyarlı olduğunu gösterir. Literatürde kısıtlı sayıda HRT ile serviks kanser riski arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma vardır.

2000 yılında yayınlanan Lacey ve ark. yaptığı incelemede,124 adenokanser, 139 skuamöz kanserli ve 307 sağlıklı (kontrol grubu) hasta çalışmaya dahil edildi. Servikal adenokanser HRT kullanımı ile ilişkili iken (OR:2.1, %95 Cl 0.95-4.6), skuamöz kanserin HRT ile ilişkisi yoktu (OR:0.85, %95 Cl 0.34-2.1). Sadece östrojen kullanımında, adenokanser riski daha yüksek bulundu (OR:2.0)(14). Wren, 1994 yılında yayınladığı derlemede de, skuamöz kanserin östrojene duyarlı olmadığını fakat adenokanserin östrojene artmış mitotik aktivite ile cevap verdiğini belirtmiştir(15). Bu veriler ışığında, bazı araştırmacılar skuamöz hücreli kanserlerde HRT'nin kullanılabileceği fakat adenokanserli olgularda kullanılmaması gerektiğini söylemişlerdir.

VULVA KANSERİ

Vulva kanseri, tüm jinekolojik kanserlerin %5ini oluşturur ve vakaların çoğu postmenopozaldır. Bu neoplazi, östrojen ve progesterona cevap vermez. Bunun nedeni skuamöz hücrelerin seks hormonlarıyla stümule olmamasıdır. HRT'nin "outcome" üzerine herhangi bir olumsuz etkisi yoktur(16).

VAJEN KANSERLERİ

Vajen kanserleri, tüm jinekolojik kanserlerin %1-2 sini oluşturur. Vajen epiteli östrojen ve progesteron reseptörü içerir ve vajen epiteli menstriüel siklus buyunca sex hormonlarına tepki verir fakat bu hormonların primer veya rekürren kanser ile ilişkisini açıklayacak klinik veya deneysel veri bulunmamaktadır. HRT kullanımı ile ilgili literatürde yapılmış bir çakışma olmamakla birikte vajen kanserlerinde HRT kullanılabileceği yönünde Wren görüş bildirmiştir(15).

UTERİN SARKOM

Uterin sarkomlar, son derece nadir görülen (%1den az) jinekolojik kanserler olduğu için, HRT kullanan hastalarda uterin sarkom gelişme insidansı ile ilgili bilgi literatürde kısıtlıdır. Bu yüzden HRT kullanımı ile artmış riski tespit etmek oldukça zordur. Hastanın hormonal durumu sarkomlarda sağ kalım ile ilişkilidir çünkü premenopozal kadınlar postmenopozal kadınlarla karşılaştırıldığında daha yüksek sağ kalım oranlarına sahiptir (10 yıllık sap kalım %50 vs %30).

Genital yol sarkomları nedeni ile tedavi edilen hastalarda östrojenik stimulasyonun hastanın sonucunu etkilediğine yönelik veriler sınırlıdır. Bir vaka taktiminde; düşük grade endometrial stromal sarkomda HRT kullanımını takiben rekürrens bildirilmiştir(16). Bu klinik tecrubeler, sarkomların yüksek östrojen ve progesteron reseptörü içerdiğini doğrular ve HRT'ye duyarlı olduğunu gösterir.

GESTASYONEL TROFOBLASTİK NEOPLAZİ

Daha önce gestasyonel trofoblastik neoplazi nedeni ile tedavi edilen hastalarda, HRT kullanımı ile ilgili yayımlanmış veri bulunmamaktadır. Gestasyonel trofoblastik neoplazi etyolojisinde östrojen ve progesteronun rol aldığına yönelik çalışma yoktur. Bu neoplazi nedeni ile tedavi gören hastalıkların overleri normal fonksiyonlarına devam etmekte ve normal hormon seviyelerini sağlamaktadır ve bu durum hiçbir zaman kötü prognoz ile ilişkili değildir. Gestasyonel trofoblastik neoplaziyi takiben gebelikler rapor edilmiştir ve bu hastalığın reaktivasyonuna neden olmamıştır. Yine bu hastalarda orak kontraseptifler kullanılabilir. Sonuç olarak gestasyonel trofoblastik neoplazi nedeni ile tedavi görmüş olan hastalar, güvenle HRT kullanabilir(16).

KAYNAKLAR

1- Elit L. Endometrial cancer. Prevention, detection, management, and follow-up. Can Fam Physician 2000;46(4):887-92.
2- Van Leeuwen FE, Rookus MA. The role of exogenous hormones in the epidemiology of breast, ovariani and endometrium cancer. Eur J Cancer Clin Oncol 1989;25:1961-72.
3- Grady AD, Gebretsadik T, Kerlikowske K, et al. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk.Obstet Gynecol1995;85(2):304-13.
4- Jain MG, Rohan TE, Howe GR. Hormone replacement theapy and endometrial cancer in Ontario, Canada. J Clin Epidemiol 2000;53(4):385-91.
5- Voigt L. Weiss N, Chu J, et al. Progestagen supplementation of exogenous estrogens and risk of endometrial cancer. Lancet 1991;338:274-7.
6- Brinton L, Hoover R. Estrogen replacement therapy an endometrial cancer risk. Obstet Gynecol 1993;81:265-71.
7- Lauritzen C. Hormone replacement threapy after endometrial cancer. The Prescriber's Guide to Hormone Replacement therapy. Parthenon Publishing, 1993;79-82.
8- Burger CW, Van Leewen FE, Scheele F, et al. Hormone replacement therapy in women treated for gynaecological malignancy. Maturitas 1999;32(2):69-76.
9- Gadducci A, Fanucchi A, Cosio S, et al. Hormone replacement therapy and gynecological cancer. Anticancer Res 1997;17(5)3793-8.
10-Coughlin SS, Giusozzi AG, Smith SJ, et al. A meta-analysis of estrogen replacement therapy and risk of epithelial ovarian cancer. J Clin Epid 2000;53:367-75.
11-Eeles RA, Tan S, Wiltshaw E, et al. Hormone replacement therapy and survival after surgery of ovarian cancer. BMJ 1991;302:259-62.
12-Colombo N, Chiari S, Maggioni A, et al. Controversial issues in the management of early ovarian epithelial cancer: conservative surgery and role of adjuvant therapy. Gynecol Oncol 1994;55:47-51.
13-Fishman DA, Schwartz PE. Current approaches to diagnoses and treatment of ovarian cancer germ cell malignancies. Curr Opin Obstet Gynecol 1994;6:98-104.
14-Lacey JV Jr, Brinton LA, Barnes WA, et al. Use of hormone replacement therapy and adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the uterine cervix. Gynecol Oncol 2000;77(1):149-54.
15-Wren BG. Hormone therapy following female genital tract cancer. Int J Gynecol Cancer 1994;4:217-24.
16-Pecorelli S, Fallo L. Hormone replacement therapy in gynecological cancer survivors. Crit Rev Oncol Hematol 1998;27(1):1-10.

Kadın Doğum Dergisi
2003;2(2) : 153-156

ARDAŞIK VE KESİNTİSİZ HORMON REPLASMAN TEDAVİSİNİN SERUM LİPİD PROFİLİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Evaluation of effects of cyclic and continous hormone replacement therapies on serum lipid profiles

Dr. Ferit Akkurt, Dr. Ahmet Varolan, Dr. Başak Baksu, Dr. İnci Davas, Dr. Atıf Akyol, Dr. Ali Yazgan

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ÖZET

Amaç: Peroral 0.625 mg/gün konjüge östrojen+medroksiprogesteron asetat ardaşık ve kesintisiz tedavi uygulamalarının serum lipid profili üzerine etkilerinin incelenmesi.

Materyal ve Metod: Polikliniğimize klimakterik şikayetlerle başvuran, en az bir yıldır adet görmeyen, serum folikül stimülan hormon düzeyi >40 mIU/ml ve östrojen düzeyi <20 pg/ml bulunan postmenopozal toplam 60 olgu çalışmaya alındı. Birinci gruba (n:32) kesintisiz, ikinci gruba (n:28) ardaşık tedavi uygulandı. Sıfır, altı ve 12.aylarda total kolesterol; trigliserid; yüksek, düşük ve çok düşük dansiteli lipoproteine bağlı kolesterol düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: Gruplar arasında yaş ortalaması ve menopoz süresi açısından fark yoktu ($p>0.05$). Her iki grupda, altıncı ve 12.aylar, sıfırıncı ayla karşılaştırıldığında, total ve düşük dansiteli lipoprotein düzeylerinde çok ileri derecede anlamlı düşüş ($p<0.001$), trigliserid ve yüksek dansiteli lipoprotein düzeylerinde ileri derecede anlamlı artış ($p<0.01$) saptanırken, çok düşük dansiteli lipoprotein miktarında anlamlı bir değişiklik olmamıştır ($p>0.05$). İki grup arasında, altıncı ve 12.aylarda total kolesterol; yüksek, düşük ve çok düşük dansiteli lipoprotein düzeyleri açısından fark yokken ($p>0.05$) trigliserid değerleri kesintisiz tedavi alan grupta anlamlı olarak yüksekti ($p<0.05$).

Sonuç: Oral hormon replasman tedavisinde 0.625 mg/gün konjüge östrojen+medroksiprogesteron asetat ardaşık ve kesintisiz tedavi uygulamalarının serum lipid düzeyleri üzerine benzer etki yaptığı, ancak trigliserid değerlerinin kesintisiz tedavi alan grupta anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Hormon replasman tedavisi, konjüge östrojen, medroksiprogesteron asetat, lipid

ABSTRACT

Objective: To determine effects of continous and cyclic hormone replacement therapy with conjugated estrogen+medroxyprogesterone acetate on plasma lipid profile.

Material and Metod: Sixty postmenopausal women with climacteric complaints, at least one year of amenorrhea, follicule stimulating hormone >40 mIU/ml and estrogen <20 pg/ml were recruited into study. First group (n:32) received continous and second group (n:28) received cyclic therapy. Total cholesterol; trigliserid; high, low and very low density lipoprotein levels were determined.

Results: There were no differences between the groups with regard to mean age and duration of menopause ($p>0.05$). When sixth and 12th months of therapy were compared to before treatment, for each group, there were significant decreases in total cholesterol and low density lipoprotein levels ($p<0.001$), significant increases in trigliserid and high density lipoprotein levels ($p<0.01$) and no changes in very low density lipoprotein levels($p>0.05$). When sixth and 12th months were compared, there were no differences in total cholesterol; high, low and very low density lipoprotein levels ($p>0.05$) and significant increase in trigliserid levels in the continous therapy group ($p<0.05$).

Conclusion: Cylic and continous therapy with conjugated estrogen+medroxyprogesterone acetate have similar effects on plasma lipid profile; however, continous treatment causes a significant increase in trigliserid levels.

Key words: Hormone replacement therapy, conjugated estrogen, medroxyprogesterone acetate, lipid

GİRİŞ

Menopoz, kadın hayatının en önemli evrelerinden biridir. Ortalama insan ömrünün artması ile birlikte menopozda geçirilen süre de artmaktadır. Doğal bir süreç olan menopozda ortaya çıkan çeşitli hormonal ve biyokimyasal değişiklikler yapısal bozukluklara neden olmaktadır.

Reprodüktif yıllar boyunca östrojen, arteriyal duvar üzerine direk, lipid ve lipoproteinler üzerine olumlu değişiklikler ile indirek olarak kardiyovasküler hastalıklardan koruma sağlarken, menopozal dönemde östrojen eksikliği sonucu koroner hastalık riskini arttıran düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve total kolesterol düzeylerinde belirgin artış, koroner kalp hastalığına karşı koruyucu olan yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeylerinde ise düşüş olmaktadır(1). Bu değişiklikler sonucunda da postmenopozal kadınlarda koroner arter hastalık riski artmaktadır.

Menopoz sürecinde gelişen bozukluklara karşı uygulanan hormon replasman tedavisi (HRT) farmakolojik bir girişimdir. Bu nedenle diğer ilaç tedavilerinde olduğu gibi zararların ve yararların dengelenmesi gerekir.

Çalışmamızda ardaşık ve sürekli HRT formunun serum lipid profili üzerine olumlu ve olumsuz etkilerini araştırmayı amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2.Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Menopoz Polikliniği'ne başvuran, doğal menopozda 77 olgu çalışmaya alındı. Klimakterik şikayetlerle başvuran, en az 1 yıldır adet görmeyen ve serum folikül stimülan hormon düzeyi>40 IU/L ile serum östrojen düzeyi<20 pg/ml bulunan kadınlar postmenopozal dönemde kabul edildi. Bu hastalardan 17 tanesi düzenli olarak tedavi almamaları ve kontrollere gelmemeleri nedeniyle 12.ayın sonunda çalışma dışı bırakıldı.

Olguların anamnez, fizik muayene, pelvik ultrasonografi, bazal mamografi, servikovajinal Pap smear, kemik dansitometresi ile hormonal ve biyokimyasal incelemeleri tamamlandıktan ve menopoz tanısı kesinleştirildikten sonra çalışmaya alınanlar iki gruba ayrıldı. Birinci gruptaki 32 olguya peroral 0.625 mg/gün konjüge östrojen (CE)+5 mg medroksiprogesteron asetat (MPA) kombine kesintisiz tedavi, 2.gruptaki 28 hastaya ise peroral 14 gün 0.625 mg/gün konjüge östrojeni takiben 14 gün 0.625 mg CE+5 mg MPA şeklinde ardaşık tedavi başlandı.

Çalışmaya alınan olguların anamnezlerinde yaş; doğum sayısı; laktasyon süresi; menarş yaşı; menopoz yaşı, süresi ve şekli (doğal/cerrahi); beslenme şekli; sigara ve alkol kullanımı; egzersiz alışkanlıkları; daha önce oral kontraseptif veya HRT kullanıp kullanmadıkları soruldu. Özgeçmişlerinde özellikle tromboflebit; meme, karaciğer, safra kesesi, kardiyovasküler sistem, tiroid hastalıkları; hipertansiyon ve psikiyatrik hastalıklar sorgulandı, daha önce geçirilen operasyonlar kaydedildi. Soygeçmişlerinde ise kanser öyküsü, sistemik hastalıklar ve prematür over yetmezliği soruldu.

Menopoz yakınmaları ya da belirtileri adı altında ateş basması, terleme, irritabilite, baş ağrısı, vajinal kuruluk, yorgunluk, depresyon, libido kaybı, uykusuzluk, adale ve eklem ağrıları sorgulanarak Kupperman indeksine göre değerlendirildi.

Serum lipid ve lipoprotein düzeyleri sıfır, altı. ve 12. aylarda, 10-12 saat açlıktan sonra ön kol veninden alınan altı-sekiz cc. antikoagülansız kan örneklerinde incelendi. Total kolesterol ve HDL-kolesterol (HDL-C), enzimatik hidrolizi takiben oksidasyon yöntemi ile, trigliserid düzeyleri ise kalorimetrik yöntemle ölçüldü. Total kolesterol, HDL-C ve trigliserid sonuçlarına göre Friedewald formülüyle LDL-C ve çok düşük dansiteli liporotein (VLDL)-C düzeyleri hesaplandı:

Friedewald formülü: LDL-C = Total kolesterol - (HDL-C + Trigliserid/5)

Verilerin istatistiki analizi epi-info 2000 programında ki-kare, Fisher ki-kare, student T testi, eşli T testi, Friedman analizi testleri kullanılarak yapılmıştır. Anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak alınmıştır.

BULGULAR

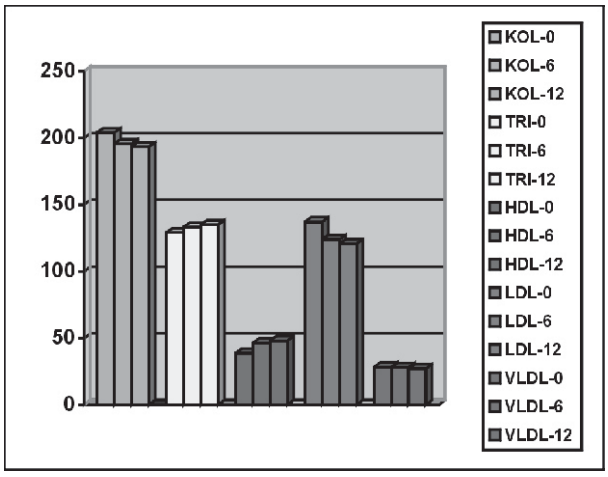
Olguların yaş gruplarına göre dağılımı tablo I'de gösterilmiştir. Kesintisiz tedavi alan hastaların yaş ve menopoz süresi ortalamaları sırasıyla 48.62±3.48 yaş ve 17.5±4.23 ay iken bu rakamlar ardaşık grup için 48.39±3.44 yaş ve 15.17±2.74 ay olarak bulundu. İki grup arasında bu parametreler yönünden anlamlı fark yoktu.(tablo I)

Tablo I: Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı

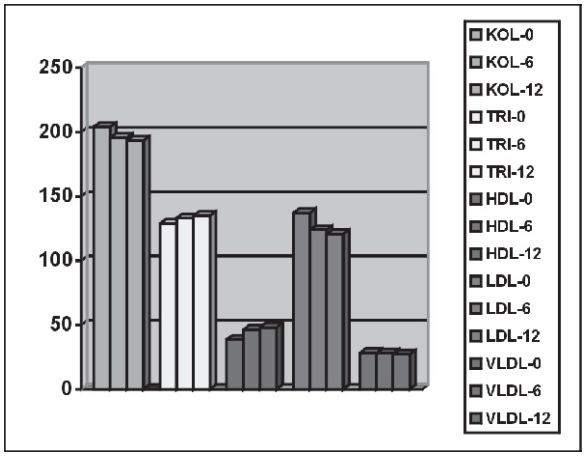
Yaş dağılımı	Kombine Kesintisiz CE+MPA*		Ardaşık CE+MPA*	
	n	%	n	%
<45 yaş	8	25.0	7	25.0
4altı -5sıfır yaş	15	46.9	13	46.4
51 -55 yaş	9	28.1	8	28.6
>5altı yaş	-		-	
Toplam	32	100	28	100

* Konjüge östrojen+medroksiprogesteron asetat

Kombine kesintisiz ve ardaşık tedavi alan olguların lipid profilinin sıfır, altı ve 12.aylara göre dağılımı sırasıyla grafik I ve II'de gösterilmiştir. Her iki grubun altı ve 12.ay kontrollerinde sıfırıncı aya göre total kolesterol ve LDL-C değerleri çok ileri derecede anlamlı olarak düşük ($p<0.001$), trigliserid ve HDL-C değerleri çok ileri derecede anlamlı olarak yüksek ($p<0.01$) bulunurken VLDL-C değerlerinde anlamlı değişiklik olmamıştır ($p>0.05$).



Grafik I: Kombine kesintisiz (CE+MPA) tedavi alan hastalarda lipid profilinin sıfır,altı ve 12. aylara göre dağılımı



Grafik II: Ardaşık (CE+MPA) tedavi alan olgularda lipid profilinin sıfır, altı ve 12. aylara göre dağılımı

Uygulanan tedavi protokollerine göre total kolesterol değerleri kombine kesintisiz ve ardaşık grupta sırasıyla sıfırıncı, altıncı ve 12.ayda şöyledir: 203.96±34.50 vs 207.0±33.13, 195.62±34.20 vs 196.82±32.14, 193.37±32.76 vs 190.53±32.36. Düşük dansiteli lipoprotein düzeyleri (mg/dl; ortalama±standard sapma) ise aynı sıralamayla şöyledir: 137.0±32.85 vs 138.71±33.21, 123.87±32.83 vs 122.17±33.05, 120.75±31.9 vs 118.39±34.96. Altıncı ve 12.aylarda total kolesterol ve LDL-C değerleri arasında gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Kombine kesintisiz ve ardaşık tedavi alan gruplardaki sıfırıncı, altıncı ve 12. aylardaki VLDL-C değerleri (mg/dl; ortalama ± standard sapma) sırasıyla şöyledir: 25.50±8.54 vs. 24.32±7.65, 25.15±4.70 vs 25.28±5.67, 22.76±5.53 vs 23.45±6.54. Yüksek dansiteli lipoprotein değerleri ise (mg/dl; ortalama±standard sapma) aynı sıralamayla şu şekilde bulundu: 32.63±6.75 vs 34.85±4.58, 45.96±6.14 vs 48.75±5.55, 48.68±7.45 vs 48.75 ±6.63. İki grup karşılaştırıldığında altıncı ve 12.aylarda HDL-C ve VLDL-C değerleri arasında fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Ancak trigliserid değerleri altı ve 12.aylarda kesintisiz tedavi alan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Trigliserid değerleri kombine kesintisiz ve ardaşık tedavi alan gruplarda sıfırıncı, altıncı ve 12.aylarda (mg/dl; ortalama±standard sapma) sırasıyla şöyledir: 131.23±12.75 vs 132.75±14.50, 135.75±14.58 vs 134.71±12.10, 135.61±14.40 vs 136.85±16.75.

TARTIŞMA

Menopoz, kardiyovasküler sistem açısından kesin bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir; çünkü östrojenin kardiyovasküler sistemdeki olumlu etkileri yapılan pek çok çalışma tarafından ispatlanmış ve bunun klinik delilleri olarak da şu maddeler ileri sürülmüştür:

-Reprodüktif dönemde kadın/erkek kardiyovasküler hastalık oranı kadınların lehinedir.

-Postmenopozal dönemde risk çok düşüktür.

-Genç yaşta cerrahi menopoz gerçekleşirse risk belirgin olarak yükselir.

-Gerek genç yaşta ooferektomi geçirenlere ve gerekse postmenopozal dönemdeki kadınlara östrojen replasman tedavisi uygulandığı taktirde risk belirgin olarak azalır(2).

Kardiyovasküler hastalık ile östrojen seviyesi arasındaki ilişki, menopozla başlayan lipid profili değişiklikleriyle desteklenmektedir(3). Menopoz sonrası total kolesterol, LDL-C ve trigliserid düzeyleri belirgin biçimde artarken, HDL-C seviyeleri düşmektedir(4). Tüm bu değişiklikler ateroskleroza neden olmaktadır(3,4).

Östrojen tedavisinin lipid profili üzerine etkisi konusunda en iyi çalışmaların başında PEPI (Postmenopozal Estrojen/Progesteron Interventions) gelmektedir. Randomize yapılmış bu çalışmanın sonuçları içinde HRT alan grupta LDL-C düzeylerinde azalma, HDL-C düzeylerinde artış görülmesine karşın, kontrol gruplarında LDL-C'de daha düşük seviyelerde bir azalmanın yanı sıra, HDL-C düzeylerinde de parelel bir azalma saptanmıştır(2). Koroner kalp hastalığı riskinde, HDL-C düzeylerinde 1 mg/dl artışın %3, LDL-C düzeylerinde 1 mg/dl azalmanın %2 azalma sağladığı düşünülecek olursa, PEPI çalışmasının sonuçlarına göre, HRT yaklaşık olarak %29 oranında koroner kalp hastalık riskini azaltmaktadır(2).

Östrojenin lipid metabolizmasındaki etkilerinin doza, veriliş yoluna, östrojen tipine ve progesteronun ilave edilip edilmemesine göre değiştiği ileri sürülmüştür(5). Oral kullanımın karaciğerden ilk geçiş etkisi nedeniyle lipid metabolizmasındaki etkilerinin daha fazla olduğu ve kardiyovasküler sistemde daha olumlu değişiklikler yaptığı bilinmektedir(6). Çalışmamızda oral HRT kullanımını inceledik. Oral östrojen replasman tedavisi, total ve LDL-C'nin plazma konsantrasyonunda azalmaya, HDL-C'nin ise artışana neden olur(7). Lipid profilindeki bu değişiklikler koroner arter hastalık riskini azaltırsa da, trigliseridlerin plazma konsantrasyonlarının artmasına neden olması koroner arter hastalığı için risk oluşturmaktadır(8).

Östrojen tedavisine progesteron eklenmesi, progesteronların hücre çoğalmasını, endometriyal hiperplazi ve karsinom insidansını azaltıcı antiöstrojenik etkilerinden dolayı tercih edilmektedir(9). Ancak progesteronların en bilinen ve araştırılan yan etkisi plazma lipidleri üzerinedir(10). Oral alınım kolaylığı ve androjenik etkisinin az olması nedeniyle Amerika'da en çok kullanılan progestin medroksi progesteron asetattır(11). Çalışmamızda ardaşık ve kombine devamlı CE+MPA protokollerinin lipid profili üzerindeki etkilerini inceledik.

Konjüge östrojen ile birlikte MPA'ın ardaşık ve kombine devamlı kullanımının lipid profili üzerine etkileri konusunda birçok araştırma yapılmıştır.

PEPI'nın 1995 yılında yaptığı bir çalışmada CE+MPA'nın ardaşık ve kombine devamlı kullanımının lipid profili üzerine etkileri araştırılmış ve her iki grupta da HDL-C ve trigliseridin arttığı, total kolesterol ve LDL-C'nin ise azaldığı görülmüştür(12).

Lucianna ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada ise CE+MPA'yı ardaşık olarak kullanan grupta HDL-C artmış, LDL-C azalmış, total kolesterol ve trigliserid de ise belirgin bir değişiklik gözlenmezken kombine devamlı kullanan grupta ise total kolesterol azalmış, diğer parametrelerde değişiklik olmamıştır(13). Clisham ve arkadaşlarının 1991 yılında yaptıkları çalışmada, CE+MPA'yı kombine devamlı kullanan grupta trigliseridde artış görülürken diğer parametrelerde değişiklik gözlenmemiş; ardaşık grupta ise total kolesterol ve LDL-C azalmış, diğer parametrelerde değişiklik olmamıştır(14). Prough ve arkadaşları ise kombine devamlı ve ardaşık gruplar arası lipid profilinde bir fark gözlenmemiştir(15). Yancey ve arkadaşları, HDL-C'ün her iki grupta arttığını, total kolesterol ve LDL-C'ün azaldığını, trigliseridde değişiklik olmadığını bildirmişlerdir(16). Yine Lobo ve arkadaşlarının 1994 yılında yaptığı benzer bir çalışmada her iki grupta da HDL-C ve trigliserid artmış, total kolesterol ve LDL-C azalmıştır(17). Kablo ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise her iki grupta HDL-C artmış, diğer parametelerde değişiklik gözlenmemiştir(18). Weinstein ve arkadaşları, kombine devamlı tedavi grubunda total kolesterol, LDL-C ve HDL-C'de değişiklik gözlememiş, trigliseridde artış saptamış; ardaşık tedavi grubunda ise total kolesterol ve LDL-C azalmış, trigliserid artmış, HDL-C'de değişiklik gözlenmemiştir(19).

Biz de kendi çalışmamızda CE+MPA'nın kombine devamlı ve ardaşık kullanımının lipid profili üzerine etkisini araştırdık ve her iki grupta da total kolesterol ve LDL-C'nin azaldığını, HDL-C ve trigliseridin arttığını, VLDL-C'de ise değişiklik olmadığını gördük. Sonuçlarımız PEPI ve Lobo'nun yaptığı çalışmalardaki sonuçlarla uyumlu bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1- Ertüngealp E, Seyisoğlu H. Klimakterium ve Menopoz. Kişnişçi HA (Ed), Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Güneş Kitabevi, Ankara 1996; 1319-51.

2- Seyisoğlu H. Postmenopozal Dönemde Kardiovasküler Sistem. Ertüngealp E, Seyisoğlu H. (Eds), Menopoz ve Osteoporoz. Ulusal Menopoz ve Osteoporoz Derneği, İstanbul 2000;96-104.

3- Jensen J, Nilas L, Christiansen C. Influence of menopause on serum lipids and lipoproteins. Maturitas 1990;12:321-31.

4- Gaspard VJ, Gottal JM, Van den Brule FA. Postmenopausal changes of lipid and glucose metabolism: review of their main aspects. Maturitas 1995;21:171-8.

5- Huppert LC. Hormonal replacement therapy: benefits, risks, doses. Med Clin North Am 1987;71:23-9.

6- Newnham HH. Estrogens and atherosclerotic vascular disease-lipid factors. Baillieres Clin Endocrinol Metab 1993;7:61-7.

7- Chetkowski RJ, Meldrum DR, Steingold KA et al. Biologic effects of transdermal estradiol. N Engl J Med 1986;314:1615-20.

8- Wallace RB, Hoover J, Barret-Conner E et al. Altered plasma lipid and lipoprotein levels associated with oral contraceptive and estrogen use. Lancet 1979;2:111-5.

9- Schwartz J, Freeman K, Frishman W. Clinical pharmacology of estrogens: Cardiovascular actions and cardioprotective benefits of replacement therapy in postmenopausal women. J Clin Pharmacol 1995;35:314-29.

10-Martin KA, Freeman MW. Postmenopausal hormone-replacement therapy. New Engl Med 1993;328:1115-7.

11-Kaplan B. Desogestrol, norgestimate and gestodene: the newer progestins. Ann Pharmacother 1995;29:736-42.

12-Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: The Postmenopausal Estrogen/Progestin interventions (PEPI) Trial. JAMA 1995; 273:199-208.

13-Luciano AA, Turksoy RA, Carloo J, Hendrix JW. Clinical and metabolic responses of menopausal women to sequential versus continuous estrogen and progestin replacement therapy. Obstet Gynecol 1988;71:39-43.

14-Clisham PR, de Ziegler D, Lozano K, Judd HL. Comparison of continuous versus sequential estrogen and progestin therapy in postmenopausal woman. Obstet Gynecol 1991;77:241-6.

15-Prough SG, Aksel S, Wiebe RH, Shepherd J. Continuous estrogen/progestin therapy in menopause. Am J Obstet Gynecol 1987;157:1449-53.

16-Yancey MK, Hannan CJ, Plymate SR, Stone IK, Friedl KE, Wright JR. Serum lipids and lipoproteins in continuous or cyclic medroxyprogesterone acetate treatment in postmenopausal women treated with conjugated estrogens. Fertil Steril 1990;54:778-82.

17-Lobo RA, Pickar JH, Wild RA, Walsh B, Hirvonen E. Metabolic impact of adding medroxyprogesterone acetate to conjugated estrogen therapy in postmenopausal women. Obstet Gynecol 1994;84:987-95.

18-Kablo WT, Gallegher JC, Nachtigall L, Goldgar D. Lipid changes after hormone replacement therapy for menopause. J Reprod Med 1990;35:512-18.

19-Weinstein L. Efficacy of a continous estrogen-progestin regimen in the menopausal patient. Obstet Gynecol 1987;69:929-32.

Kadın Doğum Dergisi
2003;2(2) : 157-159

HİPERREAKSİYO LUTEİNALİS: OLGU SUNUMU

Hyperreactio Luteinalis: a case report

Dr. Yüksel Arıkan, Dr. Bülent Berker, Dr. Mete Güngör, Dr. Cihat Ünlü

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.

ÖZET

Hiperreactıo luteinalis, çok nadir olarak, overyal thekal hücrelerin benign hiperplastik luteinizasyonu sonucu görülen ve gebelikte değişen derecelerde benıgn multikistik dev overler ile karakterize bir durumdur. Bugüne dek trofoblastik hastalıkla ilişkisi olmayan, yaklaşık 57 vaka bildirilmiştir; bunların çoğu ikiz veya üçüz gebelikler, %54'ü üçüncü trimesterde ve %16'sı puerperiumda tanı konulmuş vakalardır. Hiperreactio luteinalis ve overyal hiperstimulasyon sendromunun ayırıcı tanısının yapılması, gebeliğin takip ve tedavisinde çok önemlidir. Bu olgu takdiminde 23 yaşında, bilateral genişlemiş multikistik overleri ve 8 haftalık spontan intrauterin gebeliği olan bir olgu sunulacaktır.

Anahtar kelimeler: Hiperreaktio luteinalis, Overyal Hiperstimulasyon sendromu

ABSTRACT

Hyperreactio luteinalis is a condition seen by benign hyperplastic luteinization of ovarian thecal cells with benign giant multicystic ovaries in pregnancy. It is a very rare condition and until now only 57 cases were reported. They were mostly third trimester multifetal pregnancies. Hyperreactio luteinalis must be differential diagnosed from ovarian hiperstimulation syndrome. In this report, we present a case of 23 years of age with bilateral giant multicystic ovaries and 8 weeks of gestation.

Key words: Hyperreactio luteinalis, Ovarian Hyperstimulation syndrome

GİRİŞ

Hiperreactıo luteinalis, çok nadir olarak, overyal thekal hücrelerin benign hiperplastik luteinizasyonu sonucu görülen ve gebelikte değişen derecelerde benıgn multikistik dev overler ile karakterize bir durumdur (1,2).

2001 yılına dek, trofoblastik hastalıkla ilişkisi olmayan, yaklaşık 57 vaka bildirilmiştir; bunların çoğu ikiz veya üçüz gebelikler, %54'ü üçüncü trimesterde ve %16'sı puerperiumda tanı konulmuş vakalardır (3). Ancak, %16 vakanın ilk trimesterde tanısı konulmuştur. Genellikle insidental olarak sezaryen sırasında genişlemiş overler fark edilir (%37) (2). Çoğu kez ovulasyon indüksiyonunun iatrojenik bir komplikasyonu olan ve genellikle daha şiddetli semptomlar gösteren overyal hiperstimulasyon sendromunu taklit eder (1,4).

Overyal hiperstimulasyon sendromu, hayatı tehdit edebilecek ciddi bir durumdur ve tipik olarak ilk trimesterde multikistik bilateral over genişlemesi ve intravaskuler sıvının, akut olarak, üçüncü aralığa sızmasıyla karakterizedir. Prezentasyonu, çok daha hızlı gelişmesi haricinde, hiperreactio luteinalis ile aynıdır (4,5). Ancak, hiperreactio luteinalis ve overyal hiperstimulasyon sendromunun ayırıcı tanısının yapılması, gebeliğin takip ve tedavisinde çok önemlidir. Literatürde belirtilen, hiperreactio luteinalis olgularının çoğu, bu yüzden, cerrahi müdaheleye maruz kalmışlardır (6). Literatürde, opere edilmeden takiple izlenen, bildiğimiz tek vaka, Foulk RA ve arkadaşlarının 1997'de yayınladıkları hastadır (7).

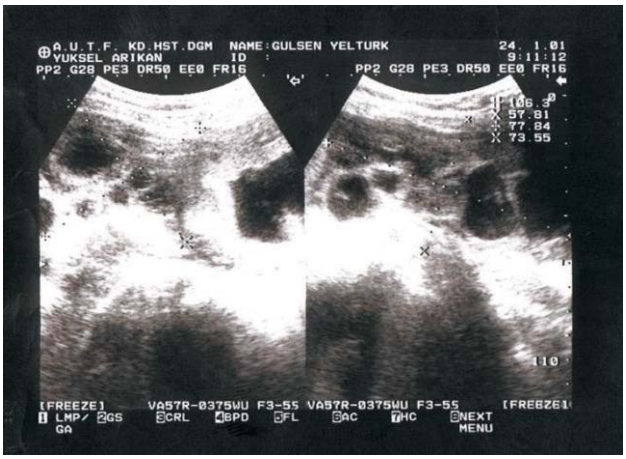
Burada 23 yaşında, bilateral genişlemiş multikistik overleri ve 8 haftalık spontan intrauterin gebeliği olan bir olgu sunulacaktır.

OLGU SUNUMU

23 yasında, gravida 2, parite0, 1999 yılında bir adet 11 haftalık intrauterin ex öyküsü olan hastamız, hastanemizin gebelik polikliniğine, 8 haftalık gebeliği nedeniyle normal gebelik muayenesi için başvurdu. Anamnezinde, 1999 yılı Temmuz ayında akut karın nedeniyle, torsiyone over ön tanısıyla opere edildiği ve sağ overyal kistektomi ve sol overyal wedge biopsisi yapıldığı öğrenildi. İki yıllık evli olan hastamızın, adetleri düzenli idi ve bu gebeliği istediği, korunmadığı bir siklusta gerçekleşmişti. Polikistik over öyküsü ve virilizm bulguları yoktu. Hiçbir hormonal tedavi almamıştı.

Yapılan transabdominal ultrasonografisinde; intrauterin gestasyonel kese içinde, embriyonal kutup ve fetal kalp atımı yaklaşık 8 hafta ile uyumlu gebelik izlendi. Overleri, bilateral olarak mutilobuler, düzgün kenar ve hipoekojenitede ve multikistik görünümde idi. Sağ over 11x10 cm ve sol over 14x8 cm idi. Asit izlenmedi (Şekil. 1).

Olgumuzun laboratuar bulguları; beta-hCG seviyesi; 256,000 IU/L (üst sınır 100,000 IU/L) ve estrojen seviyesi 3500 mg/L idi. Tam kanı, elektrolitleri, tiroid fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri ve böbrek fonksiyon testleri normaldi, hemokonsantrasyonu yoktu. CA-125 düzeyi 47.1 U/mL olarak bulundu.



Şekil 1:
Sağ ve sol over USG görüntüsü

TARTIŞMA

Hiperreactio luteinalis hemen her zaman bilateraldir ve bu da etiyolojide humoral faktörlerin olduğu anlamına gelir. Hiperreactio luteinalisin nedeni, human chorionic gonodotropine egzajere bir foliküler cevaptır. Olgularda beta-hCG ya normal sınırdan çok yükselmiştir ya da normal seviyede ancak hCG sensitivitesi artmıştır (1,8). Bizim vakamızda da, hCG 256,000 IU gibi çok yüksek düzeyde bulunmuştur (normal <100.000 IU). Muhtemel mediatörler olarak, vaskuler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), sitokinler, prostoglandinler, estrogen, histamin, prolaktin ve plazma renin aktivitesi üzerinde durulmuştur (9).

Obstetrisyenlerden çoğu, sezaryen seksiyolarda, overlerin üzerinde luteinize hücre implantları görmeye alışkındırlar. Hiperreactio luteinalis, overlerin bilinen luteinizasyonunun egzajere olmuş iki durumundan biridir, diğeri tek taraflı görülen gebeliğin benign luteomasıdır (1). Hipereactio luteinalis, gestasyonel trofoblastik hastalıklı kadınların yaklaşık yarısında görülür ve geniş plasentaya eşlik eden belli bazı obstetrik problemlerle görülme sıklığı artar. Literatürde görülen 57 vakanın ancak yarısı normal gebelikte görülmüştür (3). Ancak rutin gebelik kontrolünde abdominal ultrasonografide, ilk trimesterde multikistik overlerin görüldüğü hiçbir vaka rapor edilmemiştir.

Önemli olan sorular şunlardır: USG teşhis için yeterli midir? Over kanseri ile ayırıcı tanı ne kadar yeterlidir? Hiperreactio luteinaliste, kist kümeleri çok az stroma ile biraraya geldiklerinden, neoplazi gibi görünürler. Zaten yükselmiş olan CA125 seviyesi, olgunun neoplazik olabileceği yolunda kafa karıştırıcıdır. Bilindiği gibi, CA125 seviyesi, kadınlarda peritonu irite eden herhangi bir durumda yükselebilir. Bunlar; endometriozis, enfeksiyonlar, overin nonmüsinöz epitelyal tümörleridir. CA125, embriyonel gelişimde, amniyon ve çölemik epitelle ilgilidir ve gebelikte artabilir. Ayrıca, çok daha fazla oranda, ovulasyon indüksiyonunda ve overyal hiperstımulasyonda yükselir (10). Bizim hastamızda da, CA-125 düzeyi 47.1 U/mL olarak bulunmuştur.

Literatürde, vaka takdimi olarak sunulan hastaların beşinde hipotiroidi, birinde bozulmuş karaciğer fonksiyon testleri ve birinde kronik böbrek yetmezliği görülmüştür (11,12). Tiroid hormonlarının over fizyolojisindeki önemi, nükleer reseptör olan tiroid reseptör alfa ve betanın granüloza hücrelerinde, artmış tiroid stimüle edici hormonun ovarial hiperstimulasyon sendromu gelişmesini desteklemesidir. Bu hastalarda, artmış estrodiolün 16 alfa hidroksilasyonu sonucu artmış estriol görülür (8). Burada sunulan olgumuzun laboratuar bulguları; başlangıç beta-hCG seviyesi; 256,000 IU/L (üst sınır 100,000 IU/L) ve estrojen seviyesi 3500 mg/L idi. Tam kanı, elektrolitleri, tiroid fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri ve böbrek fonksiyon testleri normaldi. Hemokonsantrasyonu yoktu.

Hiperreactio luteinalis ve overyal hiperstimulasyon sendromunun ayırıcı tanısının yapılmasının önemi, teşhis ve tedavi açısından ortadır. Klinik ve patolojik açıdan, her ikisi de birbirine çok benzer. Yine de, overyal hiperstimulasyon, iatrojenik olduğu için beklenen ve teşhisin erken konduğu bir durumdur. Oysa, hiperreactio luteinalis risk altında olmayan hastalarda görülür ve akla gelmedikçe teşhiste zorluk yaratır. Bu da cerrahi girişim ihtimalini arttırmaktadır 6,13). Hiperreactio luteinaliste, overlere ait semptomlardan baska, maternal virilizasyon (%14-25) ve asit (%4) görülebilmektedir (1). Konservatıf tedavi yaklaşımını ilk önerenlerden Kainz C ve arkadaşları, 1994'de 26 haftalık bir gebede, overyal malıgnensi düşünerek laparotomi uygulamışlar ve frozen sonucu hipereactio luteinalis gelmiştir (14). Benzer şekilde, 1996'da cerrahi müdahale gerçekleştirdikleri bir olgularını bildiren Ali Ayhan ve arkadaşları da, bu durumun erken farkedilmesinin ve cerrahi müdaheleye gerek kalmadan konservatif takibinin önemini vurgulamışlardır (5).

Obstetrisyenlerin bu tanıyı hep akıllarında tutmaları gerekmektedir. Çünkü bu hastalarda, torsiyon veya hemoraji nedeniyle akut karın gelişebilmektedir veya sezaryen sırasında insidental olarak farkedilebilirler. Maalesef, hastaların hemen hepsi, teşhis ve tedavi amacıyla, laparatomik olarak açılmakta ve yine teşhisteki şüphe nedeniyle ooferektomi yapılmaktadır. Oysa, hiperreactio luteinalisin tedavisinde, bizim de tercih ettiğimiz konservatif takip önerilmektedir. Hastamızın gebeliği halen herhangi bir komplikasyon gelişmeden devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1- Lambers DS, Rosenn B . Hyperreactio luteinalis complicating a normal singleton pregnancy. Am J Perinatol 1996 Nov; 13(8):491-4.

2- Quereda F, Acien P, Hernandez A. Hyperreactio luteinalis: intraoperative finding during a cesarean section in a twin pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1996 May;66(1):71-3.

3- Check JH, Choe JK, Nazari A. Hyperreactio luteinalis despite the absence of a corpus luteum and suppressed serum follicle stimulating concentrations in a triplet pregnancy. Hum Reprod 2000 May;15(5):1043-5.

4- Todros T; Carmazzi CM; Bontempo S; Gaglioti P; Donvito V; Massobrio M. Spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome and deep vein thrombosis in pregnancy: case report. Hum Reprod 1999 Sep; 14(9): 2245-8.

5- Ayhan A, Tuncer ZS, Aksu AT. Ovarian hyperstimulation syndrome associated with spontaneous pregnancy. Hum Reprod 1996 Aug; 11(8): 1600-1.

6- Wadja KJ, Lucas JG, Marsh WL. Hyperreactio luteinalis. Arch Pathol Lab Med 1989; 113:921-5.

7- Foulk RA, Martin MC, Jerkins GL, Laros RK. Hyperreactio luteinalis differentiated from severe ovarian hyperstimulation syndrome in a spontaneously conceived pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1997; 176 (6):1300-4.

8- Schnorr JA Jr, Miller H, Davis JR, Hatch K, Seeds J. Hyperreactio luteinalis associated with pregnancy: a case report and review of the literature. Am J Perinatol 1996 Feb;13(2):95-7.

9- Nappi RG, Di Naro E, D'Aries AP, Nappi L. Natural pregnancy in hypothyroid woman complicated by spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome. Am J Obstet Gynecol 1998; 178 (3):610-1.

10-Yapar EG, Vural T, Ekici E, Kuscu E, Gokmen O. Hyperreactio luteinalis masquerading as an ovarian neoplasm in a triplet pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1996 Apr;65(2):177-80.

11-Cardoso CG; Graca LM; Dias T; Clode N; Soares L. Spontaneous ovarian hyperstimulation and primary hypothyroidism with a naturally conceived pregnancy. Obstet Gynecol 1999 May; 93(5 Pt 2): 809-11.

12-al-Ramahi M, Leader A. Hyperreactio luteinalis associated with chronic renal failure. Hum Reprod 1999 Feb; 14(2): 416-8.

13-Ghossain MA, Buy JN, Ruiz A, Jacob D, Sciot C, Hugol D, Vadrot D. Hyperreactio luteinalis in a normal pregnancy: sonographic and MRI findings. J Magn Reson Imaging 1998 Nov-Dec; 8(6): 1203-6.

14-Kainz C, Joura E. Hyperreactio luteinalis in pregnancy. Geburtshilfe Frauenheilkd 1994 Jan; 54(1): 59-61.

Ankara Numune
Eğitim ve Araştırma Hastanesi

I. Ulusal Jinekoloji ve Obstetrikte Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi

7-8 Mayıs 2004

Otel Ador Altınel Tandoğan,ANKARA

KONGRE PROGRAMI

TEMEL BİLGİLER

Kadın Doğum Hekimi İçin Temel Viroloji

Kadın Doğum Hekimi İçin Temel Bakteriyoloji

Kadın Doğum Hekimi İçin Temel İmmünoloji

Kadın Doğum Hekimi İçin Aşılar ve Immün globulinlerle ilgili Temel Bilgiler

ANTİBİYOTİKLER

Yeni antibiyotikler ve Jinekoloji ve Obstetrikteki Kullanımları

Jinekoloji ve Obstetrikte Profilaktik Antibiyotik Kullanımı

Hastane Enfeksiyonları ve önlemler

Antibiyotiklere direnç

VAJİNİTLER

Trichomonas ve Candida Vajinitleri

Bakteriyel Vajinozis

Atrofik vajinit ve restorasyon tedavisi

PELVİK ENFEKSİYONLAR

Pelvik abseler

Peritonit ve tedavisi

Sepsis ve septik şok

Pelvik Tüberküloz

SIK GÖRÜLEN ENFEKSİYONLAR

Hepatitler

Üriner Enfeksiyonlar

Gebelikte Parazitik Enfeksiyonlar

PERİNATAL ENFEKSİYONLAR I

Toksoplazmozis

CMV

Herpes

Rubella

Parvovirus

PERİNATAL ENFEKSİYONLAR II

Korioamnionit

Postpartum Endometrit

İntrauterin Enfeksiyonların Fetal Etkileri

Yara ve derin doku enfeksiyonları

CİNSEL TEMASLA BULAŞAN HASTALIKLAR

AIDS

Human Papilloma Virus

GENİTAL ENFEKSİYONLAR

Genital Enfeksiyonların İnfertiliteyle ilişkisi

Chlamydia Enfeksiyonları

Kongreye katılım yada daha fazla bilgi için Lütfen aşağıdaki adreslerden bize ulaşınız.

e-mail: info@kadindogumdergisi.com faks: 0312-4350357