



kadın doğum

THE TURKISH JOURNAL OF OBSTETRICS and
GYNECOLOGY

dergisi

CİLT : 2
VOLUME:2

SAYI : 3
NUMBER:3

YIL: 2004
YEAR:2004

EDİTÖR

Doç.Dr.Ferit SARAÇOĞLU
editor@kadindogumdergisi.com

EDİTÖRLER KURULU

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

ISSN: 1304-1002

PERİNATOLOJİ VE ENDOKRİNOLOJİ DERNEĞİNİN YAYIN ORGANIDIR

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

Yayın Peryodu : Yılda 4 sayı olarak yayınlanır.
Bir yıllık abone ücreti 2004 yılı için 50.000.000 TL (35 US \$) dir.
Bir sayı 16.500.000 TL dir (10 US \$).
Abonman Şartları : Abone olmak için abone ücreti
Garanti Bankası Kızılay Şubesi ,TL. Hesap No: 6688495 - 682043
USD Hesap No: 9095704 - 682043
hesabına yatırıp havale makbuzu yada fotokopisini fakslayınız
yada posta ile gönderiniz.

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

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

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

İÇİNDEKİLER

Disfonksiyonel Uterin Kanamalar : Güncel Tedavi Yaklaşımları.....	171
Dr. Uzey Yıldırım, Dr. Ferit Saraçoğlu	
Hiperemzis Gravidarumda Helikobakter Pylori Seropositivitesi ve Klinik Tabloya Etkisi	177
Dr. Cihan Öztöçü, Dr. Cemal Atalay, Dr. Sema Doğunç, Dr. Ferit Saraçoğlu	
Birinci Trimester Gebelerde Gestasyonel Kefe Hacmi, Embriyonik Kalp Atım Sayısı ve Yolk Kesesi En Uzun Çapının Gebelik Prognozundaki Rolü	181
Dr. A.Akın Sivaslıoğlu, Dr. Serdar Dilbaz, Dr. Berna Dilbaz, Dr. İsmail Dölen, Dr. Özlem Özdeğirmenci, Dr. Ali Haberal	
Gastasyonel Diabetes Mellitus; Herkesi Tarayalım mı?.....	184
Dr. Merih Bayram, Dr. Canan Soyer, Dr. Güler Özer, Dr. F.Ceylan Sevinç	
Overlerin Dondurularak Saklanması.....	187
Dr. Kemal Tekin, Dr. Ferit Saraçoğlu	
Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanısında, Elli Gram ve Yetmişbeş Gram Oral Glukoz Tolerans Testlerinin Etkinliğinin Karşılaştırılması	192
Dr. Ö. Moraloğlu, Dr. P. Möröy, Dr. E. Tonguç, Dr. B. Özdal, Dr. M. Uğur, Dr. L. Mollamahmutoğlu	
Prenatal Ultrasonografik İnceleme Esnasında Saptanan Fetal Aksiller Kistik Higruma : Olgu Sunumu.....	199
Dr. Songül Köse, Dr. Mehmet Yılmaz, Dr. Veysel Fenkçi, Dr. Serhan Cevrioğlu, Dr. Mevlit Kormaz, Dr. Ömer Dogru	
İkinci ve Üçüncü Trimester Amniotik Sıvı Prostat-Spesifik Antijen Düzeylerinin Karşılaştırılması ve Prostat-Spesifik Antijen Düzeyleri ile Fetal Cinsiyet Arasındaki İlişki	202
Dr. Oluş Api, Dr. Yasemin Karageyim Karşıdağ, Dr. Birol Cengiz, Dr. Orhan Ünal, Dr. Cem Turan	
Ca 125 Yüksekliği ile Seyreden Meigs’ Sendromu: Vaka Takdimi ve Literatürün Gözden Geçirilmesi.....	205
Dr. F. Atalay, Dr. N. Songür, Dr. S. Demir	
8 Nolu Ana-Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Merkezine Gelen Kadınlarda Doğumlar Arası Geçen Süre ve Bu Süreyi Etkileyen Faktörler.....	207
Dr. Taner Turan, Dr. Nafiye Karakaş Yılmaz, Dr. Gülelendam Temürtürkan	
Servikojinal Sitolojide Önemli Belirlenemeyen Atipik Skuamöz Hücreler Saptanan Olgularda Human Papillomavirüs prevalansı.....	213
Dr. Ayçağ Yorgancı, Dr. Sezer Kulaçoğlu, Dr. Selda Seçkin, Dr. Sabahat Aksaray, Dr. Ferit Saraçoğlu	
Abdominal ve Vajinal Yolla Yapılan Histerektomilerin Komplikasyon ve Hastanede Kalış Süreleri Yönünden Araştırılması	216
Dr. İbrahim Ferhat Ürünsak, Dr. Yılmaz Atay, Dr. A. Barış Güzel, Dr. İsmet Köker, Dr. Oktay Kadayıfçı	
Submüköz Myomların Belirlenmesinde Transvajinal Ultrasonografi, Salin İnfüzyon Sonografi ve Diagnostik Histeroskopik Bulguların Karşılaştırılması	221
Dr. Tarık Demirdağ, Dr. Hakan Turan, Dr. Mehmet Gökçü, Dr. Hakan Yaz, Dr. Özden Akyüz, Dr. İsmail Dölen	
Oral Kontraseptiflerin Kemik Mineral Dansitesi Üzerine Etkilerinin İncelenmesi	228
Dr. Başak Baksu, Dr. İnci Davas, Dr. Tevfik Yoldemir, Dr. Atıf Akyol, Dr. Ahmet Varolan, Dr. Ali Yazgan	
Hormon Replasman Tedavisinde Monitorizasyon.....	232
Dr. Şerife Esra Çetinkaya, Dr. Gülay Kurtay, Dr. Candan İltemir Duvar	
Agresif Seyreden Bir Ovaryan Yassı Epitel Hücreli Karsinom Vakası	240
Dr. F. Atalay, Dr. I. Pak, Dr. H. Dervişoğlu, Dr. A. Bacinoğlu	

HAKEM HEYETİ LİSTESİ

Prof. Dr. Cemalettin Akgüres
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 Balci
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 Gelışen

Doç. Dr. Remzi Gökdeniz
Klk. Şefi Nimet Göker
Doç. Dr. Nermin Göğüş
Yrd. Doç. Dr. Hüseyin Gökemli
Prof. Dr. Bülent Gülekli
Prof. Dr. Talip Gül
Prof. Dr. Haldun Güner
Yrd. Doç. Dr. Sadettin Güngör
Doç. Dr. Berkan Gürakan
Prof. Dr. Timur Gürkan
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.Tezar 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. Özey Oral
Doç. Dr. Engin Oral
Doç. Dr. Havva Oral
Prof. Dr. Esat Orhon
Prof. Dr. Fatma Tuncay Özgünen

Prof. Dr. Erdinç Özkinay
Prof. Dr. Zafer Öner
Doç. Dr. Aydın Özsaran
Doç. Dr. Semih Özeren
Prof. Dr. Kemal Öztekin
Uz. Dr. Cihan Öztöçü
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. Uzey 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 takdimleri yayın için kabul edilir.

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

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

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

4- Bütün yazılarda aşağıdaki sıra gözetilmelidir.

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

Kaynak numaraları metin içerisinde geçiş sırasına göre verilmeli , kaynak numarası parantez içerisinde gösterilmelidir. Aslı görülmeden diğer bir kaynak aracılığıyla bilgi edinilen makaleler mümkünse kaynaklar arasına alınmamalı , zorunlu hallerde ise bilgi alınan ara kaynak parantez içinde belirlenmelidir. Kaynakta alfabetik sıralama yapılmaz. Alınan materyalin 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 :

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

Kitaplardan alınan bölümler için

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

Çok yazarlı kitaplardan alınan bölüm için;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Özet Örneği

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

Örnek

Özet:

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

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

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

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

Anahtar Kelimeler: Asemptomatik bakteriüri, postpartum endometrit.

Abstract :

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

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

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

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

Key Words : Asymptomatic bacteriuria , Postpartum endometritis.

YAZIŞMA ADRESİ

KADIN DOĞUM DERGİSİ

Mithatpaşa Caddesi No 49/8 , Yenışehir Ankara 06420

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

e-mail: editor @kadindogumdergisi.com

Lütfen yazılarınızla birlikte aşağıdaki formu da doldurup yollayınız.

KADIN DOĞUM DERGİSİ

Tarih :

Kayıt No :

Makale Başlığı :

Sayın Editör

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

1-Bilimsel ve etik sorumluluğunun tarafımız ait olduğunu,

2- Daha önce yurt içinde ve yurt dışında Türkçe veya yabancı bir dilde yayınlanmadığını ,

3- Başka bir yayın organına yayınlanmak üzere gönderilmediğini,

4- Tüm yayın haklarının Kadın Doğum Dergisine ait olduğunu,

5- Diğer yazarlara ulaşılamaması halinde, tüm yazarların çalışmadan haberdar olduklarını ve diğer yazarların sorumluluklarını , yazışma yazarı olarak, üzerine aldığımı kabul ve beyan ederim.

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

.....
İmza

Yazışma Yazarı :

Adresi :

Tel:

Faks:

e-mail:

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 Tedavisinin 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 ınısa 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 grubunsa % 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 planlanmıştı HRT kolunun sadece % 40.5 u kör dür. Geri kalanların doktorları hastalarının HRT aldığını bilmektedir. Plasebo grubunsa 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 Enfarktüsü 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 plaseboda istatistiksel olarak daha fazladır. Yine önceden sorumlu 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 güvenilir 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 estrogen 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 Çalışma 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 estrogenin 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 estrogenin meme Ca ya yol açmadığını ama büyümesini hızlandığını 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 plaseboda % 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 uygun araştırma sonuçlarına göre yapılması gerekmektedir.

Doç.Dr.Ferit Saraçoğlu
Editor@kadindogumdergisi.com

GÜNDEMDEKİ KONU

DİSFONKSİYONEL UTERİN KANAMALAR: GÜNCEL TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Dysfunctional Uterine Bleeding: Current Treatment

Dr.Uzay Yıldırım, Dr.Ferit Saraçoğlu

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

Disfonksiyonel Uterin Kanamalar: Güncel Tedavi Yaklaşımları

Kadın sağlığını olumsuz yönde etkileyen en önemli sorunlardan biri, anormal uterin kanamadır (AUK). Anormal uterin kanamalar, kanama paterni açısından;

1. Siklik (menoraji)
2. Non-siklik (metroraji, intermenstrüel kanama) olabilir.

Tümör, gebelik, enfeksiyon, sistemik hastalıklar ve iatrojenik nedenler organik patolojileri bunlar ekarte edildikten sonra tanımlanan durumlar ise disfonksiyonel uterin kanamaları (DUK) oluşturmaktadır. (Tablo 1).

Tablo 1. Anormal Uterin Kanamaların Nedenleri

Organik	Disfonksiyonel (DUK)
Gebelik	Ovulatuvar
Neoplazi	Anovulatuvar
İnfeksiyon	
Sistemik hastalıklar	
İatrojenik	

Özellikle anemi ve buna bağlı sistemik yan etkilere yol açtığı düşünüldürse konunun önemi iyice belirginleşir. Bu bölümde DUK nedeni olarak sıklıkla ovulatuvar ve daha seyrek olarak anovulatuvar nedenlerle ortaya çıkan menorajiler ele alınacaktır.

Normalde menstrüel siklus, 2-6 gün sürer ve ortalama 60 ml. (20-80 ml.) kan kaybı olur (1). Ancak siklus esnasında 80 ml. ve daha fazla kan kaybedilmesi anemiye yol açmaktadır. Bilimsel çalışmalarda kaybın değerlendirilmesinde objektif metod olarak alkalın hematin metodu kullanılmaktadır (2). Günlük pratikte tanı koymada, anamnezde menorajinin tarifi veya laboratuvar incelemede aneminin varlığı klinisyene yardımcı olmaktadır. Ancak anamnez bazen yanıltıcı olmaktadır, Hallberg ve Nilsson (2), alkalın hematin metoduyla yaptıkları çalışmada, menorajik olduğunu ifade eden kadınların % 26'sının ömenoreik, ömenoreik olduğunu söyleyenlerin % 40'ının menorajik olduğunu saptamıştır. Kadınlarda reproduktif dönemde aneminin en önemli nedeni menorajidir ve menorajik kadınların % 67'sinin anemik olduğu bildirilmiştir (3,4).

Bugün için genel olarak menoraji prevalansı % 19 olarak ifade edilmektedir (5). İngiltere'de 30-49 yaşları arasındaki kadınların % 12'sinin bu yakınmayla hekime başvurduğu bildirilmiş ancak bazı yazarlar menoraji sıklığını % 15 olarak ifade etmiştir (6,7).

Menoraji, medikal, sosyal, psikolojik ve ekonomik komplikasyonları da beraberinde getiren önemli bir sağlık problemidir. Günümüzde menoraji tedavisinde çeşitli medikal ve cerrahi yöntemler kullanılmaktadır.

DİSFONKSİYONEL UTERİN KANAMADA MEDİKAL TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Medikal tedavide temel olarak hormonal ajanlar, non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ) ve anti-fibrinolitikler kullanılmaktadır (Tablo 2). Medikal tedavi, maliyet açısından değerlendirildiğinde, hiç de küçümsenmeyecek rakamlar karşımıza çıkmaktadır. İngiltere'de yaklaşık 345.000 menorajik hastaya yazılan 840.000 reçetenin maliyeti 7 milyon sterlin olarak bildirilmiştir (8).

Tablo 2. Disfonksiyonel Uterin Kanamada Medikal Tedavi

Hormonal ajanlar

Progestinler

Siklik progestinler

Kontinü progestinler (sistemik, lokal)

Östrojenler

Östrojen ve progestin kombinasyonları

Androjenler

Gonadotropin Releasing Hormon analogları (GnRHa)

Anti-progestasyonal ajanlar

Non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ)

Antifibrinolitikler

PROGESTİNLER

Siklik progestinler

İlk olarak 1960 yılında Bishop ve Almeida (9), menoraji tedavisinde oral noretisteron (NET) kullanımından bahsetmiştir ve o zamandan bu yana menoraji tedavisinde belki de en çok reçete edilen ilaç, oral progestajenler olmuştur. Menoraji tedavisinde en çok kullanılan progestajen NET ve medroksiprogesteron asetatıdır (MPA) Kullanım şekli, siklusun 15 yada 19-26. Günleri arasında 2-3X5 mg/gün yada 5-26. günleri arasında 5 mg/gün şeklindedir. Çok fazla miktarda reçete edilmeyi başaran bu ilaçlar gerçekten de bu övgüyü hak etmekte midir?

Literatür incelendiğinde, oral progestajenlerin plasebo karşılaştırmasının yapıldığı randomize kontrollü çalışma (RKÇ) yoktur.

Progestajenlerin diğer medikal tedavi ajanlarıyla karşılaştırıldığı 7 RKÇ vardır. Bu çalışmaların 6'sında toplam 252 hasta, siklusun 19-26. günlerinde 2-3X5 mg/gün NET ve karşılaştırma olarak danazol, traneksamik asit (TA) ve progesteron-RİA (P-RİA) ile kullanmıştır. Sonuçta, menstrüel kan kaybında sağlanan azalma, TA grubunda ortalama 111 ml/siklus, danazol grubunda 56 ml/siklus ve progesteron-RİA grubunda 51 ml/siklus daha fazladır ve sonuç olarak diğer medikal tedavi ajanları NET'den daha başarılı bulunmuştur (10). Bir diğer RKÇ'da Irvine ve ark. (11) 44 hastalık çalışmalarında siklusun 5-26. günlerinde 5 mg/gün NET kullanımı ile levonorgestrel-RİA'yı (LNG-RİA) karşılaştırmış, NET'in kanama miktarında azalma sağladığını ancak LNG-RİA grubunda azalmanın daha fazla olduğunu bildirmiştir.

Öte yandan uzun süreli oral progestajen kullanımının mizac değişiklikleri, kilo artışı, ödem, baş ağrısı, halsizlik, bulantı, depresyon, libido kaybı, adet düzensizlikleri, iaterojenik lipid profili değişiklikleri yaptığı bilinmektedir.

Bu yan etkileri ve tedavideki başarısının şüpheleri gözönüne alınacak olursa menorajide oral progestajen tedavisi uzun süreli bir seçenek olmaktan çok, yalnız anovulatuvar menorajilerde ancak kısa süre kullanmak şartıyla ve siklus boyunca önerilebilir.

Kontinü sistemik progestin

Progestinlerin kontinü sistemik (Depo-provera) kullanımı sonrası 1 yıl için % 80 amenore bildirilmekle beraber, hastaların % 50'sinde menstrüel düzensizlikler bildirilmiştir ve bu yüzden menorajide tedavisinde kullanımı önerilmemektedir (12).

Kontinü lokal progestin

Progestin kaplı RİA'lar, lokal endotelin reseptör değişikliği, nitrik oksit sentez değişikliği, endometrial fibrinolitik aktivitede azalma, prostaglandin sentez değişikliği ve bunlara bağlı olarak endometriumda atrofi yaparak etki gösterirler. Progestin kaplı RİA'lar yaklaşık 20 yıldır hem menorajide tedavisinde hem de kontraseptif olarak kullanılmaktadır, ancak menorajide tedavisinde RİA'larla plaseboyı karşılaştıran bir çalışma yoktur.

Progesteron-RİA ile siklik NET, danazol ve mefenamik asit kullanımının karşılaştırıldığı çalışmada P-RİA daha etkili bulunmuştur (13). Ancak günümüzde P-RİA kullanımı giderek azalmaktadır.

Son yıllarda özellikle LNG-RİA kullanımı yaygındır ve bunun NET ile 3 ay süreli karşılaştırılmasında, NET grubunda % 87, LNG-RİA grubunda % 94 daha az kanama saptanmıştır. Aradaki fark istatistiksel anlam ifade etmese de yönteme devam etmede hasta tercihi % 76 LNG-RİA, % 22 NET yönünde olmuştur (11). Levonorgestrel-RİA ile cerrahi bir yöntem olan histereskopik trans-servikal endometrial rezeksiyonun (TCRE) karşılaştırıldığı çalışmalarda Crosignani ve ark. (14), 70 hastanın 3 aylık takibinde, kanama miktarında

LNG-RİA grubunda % 79, TCRE grubunda % 89 azalma ve LNG-RİA grubunda % 65, TCRE grubunda % 71 amenore saptamıştır. Barrington ve Bowen (15), histerektomi planlanan 50 hastada LNG-RİA kullanımıyla yaptıkları çalışmada 41 hastanın operasyondan vazgeçtiğini bildirmiştir. Benzer bir çalışmada Lahteenmaki ve ark. (16), menorajide nedeniyle histerektomi planlanan 56 hastada LNG-RİA kullanımı sonrası operasyondan vazgeçme oranını % 64.3 olarak rapor etmiştir. Yukarıdaki açıklamalardan da anlaşılacağı gibi LNG-RİA menorajide birçok medikal ajandan daha etkili bulunmuştur ve etkinliği TCRE kadar olabilmektedir.

Levonorgestrel-RİA özellikle kontrasepsiyon isteyen yada fertilitite kaygısının olmadığı yaş grubuna daha rahat önerilebilecekmiş gibi görünse de, progestajenik yan etkilerinin varlığı görmezden gelinemeyecek durumdadır. Hasta bazında çok iyi bir değerlendirmenin yapılması gerekmektedir.

ÖSTROJENLER

Disfonksiyonel uterin kanamalarda yüksek dozda parenteral konjuge equine östrojen (CEE) kullanımı özellikle anovulatuvar menorajilerde başarılıdır ve yaygın olarak uygulanmaktadır. DeVore ve ark. (17) menorajide tedavisinde intravenöz (iv) CEE ile plasebo karşılaştırmalarında % 71'e % 38 gibi farklılık saptamışlardır.

ÖSTROJEN VE PROGESTİNLER

Bu grupta kombine oral kontraseptiflerin (KOK) kullanımı sözkonusudur. Farklı östrojen ve progestinlerin farklı dozlarda kombine edilmesi ile elde edilen KOK, menorajide tedavisinde fazlaca kullanılmaktadır. Kombine oral kontraseptifler, endometrial prostaglandinleri azaltır, uterin fibrinolizi azaltır, endometrial kalınlaşmayı azaltır ve ovulasyon inhibisyonu sağlar (12).

Yaygın kullanımına rağmen, literatürde plasebo kontrollü çalışma yoktur. Sadece 1 adet RKÇ'da Fraser ve Mc Carron (18) 45 menorajik kadınlarda 8 ay süreyle 2'şer aylık periyotlarda KOK, mefenamik asit, naproxen ve danazol'ü karşılaştırmış ve ilaçların benzer şekilde menorajiyi azalttığını rapor etmişlerdir.

Diğer medikal tedavi ajanlarına bir üstünlüğü olmamasına rağmen hasta toleransının iyi olması, kontraseptif etkinliğinin varlığı, düzenli siklus sağlaması ve dismenoreyi azaltması KOK'leri tercih edilir hale getirmiştir.

ANDROJENLER

Sentetik olarak elde edilen danazol, 17 α etinil-testosteron isoksazol derivativesidir, androjenik, anti-östrojenik ve anti-progestajenik etkinliği vardır. Ovulasyon inhibisyonu ve 17- α östradiol düzeylerini azaltıcı etkisiyle endometrial atrofiye neden olarak menorajide azalma sağlamakta hatta amenoreye neden olmaktadır.

Chimbira ve ark. (19) günlük 200 ve 400 mg. dozlarda danazol kullanımını takip eden ilk ayda menstrüel kanamada % 90'a yakın azalma bildirmişlerdir. Ford ve ark. (20) ile Chimbira ve ark. (21) danazol kullanımı sonrası serum hemoglobin ve serum ferritin düzeylerinin yükseldiğini bildirmişlerdir.

Öte yandan, danazol kullanımının yan etkileri oldukça fazladır. Akne, sebore, hirsutizm gibi hiperandrojenizm bulguları yanısıra kilo artışı, adale krampları hatta karaciğer hasarı yapabilmektedir.

Danazol, 9 RKÇ'nın değerlendirildiği kanıta dayalı tıp veritabanında, yan etkilerinin fazlalığı ve bunların ağırlığı nedeniyle uzun süreli tedavi alternatifi olmaktan çok cerrahiye hazırlık döneminde kısa süreli bir ara tedavi olarak önerilmektedir (22).

GONADOTROPIN RELEASING HORMON ANALOGLARI (GnRHa)

Hipofizer gonadotropin reseptörlerinde down-regülasyon yaparak hipo-östrojenik ortam oluşturur, endometrial atrofi ve uterus volumünde azalmaya neden olurlar. Literatürde özellikle leiomyom ve adenyozis nedeni AUK tedavisinde kullanımı söz konusudur. Uterus ve leiomyomların total volumünde % 40-60 oranında azalmaya neden olmaktadır (12). Ancak bu ilaçların da uzun dönemde yan etkileri oldukça ciddidir. Menopoz benzeri semptomlar ortaya çıkar ve östrojen replasmanı ihtiyacı belirir. Menoraji tedavisinde danazol ile ilgili yaklaşımlar GnRHa için de geçerlidir.

ANTİPROGESTASYONEL AJANLAR

Bu gruptaki ajanlardan RU-486 (mifepristone) kullanımı günlük 50 mg. lık dozlarda myom volumünde % 50'lik azalma meydana getirmiş ve menorajiyi azaltmıştır (23). Öte yandan bir GnRH antagonisti olan SB-75 (cetorelix)'de benzer etkiyi göstermiştir (24). Ancak her iki ilaçta menoraji tedavisinde yaygın olarak kullanılmamaktadır.

NON-STEROİD ANTİ-İNFLAMATUAR İLAÇLAR (NSAİİ)

Geç luteal fazda azalan progesteron etkisiyle, endometrial glandlardan PGF_{2α}, endometrial stromadan PGE₂, PGI₂ ve yüzeysel myometriumdan ET-1 salgılanır ve bunlar menstrüel kanamadan sorumlu ajanlar olarak göze çarpmaktadır (12). İlk olarak 1976'da Anderson ve ark. (25) siklo-oksijenaz inhibitörlerinden mefenamik asit (MA) ve flufenamik asitin (FA) menoraji tedavisindeki başarısından bahsetmiş ve arkasından pek çok NSAİİ menoraji tedavisinde kullanılmıştır. Bu ilaçların menstrüel siklusun 1-5.günlerinde kullanımı önerilmektedir.

Menoraji tedavisinde kanıta dayalı tıp literatüründe en çok çalışma NSAİİ ile yapılmıştır. Yapılan 5 RKÇ'da MA ile plasebo, 2 RKÇ'da naproksen ile plasebo ve 1 RKÇ'da ibuprofenle plasebo karşılaştırılmış ve 5 çalışmada NSAİİ anlamlı olarak iyileştirici bulunmuştur (12). Mefenamik asit, FA, naproksen ve ibuprofeni karşılaştıran çalışmalarda birinin

diğerine üstünlüğü söz konusu değildir (12). Literatürdeki diğer 7 RKÇ'da NSAİİ ile danazol, TA, etamsilat, KOK, NET, P-RİA karşılaştırılmıştır ve sonuçta NSAİİ'nin bu ajanlardan daha etkili olmadığı saptanmıştır (12).

Sonuçta NSAİİ menorajide kanamayı azaltmaktadır ancak diğer medikal tedavi ajanlarından daha etkili değildir, ayrıca gastro-intestinal intoleransı olan hastalarda ciddi yan etkiler ortaya çıkabilmektedir.

ANTİFİBRİNOLİTİKLER

Kanama sonrası damarda meydana gelen koagulum, fibrinolitik aktivite sonucu ortamdan uzaklaştırılır ve hemostaz tamamlanır. Fibrinolitik aktivitede plazminojen aktivatörleri (PA) etkindir. Traneksamik asit ve onun prekürsörü olan Kabi 2161 gibi plazminojen aktivatör inhibitörleri (PAİ) ise kanamayı azaltır.

Bu bölüme kadar bahsedilen medikal tedavi ajanları yaygın olarak kullanılmakta ancak çalışmaların sonuçları hayal kırıklığı yaratmaktadır. Kullanımı daha çekinceli olan TA ise sonuçları itibarıyla en fazla övgüyü hakeden ajan olarak karşımıza çıkmaktadır. Gleeson ve ark. (26) TA kullanımı ile menorajide % 60 azalma bildirmiştir. Traneksamik asit, siklusun ilk 4-5 günü boyunca 4X1-1.5 gr. pozolojisiyle kullanılır. Yapılan 7 RKÇ'da TA ile plasebo, MA, flurbiprofen, etamsilat ve NET karşılaştırılmış ve sonuçlar tablo 3'de verilmiştir (12,27,28,29). Tablodan da anlaşılabileceği gibi TA, medikal tedavi ajanları içinde en etkili olanıdır.

Tablo 3. Antifibrinolitikler ve diğer ajanların tedavide karşılaştırması

TA, Kabi 2161			
kanamada azalma		kanamada azalma	menstrüel kayıp
% 33-49	Plasebo	0	+ 94 ml
% 45	NET	-% 20	+ 111 ml
% 54	MA	% 20	+ 73 ml
% 53	Flurbiprofen	% 24	
	Etamsilat		+ 100 ml

Hekimlerdeki trombo-embolik morbidite korkusu bu ilacın kullanımını kısıtlamaktadır ancak yapılan çalışmalarda böyle bir komplikasyon bildirilmemiştir.

Disfonksiyonel uterin kanamada buraya kadar adı geçen medikal tedavi ajanlarının etkinliği tablo 4'de verilmiştir.

Tablo 4. DUK medikal tedavi

Progestin	% 20
KOK	% 30
LNG-RİA	% 94-97
Danazol	% 100
GnRHa	% 100
NSAİİ	% 33-55
Traneksamik asit	% 40-50

ADOLESAN DÖNEM ve DUK

Adolesan dönemde DUK, ayrı bir önem taşımaktadır ve yukarıda sayılan medikal tedavi seçeneklerinin tümü uygulama alanı bulamamaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yapılan bir çalışmada, kız çocuklarının % 3'ü 11 yaşından önce, % 3'ü 14.5 yaşından sonra ilk adetlerini görmektedir ve ortalama menarş yaşı 12.7 olarak bildirilmiştir (1). Adolesan dönemde, menarş takip eden birkaç yıl boyunca anovuluar sikluslar nedeniyle, DUK önemli bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak şu unutulmamalıdır ki menarş sonrası 1 yıl içinde % 50, 2 yıl içinde % 80 ihtimalle ovuluar sikluslar başlar (1).

Adolesanda DUK yönetimi hastanın kondüsyonlarıyla yakından ilgilidir. Akut abondan kanamalarda ıv. konjuge östrojen, 4X15-25 mg. (max: 6 kez) uygulanır ve kanama kontrol edildikten sonra, 30 50 mcg. etinil östradiol içeren KOK 4x1/gün olarak devam edilir. Adolesan dönemde akut kanamalar dışında DUK tedavisi tablo 5'de verilmiştir.

Tablo 5. Adolesanda DUK tedavisi

Hb > 12 gr/dl, oral demir tedavisi, 3 ayda bir kontrol
Hb: 10- 12 gr/dl, demir tedavisi + KOK, 3 ayda bir kontrol
Hb < 10 gr/dl, organik bulgu (koagülopati) yoksa, demir tedavisi + KOK

DISFONKSİYONEL UTERİN KANAMADA CERRAHİ TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Disfonksiyonel uterin kanamada kullanılan cerrahi yaklaşımlar;

1. Dilatasyon ve Küretaj (D.C)
2. Endometrial destrüksiyon
3. Histerektomi, olarak sıralanabilir.

Dilatasyon ve küretaj, artık bir tedavi modalitesi olarak değil, tanısal bir süreç olarak kabul görmektedir.

Endometriumun cerrahi olarak tam tabaka halinde ortadan kaldırılması ilk olarak 1980'lerde tanımlanmıştır. Endometrium bazal tabakası yüksek rejenerasyon yeteneğine sahiptir ve destrüktif tekniklerde amaç, endometrium bazal tabakası ve yüzeysel myometrium tabakasını, ortadan kaldırmaktır. Destrüksiyon yöntemlerinde, dokunun eksizyonu, ablasyonu veya termal enerji ile nekrozu sağlanmaktadır. Günümüzde uygulanan endometrial destrüksiyon teknikleri histeroskopik (1.jenerasyon) ve non-histeroskopik (2.jenerasyon) yöntemler olarak 2'ye ayrılmaktadır ve tablo 6'da verilmiştir. Disfonksiyonel uterin kanama tedavisinde endometrial destrüksiyonun başarı kriterleri;

- amenore
- hipomenore
- ömenore olarak özetlenebilir.

Tablo 8. Histeroskopik ve non-histeroskopik yöntemlerin karşılaştırması

	1.yıl	2.yıl	Yaşam kalitesi	tavsiye	histerektomi
UBT (n:131)	% 85	% 89	% 86	% 98	% 3
RB (n:124)	% 92	% 90	% 86	% 99	% 9

Tablo 6. Endometrial destrüksiyon teknikleri

Histeroskopik (1.jenerasyon) yöntemler
Lazer Ablasyon (LA) (<i>touch, non-touch</i>)
Elektrocerrahi Prosedürler
<i>Roller-ball endometrial ablasyon (RB)</i>
<i>Transservikal endometrial rezeksiyon (TCRE)</i>
Non-histeroskopik (2.jenerasyon) yöntemler
Sıcak su termal balon (UBT)
Radyofrekans termal balon
Hidrotermal ablasyon
Bipolar üç boyutlu araç
Mikrodalga 9.2 GHz aplikatör
Lazer interstisyel hipertermi
Krioablasyon

Histeroskopik endometrial destrüksiyon tekniklerinden lazer ablasyon (LA) ilk olarak 1981'de Goldrath ve ark.(30) tarafından tarif edilmiştir ve bunu takip eden yıllarda Lin ve ark. (31) rollerball (RB) ile endometrial rezeksiyonu tarif etmiş ve arkasından loop rezektoskop ile endometrial rezeksiyon (TCRE) yapılmıştır. Yıllar içinde yapılan birçok çalışmada TCRE, endometrial destrüksiyonda en fazla uygulanan yöntem olmuştur. İngiltere'de TCRE % 80, LA % 18 ve az sayıda radyofrekans teknikleri uygulanmaktadır (32). Histeroskopik teknikler öğrenme süresi uzun, deneyim gerektiren ve % 4.4 oranında, kanama, perforasyon, emboli gibi bazı komplikasyonları olan yöntemlerdir (8).

Non-histeroskopik teknikler kolay uygulanabilir, etkili ve hasta uyumu yüksek yöntemlerdir ancak maliyeti zaman zaman fazla olabilir. Bu yöntemler içinde uterin termal balon ablasyon en fazla uygulama alanı bulan yöntemdir. Histeroskopik ve non-histeroskopik yöntemlerin başarılarının kendi içinde ve birbirleriyle karşılaştırmaları tablo 7 (33-36) ve 8 (37)'de verilmiştir.

Cochrane veritabanı incelendiğinde endometrial destrüksiyonlarla ilgili 8 adet RKÇ olduğu gözlenmektedir. Bu çalışmalarda histeroskopik yöntemlerin birbiriyle karşılaştırmasında ve ayrıca histeroskopik ve non-histeroskopik yöntemlerin karşılaştırmasında menoraji tedavisi, yaşam kalitesi, yöntemi benimseme ve tavsiye etme gibi parametrelerde fark olmadığı saptanmıştır (8). Yazarlar non-histeroskopik yöntemlerin uygulama kolaylığını, hospitalizasyon gerektirmeyişini ve lokal anestezi altında uygulanabilirliğini ön plana çıkararak öncelikle bu yöntemlerin uygulanmasını önermektedir.

Tablo 7.	Yöntem	Başarı
	LA	% 75-96
	TCRE	% 75-100
	UBT	% 61-90

Wright (38), 1969 yılında aile planlamasını tamamlamış kadınlarda uterusun gerek benign gerekse malign olabilecek potansiyel problemlerinden ötürü histerektomi önermiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda yaklaşık 600.000 histerektomi yapılmaktadır ve bunun maliyeti 4 milyar dolardır (39). Gath ve ark. (40) bu histerektomilerin 1/3'ünün menoraji nedeniyle olduğunu, Clarke ve ark. (41) ise histerektomilerin patolojik incelemelerinde % 80 organik lezyon olmadığını vurgulamıştır. Yine İngiltere'de yapılan histerektomilerin % 42'si menoraji endikasyonludur (32). Öte yandan histerektominin %0.6-1.1 mortalite, % 6-50 morbidite riskine sahip olduğu hatırlanırsa kolayca histerektomi kararı vermenin hastaya fazlasıyla risk yüklemek anlamı taşıdığını unutmamak gerekir (32).

Gerek endometrial destrüksiyon ve gerekse histerektomi, artık fertilité beklentisi olmayan DUK hastaları için uygulanabilir ancak histerektomi sonrası ortaya çıkabilecek

fiziksel, emosyonel ve sosyo-ekonomik olumsuzluklar gözönüne alındığında en abartılı yaklaşım olduğunu kabul etmek gerekir.

Kanıtı dayalı tıp literatüründe DUK tedavisinde oral tedaviler ve TCRE ile LNG-RİA ve TCRE karşılaştırmalarında çıkan sonuçlar, medikal tedavileri özellikle LNG-RİA'yı ön plana çıkarmaktadır (42). Cooper ve ark.nın (43) çeşitli oral ajanlarla TCRE karşılaştırması tablo 9'da verilmiştir.

Menoraji tedavisinde aile planlamasını tamamlamış grupta cerrahi yöntemlerden önce LNG-RİA daha uygun seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır.

Sonuç olarak menoraji tedavisinde hastanın yaşı, fertilité beklentisi ve uygulamaya kompliansı önemli faktörlerdir. Yaşlara göre yaklaşımlar ve öncelikli medikal tedavi seçenekleri tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 9. DUK tedavisinde medikal tedavi ve TCRE karşılaştırması

	Medikal	TCRE	p
Menoraji	% 66	% 84	0.02
Yaşam kalitesi	% 39	% 61	0.01
Öneri	% 20	% 79	0.01
Histerektomi	% 18	% 19	NS

Tablo 10. DUK tedavi öncelikleri

Gebelik arzusu var	Traneksamik asit NSAİİ
Kontrasepsiyon istiyor	LNG-RİA KOK
Aile planlamasını tamamlamış	LNG-RİA Endometrial destrüksiyon histerektomi ?

KAYNAKLAR

- 1- Mitan LAP. Adolescent menstrual disorders. Medical Clin North Am 2000; 84:4-14.
- 2- Hallberg L, Nilsson L. Determination of menstrual blood loss. Scand J Lab Invest 1964;16:244-8.
- 3- Cohen BJ, Gibor Y. Anaemia and menstrual blood loss. Obstet Gynaecol Surv 1980; 35:597-618.
- 4- Rybo G. Tranexamic acid therapy effective treatment in heavy menstrual bleeding: Clinical update on safety. Therapeutic Advances 1991; 4:1-8.
- 5- Snowden R, Christian B. World Health Organization International Study. London, Croom Helm, 1983.
- 6- Haynes P, Hodgson H, Anderson A, Turnbull A. Measurement of menstrual blood loss in patients complaining of menorrhagia. BJOG 1977; 84:763-8.
- 7- Bradlow J, Coulter A, Brook P. Patterns of referral. Oxford: Oxford Health Services Research Unit, 1992.
- 8- Lethaby A, Hickey M. Endometrial destruction techniques for heavy menstrual bleeding (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2003.
- 9- Bishop PMF, de Almeida JCC. Treatment of functional menstrual disorders with norethisterone. BMJ 1960; 1:1103-5.
- 10- Lethaby A, Irvine G, Cameron I.. Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2003.
- 11- Irvine GA, Campbell-Brown MB, Lumsden MA, Heikkila A, Walker JJ, Cameron IT. Randomised comparative trial of the levonorgestrel intrauterine system and norethisterone for treatment of idiopathic menorrhagia. BJOG 1988; 105(6):592-8.
- 12- Munro MG. Medical management of abnormal uterine bleeding. Obstet Gynecol Clin 2000; 27:2-18.
- 13- Cameron IT, Leask R, Kelly RW, Baird DT. The effects of danazol, mefenamic acid, norethisterone and a progesterone-impregnated coil on endometrial prostaglandin concentrations in women with menorrhagia. Prostaglandins 1987; 34(1):99-110.
- 14- Crosignani PG, Vercellini P, Mosconi P, et al: Levonorgestrel-releasing intrauterine device versus hysteroscopic endometrial resection in the treatment of dysfunctional uterine bleeding. Obstet Gynecol 1977; 90:257-63.
- 15- Barrington JW, Bowen-Simpkins P. The levonorgestrel intrauterine system in the management of menorrhagia. BJOG 1997; 104:614-6.
- 16- Lahteenmaki P, Haukkaa M, Puolakka J, et al: Open randomised study of use of levonorgestrel releasing intrauterine system as alternative to hysterectomy. BMJ 1998; 316:1122-6.
- 17- De Vore GR, Owens O, Kase N: Use of intravenous Premarin in the treatment of dysfunctional uterine bleeding: A double-blind randomized control study. Obstet Gynecol 1982; 59:285-91.
- 18- Fraser IS, McCarron G: Randomized trial of 2 hormonal and 2 prostaglandin-inhibiting agents in women with a complaint of menorrhagia. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1991; 31:66-70.

- 19- Chimbira TH, Anderson ABM, Naish C, Cope E, Turnbull AC. Reduction of menstrual blood loss by Danazol in unexplained menorrhagia: Lack of effect of placebo. BJOG 1980; 87:1152-8.
- 20- Ford I, Li TC, Cooke ID, Preston FE. Changes in haematological indices, blood viscosity and inhibitors of coagulation during treatment of endometriosis with danazol. Thromb Haemost 1991; 72(2):218-21.
- 21- Chimbira TH, Cope E, Anderson AB, Bolton FG. The effect of danazol on menorrhagia, coagulation mechanisms, haematological indices and body weight. BJOG 1979; 86(1):46-50.
- 22- Beaumont H, Augood C, Duckitt K, Lethaby A. Danazol for heavy menstrual bleeding (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2003.
- 23- Murphy AA, Kettel LM, Morales AJ, et al: Regression of uterine leiomyomata in response to the antiprogesterone RU 486. J Clin Endocrinol Metab 1993; 76:513-7.
- 24- Gonzalez-Barcena D, Alvarez RB, Ochoa EP, et al: Treatment of uterine leiomyomas with luteinizing hormone-releasing hormone antagonist Cetrorelix. Hum Reprod 1997; 12:2028-35.
- 25- Anderson AB, Haynes PJ, Guillebaud J, et al: Reduction of menstrual blood-loss by prostaglandin-synthetase inhibitors. Lancet 1976; 10:774-6.
- 26- Gleeson NC, Buggy F, Sheppard BL, et al: The effect of tranexamic acid on measured menstrual loss and endometrial fibrinolytic enzymes in dysfunctional uterine bleeding. Acta Obstet Gynecol Scand 1994; 73:274-7.
- 27- Preston JT, Cameron IT, Adams EJ, et al: Comparative study of tranexamic acid and norethisterone in the treatment of ovulatory menorrhagia. BJOG 1995; 102:401-6.
- 28- Andersch B, Milsom I, Rybo G: An objective evaluation of flurbiprofen and tranexamic acid in the treatment of idiopathic menorrhagia. Acta Obstet Gynecol Scand 1988; 67:645-8.
- 29- Bonnar J, Sheppard BL: Treatment of menorrhagia during menstruation: Randomised controlled trial of ethamsylate, mefenamic acid, and tranexamic acid. BMJ 1996; 313:579-82.
- 30- Goldrath MH, Fuller TA, Segal S. Laser photovaporization of endometrium for the treatment of menorrhagia. Am J Obstet Gynecol 1981; 140:14-9.
- 31- Lin BL, Miyamoto N, Tomomatu M. The development of a new hysteroscopic resectoscope and its clinical applications on transcervical resection and endometrial ablation. Japan J Gynecol Obstet Endosc 1988; 4:56-9.
- 32- RCOG Medical Audit unit. Mistletoe Report for the Fifth Bulletin. Manchester: RCOG. 1995.
- 33- DeCherney AH, Polan ML. Hysteroscopic management of intrauterine lesions and intractable uterine bleeding. Obstet Gynecol 1983; 61:392-7.
- 34- Magos AL, Bauman R, Turnbull AC. Transcervical resection of endometrium in women with menorrhagia. BMJ 1989; 298:1209-12.
- 35- Vilos GA, Vilos EC, Pendlev L. Endometrial ablation with a thermal balloon for the treatment of menorrhagia. J Am Assoc Gynecol Laparosc 1996; 3:383-8.
- 36- Fernandez H, Capella S, Audibert F. Uterine thermal balloon therapy under local anesthesia for the treatment of menorrhagia: a pilot study. Hum Reprod 1997; 12:2511-4.
- 37- Grainger DA, Tjaden DO, Rowland C, Meyer WR. Thermal balloon and rollerball ablation to treat menorrhagia: two-year results of a multicenter, prospective, randomized clinical trial. J Am Assoc Gynecol Laparosc 2000; 7(2):175-9.
- 38- Wright RC: Hysterectomy: Past, present and future. Obstet Gynecol 1969; 33:560-4.
- 39- Barrow C. Balloon endometrial ablation as a safe alternative to hysterectomy. AORN J 1999; 70:80-90.
- 40- Gath D, Cooper P, Day A. Hysterectomy and psychiatric disorder. 1. Levels of psychiatric morbidity before and after hysterectomy. Br J Psych 1982; 40:335-40.
- 41- Clarke A, Black N, Rowe P, Mott S, Howle K. Indications for and outcome of total abdominal hysterectomy for benign disease: a prospective cohort study. BJOG 1995; 102:611-20.
- 42- Marjoribanks J, Lethaby A, Farquhar C. Surgery versus medical therapy for heavy menstrual bleeding (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2003.
- 43- Cooper KG, Jack SA, Parkin DE, Grant AM. Five-year follow up of women randomised to medical management or transcervical resection of the endometrium for heavy menstrual loss: clinical and quality of life outcomes. BJOG 2001; 108:1222-8.

HİPEREMEZİS GRAVIDARUMDA HELİKOBAKTER PYLORİ SEROPOZİTİVİTESİ VE KLİNİK TABLOYA ETKİSİ

Helicobacter pylori seropositivity in hyperemesis gravidarum and its effects on clinical progress.

Dr.Cihan Öztöpe, Dr.Cemal Atalay, Dr.Sema Doğan, Dr.Ferit Saraçoğlu

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

ÖZET

Amaç: Hiperemesis gravidarumlu gebelerde Helikobakter pylori enfeksiyonunun varlığını saptamak ve bu enfeksiyonun klinik seyir üzerine etkilerini araştırmak.

Materyal-Metod: Çalışma 137 gebe üzerinde prospektif olarak yapıldı. Hiperemesis gravidarum tanısı alan 69 gebenin serumlarında anti-HP IgG antikorları araştırıldı ve sonuçlar kendi gebelik dönemlerine uygun olarak seçilen 68 asemptomatik gebe ile karşılaştırıldı.

Sonuçlar: Bu çalışmada toplam HP seropozitivitesi %70,8 olarak bulunmuştur. Hiperemesis gravidarumlu 69 hastanın 55'inde (%79,7) ve asemptomatik 68 gebenin 39'da (%57,4) seropozitiflik elde edilmiştir. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Hastanede yatış sürelerine bakıldığında da seropozitif olan HG'lu gebelerin yatış sürelerinin daha uzun olduğu görülmüştür ($4,89\pm1,13$ gün vs $3,0\pm0,25$ gün) ($p<0.001$).

Tartışma: Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlara göre hiperemesis gravidarumlu gebelerde helikobakter pylori tablodan sorumlu önemli bir ajan olarak karşımıza çıkmakta ve aynı zamanda da HG'un klinik seyrini olumsuz etkilemektedir.

Anahtar Kelimeler: Hiperemesis gravidarum, Helikobakter pylori, Gebelik

ABSTRACT

Objective: To investigate the possible association between Helicobacter pylori (HP) seropositivity and hyperemesis gravidarum (HG).

Study Design: A prospective study was performed on 69 patients with hyperemesis gravidarum. Serum anti-Helicobacter pylori IgG antibodies were compared with 68 asymptomatic gravidas matched for week of gestation.

Results: In this study the overall prevalence of HP seropositivity was 70,8%. Helicobacter pylori seropositivity was detected in 55 of the 69 patients with hyperemesis gravidarum (79,7%) and 39 of the 68 asymptomatic pregnant (57,4%). The seropositivity in hyperemesis group was significantly higher than asymptomatic pregnant ($p<0.001$). The duration of hospitalization was significantly higher among those with HP IgG antibodies ($4,89\pm1,13$ days vs $3,07\pm0,25$ days) ($p<0.001$).

Conclusion: As a result we can say that helicobacter pylori infection seemed to be associated with hyperemesis gravidarum and effects the clinical progress.

Key Words: Hyperemesis gravidarum, Helicobacter pylori, Pregnancy

GİRİŞ

Gebeliğin 14. haftasına kadar hafif-orta şiddette bulantı ve kusmalara oldukça sık rastlanılır. Lacroix ve ark.ları erken dönem bulantı ve kusmalarının gebelerin yaklaşık olarak $\frac{3}{4}$ 'de ortaya çıktığını ve ortalama 35 gün sürdüğünü belirtmişlerdir (1). Vakaların yarısında 14. gebelik haftasında, %90'da ise 22. gebelik haftasında bulantı ve kusmaların ortadan kalktığı belirtilmektedir (1).

Gebeliğin indüklemiş olduğu bu bulantı ve kusmaların nedeni tam olarak aydınlatılamamakla beraber; serumda hızla artan human chorionic gonadotropin (hCG) ve östrojenin seviyesinin bir etken olabileceği bildirilmiştir (2).

Klebanoff ve ark.larının yaptıkları geniş ölçekli bir çalışmada erken dönem gebelik bulantı ve kusmalarının primigravidlerde, genç gebelerde, sigara içmeyenlerde, kilolu gebelerde ve çoğul gebelerde bir miktar daha fazla olduğu ortaya konmuştur (3).

Bulantı ve kusmaların şiddetli olması durumunda, hastada kilo kaybı, dehidratasyon, açlığa bağlı asidoz, kusma ile hidroklorik asit kaybına bağlı alkaloz ve hipokalemi oluşmaktadır. Hiperemesis gravidarum (HG) olarak bilinen bu durum tüm

gebeliklerin yaklaşık %1-2'de görülmektedir (4).

HG'da kusma çok şiddetli olup uzun süre devam edebilmektedir. Bu durum beraberinde oldukça ciddi komplikasyonları da getirmektedir. Bunlar arasında prerenal azotemi, Mallory-Weiss yırtıkları, özofagus rüptürü, bilateral pnömotoraks, şiddetli epistaksis atakları, Wernicke ensefalopatisi, körlük, konvülsiyonlar ve koma yer almaktadır (5-8).

Bu kadar şiddetli yan etkileri olan HG'un tedavisinde genellikle kristalloid solüsyonlar ve değişik antiemetikler kullanılmaktadır (9).

İlk kez 1998'de Frigo ve ark.ları tarafından, peptik ülsera yol açan Helikobakter pylorinin (HP) HG'lu hasatalarda yüksek oranda seropozitiflik gösterdiği ortaya atılmıştır (10).

Bu yayını takip eden yıllarda HP seropozitivitesi ile HG'un birlikteliğini araştıran bazı makaleler yayınlanmış ve HP'nin HG'den sorumlu olabileceği öngörüsü ile gebelerde kullanılabilecek ve HP'yi eradike edebilecek alternatif tedaviler üzerine görüşler ortaya konmuştur. Ancak bu yayınlar arasında ortak bir sonuca varılamamıştır

Biz de bu nedenlerle çalışmamızı planlarken, HG'a HP'nin bir etken olup olmadığını ve eğer bir etken olarak karşımıza çıkarsa HP'ye yönelik tedavilerin HG'un seyrine ne şekilde etki ettiğini saptamayı amaçladık.

MATERYAL ve METOD

Çalışmamız 2000-2003 yılları arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran gebeler arasında gerçekleştirilmiştir. Çalışma grubunu HG tanısı alan 69 gebe oluştururken; asemptomatik 68 gebe ise kontrol grubunu oluşturmuştur. Çalışmaya dahil edilen gebelerin gestasyonel yaşları son adet tarihleri ve ultrasonografi ile belirlenmiştir. Şiddetli bulantı-kusma, oral beslenememe ve ketonürisi olan gebeler çalışma grubuna dahil edilirken hiçbir semptomu bulunmayan aynı gestasyonel yaş dönemine ve gravida sayısına uyan gebeler ise kontrol grubunu oluşturmuşlardır. Tiroid hastalıkları, diabetes mellitus, akut enfeksiyon ve çoğul gebeliği olan gebeler çalışma grubuna dahil edilmemişlerdir. Hastaların yazılı izinlerinin alınmasını takiben venöz kanları alınarak serum anti-H pylori IgG antikorları ELISA yöntemi ile araştırılmıştır.

HG'lu hastaların arasında HP seropozitif olanlar da iki gruba ayrılarak bir gruba standard kristalloid+antiemetik tedavisi verilirken; diğer gruba da bu tedaviye ek olarak Amoxicillin 500 mg 2x1/gün verilmiştir. Her 2 grubun klinik seyri ve hospitalizasyon süreleri kaydedilmiştir.

Çalışmanın istatistiksel ölçümleri SPSS 10.0 programı altında student-t ve Ki-Kare testleri kullanılarak yapılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam 137 gebe incelendiğinde; HG'lu olan gebeler ile asemptomatik olan gebeler arasında yaş, gestasyonel yaş ve gebelik sayısı açısından farklılık saptanmamıştır.

(Tablo-1).

Çalışmaya dahil olan 137 gebenin 94'de anti-HP IgG antikor pozitif bulunmuş olup çalışmanın genelinde seropozitivite %70,8 olarak saptanmıştır. Primer amacımız olan HG'lu hastalarda Anti-HP IgG antikor seropozitivitesi ile asemptomatik hastalardaki seropozitivite karşılaştırıldığında (%79,7 vs %57,4) istatistiki olarak anlamlı farklılık tesbit edilmiştir ($p<0.005$) (Tablo 2). Hospitalizasyon süresi açısından bakıldığında; anti-HP IgG antikor (+) olan 55 HG'li gebenin ortalama yatış süresi $4,89\pm1,13$ gün olarak, antikor (-) olan 14 HG'li gebenin ortalama yatış süresi ise $3,07\pm0,25$ gün olarak saptanmıştır. Bu fark istatistiki olarak anlamlıdır ($p<0.001$) (Tablo 3).

Sekonder amacımız olarak anti-HP IgG antikor (+) olan 55 HG'li hasta kendi aralarında 2 gruba ayrılarak 2 farklı tedavi almışlardır. Bir grupta yer alan 27 hastaya standart olarak hospitalizasyon süresi boyunca kristalloid+antiemetik verilmiş; diğer grupta yer alan 28 hastaya ise bu tedaviye ek olarak Amoxicillin 500 mg 2x1/gün verilmiştir. Her iki grup hospitalizasyon süreleri açısından karşılaştırıldıklarında; standart tedavi uygulanan 27 hastanın ortalama yatış süreleri $5,78\pm0,80$ gün; ek olarak amoxicillin kullanan 28 hastanın ortalama yatış süreleri ise $5,32\pm0,98$ gün olarak saptanmıştır. Amoxicillin kullanan gebelerde yatış süresi daha az olmakla beraber bu fark istatistiki olarak anlamlı değildir ($p>0.05$) (Tablo 3).

Tablo 1: Gruplar arasındaki karakteristik özellikler

Özellikler	HG (n=69) (Ort $\pm$ SD)	Min-Max	Kontrol (n=68) (Ort $\pm$ SD)	Min-Max	Sig.*
Yaş	24,90 $\pm$ 4,79	16 - 34	23,72 $\pm$ 4,51	18 - 33	p=0.141
Gestasyon Yaşı	8,90 $\pm$ 1,79	6 - 13	8,38 $\pm$ 1,53	7 - 12	p=0.072
Gebelik sayısı	1,46 $\pm$ 0,61	1 - 3	1,41 $\pm$ 0,55	1 - 3	p=0.602

* Student t-test

Tablo 2: Helikobakter pylori seropozitivite karşılaştırması

Gruplar	Anti-HP IgG pozitifliği	Sig.*
HG (n=69)	55 (% 79,7)	p=0.005
Kontrol (n=68)	39 (% 57,4)	
TOPLAM (n=137)	94 (% 70,8)	

*Ki-Kare testi

Tablo 3 : Hospitalizasyon süreleri

Hiperemesis gravidarum (n=69)	Hospitalizasyon süresi (Ort $\pm$ SD)	Min - Max	Sig.*
Anti-HP IgG (+) (n=55)	4,89 $\pm$ 1,13	3 - 8	p=0.000
Amoxicillin (+) (n=28)	5,32 $\pm$ 0,98	3 - 7	p=0.065
Amoxicillin (-) (n=27)	5,78 $\pm$ 0,80	5 - 8	
Anti-HP IgG (-) (n=14)	3,07 $\pm$ 0,25	3 - 4	

*Mann Whitney-U test

TARTIŞMA

Gebeleri oldukça rahatsız eden bulantı ve kusmalar basit tedbirlerle önlenilebilirler de, HG az görülmesine rağmen komplikasyonları da göz önüne alındığında bir gebe için ciddi sağlık problemlerine yol açabilmektedir. Bu derecede önemli olmakla beraber HG'un neden olduğu ve nasıl tedavi edileceği konusunda halen bir konsensus oluşturulamamıştır. Bu konuda yapılmış birçok çalışma olmasına rağmen Frigo ve ark.larının 1998 de HG'lu hastalarda HP seropozitivitesinin yüksek olduğunu açıklamaları ile bu yönde yeni araştırmalar yapılmaya başlanmıştır.

Bu açıdan literatürü taradığımızda özellikle 1999 yılından günümüze birkaç çalışmanın yapıldığını ancak bunların da sonuçlarının birbirleri ile uyumlu olmadığını görmekteyiz. Çalışmamız sonucunda HG'lu hastalarda %79,7 oranında seropozitivite saptanırken kontrol hastalarında bu oran %57,4 seviyesinde kalmıştır. Frigo ve ark.ları 1998 de yaptıkları çalışmada (10); 105 HG'li hastanın 95'de (%90,5) HP seropozitivitesi saptarlarken; kontrol grubunda yer alan 129 hastanın 69'da (%46,5) seropozitivite saptamışlardır. Sonuç olarak da HP'nin HG'a yol açabileceği görüşünü savunmuşlardır. Bizim de bulgularımız yüzde olarak düşük olmakla birlikte bu çalışmayı desteklemiştir. Koçak ve ark.ları 1999 da yaptıkları benzer çalışmada (11); 95 HG'li hastanın 87'de (%91,5) HP seropozitivitesi saptarken; kontrol grubunu oluşturan 116 asemptomatik hastanın 52'de (%44,8) seropozitiflik saptamışlar ve HP enfeksiyonunun HG ile ciddi ilişkisi olduğunu savunmuşlardır. Yine bizim sonuçlarımız yüzde olarak daha düşük olmakla beraber bu çalışmayı da desteklemiştir.

Diğer benzer çalışmalar olan Kazerooni ve ark.larının 2002 de yaptıkları çalışmada (12) seropozitiflik oranları %81,5 ve %54,7 olarak bulunurken; Salimi-Khayati ve ark.larının 2003 de yaptıkları çalışmadaki (13) oranlar %88,9 ve %40,7 olarak bulunmuş; her 2 araştırmacı da HP'nin HG'la yakın ilişkisi olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızın verileri seropozitiflik yüzdesi olarak her 2 çalışmayla da benzer sonuç vermiştir.

Erdem ve ark.larının 2002 de yaptıkları çalışmada (14) HG'lu gebelerde HP seropozitivitesi %85,1 iken kontrol

grubunda bu oran %64,1 olarak saptanmıştır. Bu farklılık bizim çalışmamızda da elde ettiğimiz sonuçlar gibi istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur. Farklı olarak Erdem ve ark.ları HP mevcudiyetinin HG tablosunu değiştirmediyi ve bu nedenle de HP'nin HG'den sorumlu tutulamayacağını ifade etmişlerdir. Halbuki biz çalışmamızda bu sonuca ters olarak HP seropozitifliği gösteren HG'li hastaların klinik seyrinin daha ağır seyrettiğini ve bu nedenle de hospitalizasyon sürelerinin daha uzun olduğunu saptadık.

Berker ve ark.larının 2003 de yaptıkları çalışmada (15) HG'lu hastalarda HP seropozitivitesi %70 olarak saptanırken; asemptomatik gebelerde de %61,2 olarak bulunmuş ve sonuç olarak HP'nin HG patogeneğinde yer almadığı bildirilmiştir. Uygulama biçimi ile çalışmamız benzer olmasına rağmen, elde ettiğimiz sonuçlar bu çalışma ile birliktelik göstermemiştir.

Yine Jacobson ve ark.larının 2003 de yaptıkları çalışmada da (16) benzer şekilde anlamlı seropozitiflik bulunamamıştır (%36 ve %29). Ancak bu çalışmada HG tanısı alan 53 hastaya karşılık 153 asemptomatik gebe kontrol grubunu oluşturmuştur. Her 2 grubun eşit sayıda oluşturulması halinde veriler de değişme olabileceği düşünülebilir. Ancak bu hali ile çalışmamız bu sonucu desteklememektedir.

Çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz veriler bize HP'nin HG oluşumuna bir etken olabileceğini göstermiştir. Bu noktadan hareketle HP seropozitifliği gösteren hastalarımızın bir kısmına Amoxicillin 500 mg 2x1/gün vererek tablonun daha hızlı iyileşip iyileşmeyeceğini araştırdık. Bu değerlendirme ile çalışmamız bu konuda yayınlanan diğer tüm çalışmalardan farklılık göstermektedir. Sonuca göre Amoxicillin kullanan 28 hastanın yatış süreleri ort. $5,32 \pm 0,98$ gün olurken; kullanmayanlarda bu süre ort. $5,78 \pm 0,80$ gün olarak bulunmuştur. Hospitalizasyon süresi bir miktar azalmakla beraber farklılık istatistiksel olarak sınır değerinde de olsa anlamsız bulunmuştur ($p=0.065$). Elde ettiğimiz bu sonucu karşılaştırabilecek bir çalışma henüz literatürde yer almamıştır. Sonuç olarak elde ettiğimiz tüm veriler bizi umutlandırmış ve daha geniş serilerde değişik alternatif tedaviler uygulama fikrini vermiştir.

KAYNAKLAR

- 1- Lacroix R, Eason E, Melzack R. Nausea and vomiting during pregnancy: A prospective study of its frequency, intensity and pattern of change. Am J Obstet Gynecol 2000; 182: 931.
- 2- Goodwin TM, Hershman JM, Cole L. Increased concentration of the free -subunit of human chorionic gonadotropin in hyperemesis gravidarum. Acta Obstet Gynecol Scand 1994; 73: 770.
- 3- Klebanoff MA, Koslowe PA, Kaslow R, Rhoads GG. Epidemiology of vomiting in early pregnancy. Obstet Gynecol 1985; 66: 612.
- 4- Leylek A, Çetin A, Toyakşi M. Hyperthyroidism in hyperemesis gravidarum. Int J Gynecol Obstet 1996; 55: 34-7.
- 5- Schwartz M, Rosoff L. Pneumomediastinum and bilateral pneumothoraces in a patient with hyperemesis gravidarum. Chest 1994; 106: 1904.
- 6- Robinson JN, Banerjee R, Thiet MP. Coagulopathy secondary to vitamin K deficiency in hyperemesis gravidarum. Obstet Gynecol 1998; 92: 673.
- 7- Hillbom M, Phytinen J, Pylvanen V, Sotaniemi K. Pregnant, vomiting and coma: A case report. Lancet 1999; 353: 1584.

- 8- Tesfaye S, Achari V, Yang YC, Harding S, Bowden A, Vora JP. Pregnant, vomiting and going blind: A case report. *Lancet* 1998; 352: 1594.
- 9- Murphy P, Chez RA. Management of nausea and vomiting in pregnancy: Alternative therapies. *Contemp Ob/Gyn* 2000; 45: 55.
- 10- Frigo P, Lang C, Reisenberger K, Kolbl H, Hirschl AM. Hyperemesis gravidarum associated with *Helicobacter pylori* seropositivity. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 615-17.
- 11- Kocak I, Akcan Y, Ustun C, Demirel C, Cengiz L, Yanik FF. *Helicobacter pylori* seropositivity in patients with hyperemesis gravidarum. *Int J Gynaecol Obstet* 1999; 66: 251-4
- 12- Kazerooni T, Taallom M, Ghaderi AA. *Helicobacter pylori* seropositivity in patients with hyperemesis gravidarum. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 79: 217-20.
- 13- Salimi-Khayati A, Sharami H, Mansour-Ghanaei F, Sadri S, Fallah MS. *Helicobacter pylori* seropositivity and the incidence of hyperemesis gravidarum. *Med Sci Monit* 2003; 9: 12-5.
- 14- Erdem A, Arslan M, Erdem M, Yildirim G, Himmetoglu O. Detection of *Helicobacter pylori* seropositivity in hyperemesis gravidarum and correlation with symptoms. *Am J Perinatol* 2002; 19: 87-92.
- 15- Berker B, Soylemez F, Cengiz SD, Kose SK. Serologic assay of *Helicobacter pylori* infection. Is it useful in hyperemesis gravidarum? *J Reprod Med* 2003; 48: 809-12.
- 16- Jacobson GF, Autry AM, Somer-Shely TL, Pieper KL, Kirby RS. *Helicobacter pylori* seropositivity and hyperemesis gravidarum. *J Reprod Med* 2003; 48: 578-82

BİRİNCİ TRİMESTER GEBELERDE GESTASYONEL KESE HACMİ, EMBRİYONİK KALP ATIM SAYISI VE YOLK KESESİ EN UZUN ÇAPININ GEBELİK PROGNOZUNDAKİ ROLÜ

The role of gestational sac volume, embryonic heart rate and the longest diameter of yolk sac in the prognosis of first trimester pregnancy

Dr.A.Akın Sivashoğlu, Dr.Serdar Dilbaz, Dr.Berna Dilbaz, Dr.İsmail Dölen,
Dr.Özlem Özdeğirmenci, Dr.Ali Haberal

SSK Ankara Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi, Etlik

ÖZET

Amaç: Gestasyonel kese hacmi, embriyonik kalp atım sayısı ve yolk kesesinin en uzun çapının, fetüsün iyilik halinin değerlendirilmesindeki prognostik değerini araştırmak.

Materyal ve Metod: Altı-sekiz gestasyonel hafta aralığında olan 100 gebe çalışmaya dahil edildi. Transvajinal ultrasonografi ile canlı intrauterin gebeliği tesbit edilen ve daha sonra 6-12. gebelik haftalarında abort eden olgular Grup I'i, ikinci trimesteri sorunsuz bitiren gebeler ise Grup II'yi oluşturdu. Her iki grubun verileri "[gestasyonel kese hacmi (mm³) / yolk kesesinin en uzun çapı (mm)] x embriyonik kalp atım sayısı (dakika)" formülüne uygulandı ve sonuçları istatistiksel olarak incelendi.

Bulgular: Formül sonucuna göre, grup I olgularında 392±48, grup II olgularında 2244±431 değeri bulundu.

Sonuçlar: "[Gestasyonel kese hacmi (mm³) / yolk kesesinin en uzun çapı (mm)] x embriyonik kalp atım sayısı (dakika)" formülünden elde edilecek değer ≥ 450 olan olgularda gebeliğin iyi prognoza sahip olabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Gestasyonel kese hacmi, yolk kesesi, embriyonik kalp atım sayısı

ABSTRACT

Objective: To investigate the prognostic importance of gestational sac volume, embryonic heart rate and the longest diameter of yolk sac in determining the well being of fetus.

Materials and Methods: One hundred pregnant women within their 6th - 8th gestational weeks were admitted to the study. Group I composed of pregnant women whose pregnancy was confirmed via transvaginal ultrasonography and later on aborted between 6th - 12th gestational weeks, whereas pregnant women who completed the second trimester without any problem formed group II. The ultrasonographic measurements of both groups were applied to the proposed formula of "[gestational sac volume (mm³) / the longest diameter of yolk sac (mm)] x embryonic fetal heart rate (minute)" and the results were evaluated statistically.

Results: According to the formula; the value obtained from group I was 392±48, the value obtained from group II was 2244±431.

Conclusions: A value of ≥ 450 that will be obtained from the formula "[gestational sac volume (mm³) / the longest diameter of yolk sac (mm)] x embryonic fetal heart rate (minute)" is highly correlated with good prognosis in first trimester pregnancies.

Key words: Gestational sac volume, yolk sac, embryonic fetal heart rate

GİRİŞ

Erken gebelikte fetuse ait olabilecek anomalileri tesbit etmek zor bir işlemdir. Koryonik villüs örnekleme ile gebeliğe ait patolojik durumların bir kısmına tanı konulabilse bile, yapılan işlem anne ve fetus için invaziv bir girişimdir. Yaygınlaşan transvajinal ultrasonografinin kullanımı ile birlikte, birinci trimester gebelikler hakkında daha güvenilir veriler elde etmekteyiz.

Ultrasonografik çalışma ile elde edilen baş-popo mesafesi (crown-rump length=CRL), yolk kesesi, embriyonik kalp atım hızı, gebelik kesesi boyutu ölçümü ve hacmi hesaplamaları gibi parametreler bize fetüsün iyilik hali ile ilgili bilgiler verir. Beş-dokuz haftalık gebeliklerde, küçük gebelik kesesi varlığında spontan abortusların daha sık izlendiği tesbit edilmiştir (1). Gestasyonel kesenin CRL'ye oranı, erken gebelikte güvenilir ve geçerli bir ölçü olarak belirtilmiştir (2). Nazari ve ark. gebelik kesesi boyutu ve CRL boyutlarının, birinci trimester düşük tesbitinde kullanılabileceğini belirtmiştir (3). Laboda ve ark. (12) embriyonik kalp atım hızı <85 atım/dak. olan embriyoların spontan düşükle sonlandığını tespit

etmişlerdir. Achiron ve ark. ise birinci trimester düşüklerinin önceden tesbit edilmesinde, embriyonik kalp atım hızının prediktif değeri olduğunu belirtmişlerdir (4).

Ultrasonografik incelemede, yolk kesesi genellikle gestasyonel kesenin periferinde yer alan yuvarlak, translusent kist benzeri yapı olarak izlenir. Bu yapı çoğu zaman embriyo görülmeden önce ultrasonografi ile tesbit edilebilir. Normal gebeliklerde 5. gebelik haftasından başlayarak 11. gebelik haftasına kadar büyür ve daha sonra boyutları küçülerek kaybolur. Yolk kesesinin boyut ve görünümünün de gebelik sonuçları ile ilişkili olduğu tesbit edilmiştir (5,6). Gestasyonel kese boyutu, embriyonik kalp atım sayısı ve yolk kesesinin en uzun çapının formülize edilerek kullanımı, birinci trimester spontan düşüklere hakkında bilgi verebilir.

Bu çalışmada, bahsedilen parametrelerin kullanımının, fetüsün iyilik halinin değerlendirilmesinde geçerli bir yöntem olup olmadığı ve bu ölçümlerin gebelik sonuçlarına etkisi araştırılmıştır.

MATERYAL VE METOD

Birinci trimesterde, daha önceden spontan düşüğü olmadığı bilinen ve 6-8.gestasyonel haftada canlı gebeliği olan 100 olgu çalışmaya dahil edildi. Olgularda gebelik değerlendirilmesi transvajinal ultrasonografi ile yapıldı. Çalışma grubunda nullipar ve multipar farkı gözetilmedi. Gestasyonel yaş, son adet tarihinin birinci gününe göre hesaplandı ve CRL ile son adet tarihi uyumlu olan olgular çalışmaya alındı. Çoğul gebelikler, vajinal kanaması olanlar ve gebelik komplikasyonu olanlar çalışma dışı tutuldu. Altı - onikinci gebelik haftasında gerçekleşen spontan abortuslar gebelik kaybı olarak isimlendirildi. Eğer gebelik ikinci trimesteri sorunsuz geçerse normal olarak kabul edildi. Altı-oniki gestasyonel hafta arasında abort edenler Grup I'ı, 24.gestasyonel haftayı tamamlayanlar ise Grup II'yi oluşturdu. Bütün olgularda, çalışmaya ilk alındıklarında transvajinal ultrasonografi ile fetal kalp atım hızı, ortalama gestasyonel kese hacmi ve yolk kesesinin en uzun çapı ölçüldü. Daha sonra gebeler birinci trimesterde abort edenler I. gruba, abort etmeyip ikinci trimesteri tamamlayanlar II.gruba dahil edildiler. Her iki gruba ait veriler, karşılaştırma amacıyla tarafımızdan geliştirilen "[gestasyonel kese hacmi (mm³) / yolk kesesinin en uzun çapı (mm)] x embriyonik kalp atım sayısı (dakika)" formülüne uygulandı. Gestasyonel kese boyutları kraniokaudal, anteroposterior ve transvers eksenlerde ölçüldü. Bu üç ölçüm kullanılarak kese hacmi hesaplandı. Yolk kesesinin en uzun çapı olarak ise, 3 planda yapılan ölçümlerden en uzun olanı alındı. İstatistiksel analizde student-t test kullanıldı ve p<0,05 anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 100 gebenin transvajinal ultrasonografide gestasyonel kese hacmi, yolk kesesinin en uzun çapı ve embriyonik kalp atım sayısı kayıt edildi. Bu gebelerden 14'ünde 6-12.gestasyonel haftalarda spontan abortus (Grup I) gözlenirken, kalan 86 gebe (Grup II) ikinci trimesteri tamamladı. (Tablo I) Abort eden grubun yaş ortalaması (Grup I) 24±2 iken, terme ulaşan gebelerin yaş ortalaması 26±1 idi. Yaşları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterilemedi.

Grup I olgularda embriyonik kardiyak aktivite 110±10 atım/dakika iken, grup II olgularında 170±10 atım/dakika idi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.05). Bunun yanı sıra grup I olgularında ortalama gestasyonel kese hacmi 25±7 mm³,

grup II olgularda 66±12 mm³ olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı yorumlandı (p<0.05). Ortalama yolk kesesinin en uzun çapı grup I olgularda 6±1 mm. iken, grup II olgularda 5±1 mm. olarak ölçüldü ve istatistiksel olarak anlamsız bulundu (p>0.05). Grup I olguların verileri formülüze edildiğinde elde edilen değer 392±48, grup II olgularda ise 2244±431 olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05). Sensitivitenin artırılması amacıyla matematiksel değerin cut-off'u 450 olarak belirlendi. Verilerin istatistiksel analizinde Student-t test kullanıldı. ve p<0,05 anlamlı olarak kabul edildi. (Tablo II).

Tablo I. Gebelik haftalarına göre abort gestasyonel yaş dağılımı

Abort eden olgu sayısı	Abort gestasyonel yaş aralığı
8	% 0.08
5	% 0.05
1	% 0.01

TARTIŞMA

Transvajinal ultrasonografi ile gestasyonel kese en erken 4. gebelik haftasında görülür. Yaklaşık 5. gebelik haftasında, gestasyonel kese bir santimetreye ulaştığı zaman da yolk sac görülebilir hale gelir. Yolk sac'ın 12. haftadan sonra görülmesi ve boyutlarının 7 mm'den büyük olması patolojik olarak yorumlanmaktadır. Embriyonik kardiyak aktivite transvajinal ultrasonografi ile en erken 5. gebelik haftasında gözlenmektedir. İlerleyen gebelik haftalarında kalp atım sayısı giderek artar (7,8). Kalp atım hızı, CRL ölçümü 3 mm. olan embriyolarda 110 atım/dakika, 15 mm. olan embriyolarda 170 atım/dakika olarak tesbit edilmiştir (4). Çalışmamızda takip ettiğimiz hastalardan elde ettiğimiz sonuçlar bu verilerle uyumlu olarak bulundu. Transvajinal ultrasonografinin kullanımı ile, erken dönemde embriyonik kalp atımının tesbit edilmesi canlı gebeliği kanıtlayan bir bulgudur. Kardiyak hareketin izlenmesi %88-90 oranında normal klinik sonucu gösterir (9). Gebelik takip sürecinde, 5.ve 6. gebelik haftasında kalp atımı izlenen gebeliklerde % 20-24, 6. ve 7. gebelik haftalarında atım izlenenlerde % 10-12, 7- 12. haftalarda kalp atımı izlenenlerde ise % 2-2,3 oranında gebelik kaybı olmaktadır (10,11). Sadece kalp atımının var olması gebeliğin normal olduğunu göstermemektedir. Nitekim birinci trimesterde, embriyonik bradikardi tesbit edilmesi, gebelik kaybı olacağının bir göstergesidir ve kalp atım sayısı tek başına klinik sonucu belirlemede yararlı olamamaktadır (8).

Tablo II. Grup I, Grup II olgularda ultrasonografik bulguların karşılaştırılması

	GRUP I	GRUP II	p
Yaş	24±2	26±1	>0.05
Embriyonik kardiyak aktivite	110±10 atım/ dak .	170±10 atım/dak .	<0.05
Gestasyonel kese hacmi	25±7 mm ³	66±12 mm ³	<0.05
Yolk sac uzunluğu	6±1 mm	5±1 mm	>0.05
(Gestasyonel kese hacmi/ yolk kesesinin en uzun çapı) x embriyonik kalp atım sayısı	392±48	2244±431	<0.05

Bu biometrik parametrenin, embriyoya ait diğer parametrelerle kombine edilmesi ve birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu kombinasyonu sağlayabilmek için çalışmamızda “[gestasyonel kese hacmi (mm³) / yolk kesesinin en uzun çapı (mm)] x embriyonik kalp atım sayısı (dakika)” formülünü geliştirdik. Erken gebelik döneminde düzgün sınırlı ve haftasına göre normal boyutlarda yolk sac'ın görülmesi ve gestasyonel kesenin gebelik haftası ile uyumlu boyutlarda olması erken gebelikte önemli olan diğer prognostik faktörlerdir. Sınırları düzenli bir gestasyonel kese içinde embriyonik kardiyak aktiviteye sahip fetal kutubun gözlenmesi ve bununla birlikte gebelik haftası ile uyumlu yolk kesesinin varlığı gebeliğin prognozu açısından daha olumlu bir işaretir. İlk trimesterde küçük gebelik kesesinin varlığı kötü prognoz ile ilişkilidir (1,3). Bromley ve ark. 5-9 haftalık gebeliklerde yaptıkları araştırmada, normal kalp atımı olmasına rağmen anormal kese boyutuna sahip gebeliklerde %94 oranında düşük gerçekleştiğini; buna rağmen normal kalp atımı olan ve normal kese boyutuna sahip olanlarda bu oranın %4 olduğunu bulmuşlardır (1). Bu nedenle gebelik kesesi boyutu, gebelik prognozu açısından önemli bir parametredir.

Çalışmamızda; gestasyonel kese, yolk kesesi ve embriyonik kalp atımı arasındaki doğrusal bir ilişki kuramadık. Bu parametrelerin birbirinden bağımsız olduğunu tesbit ettik ve ileri sürdüğümüz bu formülle, kullanılan parametreler ile gebelik prognozu arasındaki ilişkiyi belirledik. Yolk kesesi erken gebelik haftalarında embriyonun beslenmesini sağlamaktadır ve abort olgularının büyük çoğunluğunda yolk kesesinin olması gerekenden ya çok küçük yada çok büyük olduğunu saptadık. Öte yandan gestasyonel kesenin abortla sonlanan olgularda beklenenden daha küçük veya büyük ama sınırlarının düzensiz olduğunu gözledik. Terme ulaşan gebeliklerde ise, ilk trimester gestasyonel kesenin gebelik haftası ile uyumlu büyüklükte ve sınırları ise regüler olarak belirlendi. Bu arada en önemli değişken embriyonik kardiyak aktivite olarak bulundu. Abortla sonlanan gebeliklerde ortalama embriyonik kardiyak aktivite sayısı 110±10 dak iken terme ulaşan gebeliklerde 170±10/dak idi. Öne sürdüğümüz formülün çarpanı olan bu parametre tek başına prognostik öneme sahip olduğu gözlemlendi. İlk trimester sonografisinden elde edilen verilerin “[gestasyonel kese hacmi (mm³) / yolk kesesinin en uzun çapı (mm)] x embriyonik kalp atım sayısı (dakika)” şeklindeki formüle uygulanması ve ≥ 450 sonucuna ulaşılması durumunda, gebeliğin iyi prognoza sahip olabileceği sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

- 1- Bromley B, Harlow BL, Laboda LA, Benacerraf BR. Small sac size in the first trimester: a predictor of poor fetal outcome. Radiology. 1991 Feb;178(2):375-7.
- 2- Tadmor OP, Achiron R, Rabinowiz R, Aboulafia Y, Mashiach S, Diamant YZ. Predicting first-trimester spontaneous abortion. Ratio of mean sac diameter to crown-rump length compared to embryonic heart rate. J Reprod Med. 1994 Jun;39(6):459-62.
- 3- Nazari A, Check JH, Epstein RH, Dietterich C, Farzanfar S. Relationship of small-for-dates sac size to crown-rump length and spontaneous abortion in patients with a known date of ovulation. Obstet Gynecol. 1991 Sep;78(3 Pt 1):369-73.
- 4- Achiron R, Tadmor O, Mashiach S. Heart rate as a predictor of first-trimester spontaneous abortion after ultrasound-proven viability. Obstet Gynecol. 1991 Sep;78(3 Pt 1):330-4.
- 5- Kucuk T, Duru NK, Yenen MC, Dede M, Ergun A, Baser I. Yolk sac size and shape as predictors of poor pregnancy outcome. J Perinat Med. 1999;27(4):316-20.
- 6- Kupesic S, Kurjak A, Ivancic-Kosuta M. Volume and vascularity of the yolk sac studied by three-dimensional ultrasound and color Doppler. J Perinat Med. 1999;27(2):91-6.
- 7- Robinson HP, Shaw-Dunn J. Fetal heart rates as determined by sonar in early pregnancy. J Obstet Gynaecol Br Commonw. 1973 Sep;80(9):805-9.
- 8- Shenker L, Astle C, Reed K, Anderson C. Embryonic heart rates before the seventh week of pregnancy. J Reprod Med. 1986 May;31(5):333-5.
- 9- Jun SA, Ahn MO, Lee YD, Cha KY. Predictable ultrasonographic findings of early abortion. J Korean Med Sci. 1992 Mar;7(1):34-9.
- 10- Levi CS, Lyons EA, Zheng XH, Lindsay DJ, Holt SC. Endovaginal US: demonstration of cardiac activity in embryos of less than 5.0 mm in crown-rump length. Radiology. 1990 Jul;176(1):71-4.
- 11- Nyberg DA, Mack LA, Laing FC, Patten RM. Distinguishing normal from abnormal gestational sac growth in early pregnancy. J Ultrasound Med. 1987 Jan;6(1):23-7.
- 12- Laboda LA, Estroff JA, Benacerraf BR. First trimester bradycardia: A sign of impending fetal loss. J Ultrasound Med 1989;8:561.

GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS; HERKESİ TARAYALIM MI?

Gestational Diabetes Mellitus; Screen all of Them?

Dr. Merih Bayram, Dr. Canan Soyer, Dr.Güler Özer, Dr. F.Ceylan Sevinç

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

ÖZET

Amaç: Gestasyonel diabetes mellitus taramasında 50 g oral glukoz testinin gerekliliğinin araştırılması.

Çalışmanın Yapıldığı Yer: Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı.

Materyal ve Method: Çalışmaya 425 gebe dahil edildi. Bunların 274'üne 50 g oral glukoz tarama testi (OGL), riskli olan 149'una ise 100 g oral glukoz tolerans testi (OGTT) uygulandı.

Bulgular: Taranan 274 gebenin 30'unda (% 10,9) OGL sonucu 140 mg/dl ve üzerinde bulundu. Bunlardan hiç birine uygulanan OGTT'ler ile GDM tanısı konmadı. Risk taşıyan 149 gebeye, OGTT uygulandı. Bu gebelerin 9 (%6) tanesine GDM tanısı kondu. Bizim popülasyonumuzda GDM insidansı % 2 olarak tespit edildi.

Sonuçlar: Bu çalışma GDM için tüm gebelerin taranmasının gerekli olmadığını göstermektedir. Biz tam saha taraması yerine seçilmiş vakaların taranmasını öneriyoruz.

Anahtar Kelimeler: Gestasyonel Diabetes Mellitus, Tarama.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the necessitate of the 50-g glucose challenge test as a screening test for gestational diabetes mellitus.

Institution: Department of Obstetrics and Gynecology, Kırıkkale University Faculty of Medicine.

Material and Methods: Four hundred and twenty five adult pregnant women were included in the study. Two hundred and seventy four of them screened with a 1-hour, 50 g oral glucose challenge test (GCT). Three-hour, 100 g oral glucose tolerance tests (OGTT) were performed on risk positive 149 pregnant women.

Results : Of the 274 pregnancies screened, 30 (10.9%) had an initial oral GCT result of ≥ 140 mg/dl. Of those tested, none of them were diagnosed with GDM on the basis of greater ≥ 2 criteria.

One hundred and fourty nine risk positive pregnant women had initially tested with OGTT . Nine (6 %) of them were diagnosed with GDM. The incidence of GDM in our population was 2%.

Conclusions: . This study demonstrates that the universal screening for GDM is not necessary in all pregnant population. We recommend selective screening instead of universal screening.

Key Words: Gestational Diabetes Mellitus, Screening

GİRİŞ:

Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM), gebelikte saptanan ve şiddeti değişen karbonhidrat intoleransı olarak tanımlanır (1). GDM gebelikte görülme insidansı %1 ile %4 olarak bildirilmiştir. Dünya'da günde 135000 gebeliğin Diabetes Mellitus ile komplike olduğu düşünülmektedir, Türkiye'de ise bu rakamın 15000 ile 75000 olduğu tahmin edilmektedir (2-5). Komplike olmayan GDM'lu gebelerde perinatal mortalite yüksek olmasa da; morbidite açısından fetal makrozomi, neonatal hipoglisemi, respiratuar distress, polistemi, geçici neonatal takipne ve sarılık riski artışı gözlenir. Ayrıca GDM'lu gebelerde, gestasyonel hipertansiyon, polihidroamnios, sezaryenle doğum riski diğer gebelere göre yaklaşık on kat yüksektir (2). Bu veriler göz önüne alındığında polikliniğimize başvuran tüm gebelere, 24 ile 28. gebelik haftalarında tarama testi uygulanmıştır. Tarama testi pozitif olarak saptananlarla birlikte birinci derece akrabalarında diabetes mellitus ve özgeçmişinde kötü obstetrik öyküsü bulunan gebelere tanı amaçlı oral glukoz tolerans testi yapılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM:

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine 01.02.2002 ile 30.04.2003 tarihleri arasında başvuran ortalama yaşları $26,95 \pm 5,148$ olan 425 gebe çalışmaya dahil edildi. Birinci derece akrabalarında diabetes mellitus ve özgeçmişinde kötü obstetrik öyküsü (nedeni

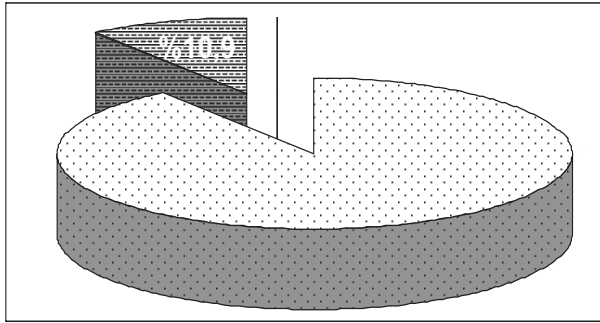
bilinmeyen intrauterin bebek ölümü, polihidroamnios ve 4000 gramın üstünde bebek doğurmuş olma) bulunan, GDM gelişimi açısından yüksek riskli olarak kabul edilen 149 gebeye 100gram oral glukoz tolerans testi (OGTT) uygulandı. Geri kalan 276 gebeye 50 gram oral glukoz tarama testi (OGL) yapılarak sonucu 140 mg/dl ve üzerinde bulunan 30 gebeye yüksek riskli grupta olduğu gibi OGTT uygulandı. OGL testi; günün herhangi bir saatinde gebeye 50 gram oral glukoz solusyonu içirildikten bir saat sonra, kan glukoz seviyesinin tespiti ile değerlendirildi. OGTT ise; üç günlük 250 gram/gün karbonhidratlı diyet sonrası 10-12 saatlik açlığın ardından sabah yapıldı. Açlık kan şekeri için kan alınmasını takiben 100 gram glukoz solusyonu oral olarak verildikten sonra 1., 2., 3. saat kan şekeri değerleri ölçüldü. Sonuçlar NDDG (National Diabetes Data Group) tarafından önerilen sınırlar esas alınarak değerlendirildi (Tablo I). NDDG değerleri, ADA (American Diabetes Association) ve ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) tarafından kabul edilen değerlerdir. Tüm sonuçlar sınırın altında ise test normal, iki veya daha fazla değer sınırın üstünde ise, tanı GDM olarak kabul edildi; bir değer bozuksa, test 15 gün sonra tekrarlandı. İstenilen parametreler, yüzde şeklinde ifade edildi; tanımlayıcı istatistiklerine bakıldı, karşılıklı değer artışlarının gözlemlenmesinde çapraz tablo kullanıldı. Çıkarılan sıklık tablosu üzerinde daha önce belirlenmiş sınıfların, araştırmanın boyutuna göre bulunduğu durumlar üzerinde hesaplamalar yapıldı. İstatistiksel analizler için SPSS 11.0 programı kullanıldı.

Tablo I : National Diabetes Data Group tarafından önerilen OGTT eşik değerleri

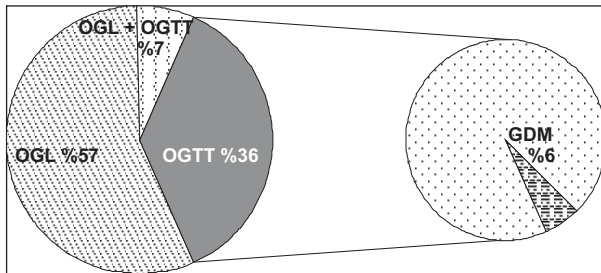
	O GTT Eşik Değerleri (mg/dl)
Açlık (0.saat)	105
1. saat	190
2. saat	165
3.saat	145

BULGULAR :

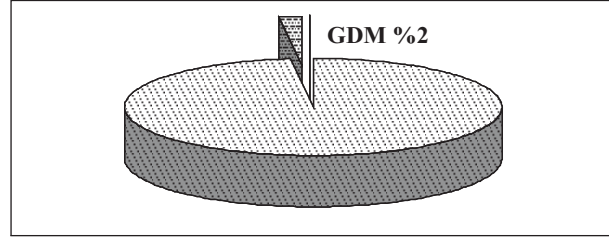
Çalışmaya dahil edilen gebelerin yaş ortalamaları $26,9 \pm 5,1$ yıl ve ortalama vücut ağırlıkları $62,6 \pm 10,1$ kg idi. 425 gebenin 274'üne OGL testi uygulandı. Bunların 30 tanesinde (%10,9) test sonucu pozitif bulundu (şekil 1). Test sonucu pozitif olan gebelerin sadece birinde OGTT'de tek değer yüksekliği tespit edildi. Bu gebenin on beş gün sonra tekrar edilen OGTT'si normal olarak saptandı. Direk OGTT yapılan 149 gebeden 9 tanesinde (%6) iki değer ve üzeri yükseklik tespit edildi (şekil 2). Bunların ikisinde 2, altısında 3, birinde ise 4 değer yüksekliği bulundu. Sonuç olarak, toplam 425 gebenin 9 tanesi (%2) GDM tanısı aldı (şekil 3).



Şekil 1: 274 Hastada pozitif OGL oranı



Şekil 2: Uygulanan test yüzdeleri ve OGTT uygulananlardaki GDM Oranı



Şekil 3: 425 Gebedeki GDM oranı

TARTIŞMA:

GDM tanı konulup tedavi edilmediği takdirde fetal makrozomi, gestasyonel hipertansiyon, polihidroamnios, neonatal hipoglisemi, respiratuar distress ve sezaryenle doğum oranlarında artış gibi fetal ve maternal komplikasyonlara neden olmaktadır (2). Bu nedenle etkili ve ucuz tarama yöntemlerinin saptanmasına yönelik pek çok çalışma yapılmaktadır.

Biz bu çalışmada, GDM tanısını saptamak için risk taşımayan gebelere OGL, riskli gruba ise OGTT yaptık. Sonuçları değerlendirdiğimizde risk taşımayan gebe grubunda GDM saptamazken, tanı koyulan GDM vakalarının tümünün riskli grupta yer aldığını gördük. Ayrıca bulduğumuz %2,1'lik GDM insidansının literatür ile uyumlu olduğunu saptadık (2-5). Buna göre biz de 1997 yılında yapılan IV. Uluslararası GDM toplantısında önerildiği gibi, tam saha taraması yerine seçilmiş vakaların OGTT tanı testi ile değerlendirilebileceğini düşünüyoruz. Williams ve ark.larının 2000 yılında yaptıkları çalışmada 1997 kriterlerine uyulduğu durumda çok az sayıda (%4) gebede GDM tanısı atlanacağı belirtilmiştir (6).

Buna karşın Ardawie ve ark.ları GDM taramasında 50 gram OGL'nin basit, ekonomik ve verimli bir test olduğu yorumuna varmışlardır (7). Wong ve ark.ları da hiç risk faktörü olmayan gebelerin GDM açısından OGL'nin kullanışlı bir tarama testi olduğunu savunmuşlardır (8).

2003 yılında Erem ve ark.larının çalışmasında ise 807 gebe 50 gram OGL ile taranıp pozitif olan 59 hastaya OGTT yapılmış ve 10'una (%1,23) GDM tanısı konulmuştur. Bu çalışmanın sonucunda GDM için evrensel tarama testinin Türk gebe popülasyonunda gerekli olmadığı kanısına varılmıştır (9).

Gebelerin GDM açısından taranmasında uygulanacak testlerin seçimi ve etkinliğinin araştırılması için daha geniş prospektif çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1-American Diabetes Association. Medical management of pregnancy complicated by Diabetes. 1995: 2nd Ed. Jovonovic Peterson L.(ed.) Alexandria Virginia.
- 2-Cengiz L, Gebelik ve Karbonhidrat Metabolizma Bozuklukları. Beksaç M.S.(Ed). Obstetrik; Maternal Fetal Tıp & Perinatoloji, 2001, Medikal & Nobel Türkiye; 589-615.
- 3-Cousins L., Insulin sensivity in pregnancy. Diabetes 1991; 2: 39-43.
- 4-Coustan DR Carpenter MW. The diagnosis of gestational Diabetes. Diabetes Care, 1998; 21:5-8.
- 5-Gabbe SG. Gestational diabetes mellitus. N Engl J Med 1985; 313: 1025.
- 6-Williams CB ve ark. Effect of selective screening for gestational diabetes. Diabetes Care, 1999 Mar;22(3):418-21.
- 7-Kyle CV, Cundy TF. Screening for gestational diabetes mellitus: can we be more efficient?. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2001 Aug;41(3):285-90.
- 8-Wong L, Tan AS. The glucose challenge test for screening gestational diabetes in pregnant women with no risk factors. Singapore Med J. 2001 Nov; 42(11):517-21.
- 9-Erem C, Cihanyurdu N, Deger O, Karahan C, Can G, Telatar M. Screening for gestational diabetes mellitus in northeastern Turkey. Eur J Epidemiol. 2003;18(1):39-43.

OVERLERİN DONDURULARAK SAKLANMASI

Cryopreservation of the Ovarian Tissue

Dr. Kemal Tekin, Dr. Ferit Saraçoğlu

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

ÖZET

Doğumdan önce insan yumurtalığında sonsuz miktarda tohum hücreleri [germ cells] oluşur ve yaşam ortasındaki menopozda hemen hemen bitene kadar sürekli olarak kullanılır. Henüz, bu yeri doldurulamaz deponun israfını önlemek için, kriyoprezervasyon, yumurtaların uzun süreli korunmasını sağlayan bir fırsat yaratsa da, kanıtlanmış bir metot yoktur. Bu teknoloji, sterilize tedaviye maruz kalan hastalardaki üretkenliği korumak için protansiyel olarak kullanılabilir, aksi takdirde erken menopoz riski oluşur. Yumurtalığın yapısı dondurularak saklamaya uygundur çünkü primordiyal foliküller fazla miktarda olup, gelişimsel olarak hareketsiz ve periferik olarak yerleşik durumdadır. İnsan yumurtalık dokusunun dondurulması, sistemik kanser tedavisinden sonraki fertilitiyi restore etmek için anahtar olabilir. Hayvan çalışmaları ve İmmün açıdan yetersiz farelerle yapılan insan yumurtalık zeno-nakil (xenografts) çalışmaları, yumurtalık transplantasyonun mümkün olduğunu göstermektedir. 1970'lerin başlarında hayvan embriyolarının düşük ısılarda başarılı depolanmalarının ardından, insan embriyonlarının depolanması teknikleri hayata geçirilmiş ve hızlı bir şekilde klinik in vitro fertilizasyon programlarının köşe taşı olmuştur. Kortikal parçalar, ya laparoskopik olarak toplanan biyopsilerden ya da korteksi bütün yumurtalıktan keserek hazırlanabilir.

Anahtar Kelimeler : Overlerin dondurulması, over, dondurma

ABSTRACT

A finite stockpile of germ cells forms in the human ovary before birth and is progressively utilised until it is almost exhausted at menopause in mid-life. Currently, there is no proven method for preventing wastage of this irreplaceable store, although cryopreservation provides an opportunity for long-term preservation of oocytes. This technology can potentially be used to conserve fertility in patients undergoing sterilising treatment or otherwise at risk of an early menopause. The structure of the ovary is well-suited to tissue storage because primordial follicles are abundant, development ally dormant and located peripherally. The freezing of human ovarian tissue may be the key for restoring fertility after systemic therapy of cancer. Animal studies and studies human ovarian xenografts in immunodeficient mice have shown that ovarian transplantation is feasible. Following successful storage of animal embryos at low temperatures in the early 1970s, techniques for banking human embryos were launched, and quickly become cornerstones of clinical in vitro fertilisation programmes. Thin cortical slices of tissue can be prepared either from biopsies collected laparoscopically or by dissecting the cortex from the whole ovary.

Keywords: Ovarian tissue cryopreservation, ovary, freezing

GİRİŞ

Son yıllarda, malign hastalıkları bulunan, özellikle de hemtopetik sistem hastalıkları olan, genç hastaların tedavilerinde heyecan verici gelişmeler olmuş, sağ kalım süreleri önemli derecede artmıştır. Ancak hastaların bu kemoterapiler için ödemesi gereken ücret oldukça yüksektir. Kullanılan sistemik terapi, hastaların büyük çoğunluğunda, infertiliteye hatta steriliteye neden olmaktadır(45) (E.Siebzehnürl, J.kohl, R.Dittrich 2000). Genç erkeklerle yıllardır sperm kriyoprezervasyonu önerilirken, Gosden'in, kanserli hastalarda yumurtalık dokusu için kriyoprezervasyonu önerdiği, "Yumurtalık ve testiküler dokuların transplantasyonu" hakkındaki kitabının yayınladığı 1996'ya kadar kadınlar için hiçbir seçenek yoktu (10)(Gosden ve Aubard, 1996). Bu arada, bir çok araştırma yumurtalık dokusunun kriyoprezervasyonun mümkün olduğunu göstermiştir. Yüksek oranlarda yumurta dondurmayı takiben eridiğinde varlıklarını sürdürebilmektedir (28) (Hovetta ve diğerleri, 1996; Oktay ve diğerleri, 1997).(16) Dondurulmuş/eritilmiş yumurtalık dokusunun başarılı bir *yeniden transplantasyonuna* dair bugüne kadar rapor edilmiş sadece bir vaka olmasına rağmen (14) (Oktay ve diğerleri, 1999), dokunun in-vitro kültürünün veya yeniden transplanasyonunun fertilitiyi restore etmenin bir yolu olup olmadığı hala tam olarak bilinmemektedir. Her durumda, eğer granuloza hücreleri bozulmamış ve yeterli miktarda mevcutsa küçük foliküllerden alınan yumurtaların maturasyonu muhtemelen işleyecektir.

Memeli gamet kriyoprezervasyonunun başlangıcından beri bilinen şudur: farklı hücre türleri, optimal hayatta kalabilirlik için farklı dondurma protokollerine gereksinim duyarlar (Leibo ve Mazur, 1971).

Kanserli genç kadınlarda kemoterapi ve radyoterapinin birlikte kullanılması yumurtalık üzerinde oldukça zararlı bir etki yaratıp foliküler deponun tükenmesine neden olsa bile, bu hastaların yaşam süresini artırmıştır. Remisyonu takip eden oto-graft sonrasında veya in vitro matürasyonda, yumurtalık dokusunun kemoterapi ve/veya radyoterapiden önce kriyoprezervasyonu, gonadal fonksiyonu ve doğurganlığı restore edebilir.

Son 25 yılda, yeni kemoterapi ve/veya radyoterapi tedavileri, bu tür tedaviler gonadotoksik olsa dahi, bir çok genç kaserli hastanın yaşama oranını belirgin bir şekilde iyileştirmiştir. İyonize radyasyondan kaynaklanan yumurtalık hasarı doza bağlıdır, ancak kemoterapiden kaynaklanan hasar kullanılan ilacın türüyle (alkalin araçlar, antimetabolitler, alkaloitler), dozuyla, tedavinin uzunluğuyla ve hastanın yaşıyla ilgilidir. Yumurtalık dokusunun kriyoprezervasyonu, kemoterapi ve/veya radyoterapi tedavisinden dolayı yumurtalık işlevini kaybetme riski bulunan hastalarda, hem steroidojenik ve gametojenik fonksiyonları korumak için etkileyici bir stratejidir. Yumurtalık dokusunun eldesi ve saklanması, yumurta ve embriyo saklanması göre belirgin avantajları vardır.

Olgun yumurtalar (oocytes), sadece gonadotropin stimülasyonundan sonra toplanabilir; ve en son sonuçlar donmuş/eritilmiş yumurtalarda yüksek bir yaşama oranı göstermiş olsa bile, büyük miktarlarda hiçbir zaman mevcut değildir. Embriyo kriyoprezervasyonu sadece bir dereceye kadar etkilidir ve bir çok etik ve yasal problemler ortaya çıkarmaktadır. Tersine, yumurtalık dokusunda büyük miktarlarda var olan primordial foliküller, kriyoprezervasyon için daha uygundur çünkü küçüktürler, zona pellucida yoktur ve metabolik olarak durgun ve stabildirler. Ayrıca, yumurtalık dokusu kriyoprezervasyonu, kemoterapi veya abdominal radyasyona maruz kalan ergenlik öncesi kızlardaki doğurganlığı sağlamak için tek olasılıktır, çünkü çok genç oluşları nedeniyle yumurtalık stimülasyon terapisi gerekli değildir.

Kemo- veya radyoterapiden önceki yumurtalık dokusunun kriyoprezervasyonu, iltihaplı hastalıklardan, kötü-huyulu hastalıklardan, sistemik hastalıklardan (Hodgkin ve Non Hodgkin lenfoma), ekstrapelvik hastalıklardan (göğüs kanseri, foliküler tiroid karsinoma, sirotik bir karaciğerdeki hepatoselüler karsinoma, böbreksel karsinoma) ve pelvik hastalıklardan (kolon karsinomu, invazif serviks karsinomu, vajinal lenfoma, yumurtalık adeno-karsinomu) etkilenen doğurgan hastalarda endike olabilir.

Belirsiz olan egzoftik yumurtalık tümörlerinde, makroskopik düzeyde normal görünen yumurtalık korteksin var olabileceği, ve korteks hastanın yararına geri kazanılabileceği için, dondurma yararlı olabilir. Kortikal dokuya kriyoprezervasyon uygulanacaksa, bu seçim bir patologa danışılarak yapılmalıdır; oto-graf yoluyla kanserin tekrar aktif hale gelmesi riskinden dolayı, bu hastalara önerilecek tek alternatif, in vitro fertilizasyondur.

Yumurtalık dokusu kriyoprezervasyonunun diğer bir ilave uygulaması ise, Turner sendromuna sahip olan kadınların

hamilelik kontrolüdür; Turner sendromu, yumurtalık foliküllerinin tekrar nakli veya in vitro oluşmasında, infertilite tedavisi için bir seçenek olabilir. Yumurtalık dokusunun steroidojenik fonksiyonu, nakil yoluyla restore edilebilir; böylece hastalar hormon yerleştirme terapisi (HRT) almaktan kaçınmış olurlar.

Yumurtalık dokusunun depolanması, cerrahi tedavilerden sonra yumurtalık fonksiyonunu kaybetme riski taşıyan ve sürekli yumurtalık kistlerinden ıstırap çeken hastalar için bir fırsat olarak görülebilir.

Eritmeden sonra, doku, başka medikal yardıma gerek kalmaksızın hamileliklere izin veren normal alanına (ortotopik) nakledilebilir, veya hamilelikleri elde etmek için IVF'ye başvurmayı gerektirerek dokunun normal pozisyonundan farklı bir alana (heterotopik) nakledilebilir.

Buna ilaveten, eritmeden sonra, yumurtalık folikülleri, bir IVF programı için metafaz II yumurtalarını elde etmek için in vitro olarak büyütülüp yetiştirilebilir.

NEDEN OVER DOKUSU ?

Over dokusunun saklanması, primordial foliküllerin, kriyo-toksititeye karşı, gelişen foliküllerin direndiğinden daha iyi direnmeleri (16) (Oktay ve diğerleri, 1997) prensibine bağlıdır. Nispeten pasif ve hareketsiz bir metabolizma, zona pellucida eksikliği, ve metafaz mikrotübülleri bu ayrıcalığı primordial foliküle vermektedir (13) (Oktay ve diğerleri, 1998). Buna ilaveten, daha küçük hücre ebatı, yumurtadaki kriyoprotektanların daha hızlı penetrasyonuna olanak tanır. Primordial folikülleri izole etmek mümkün olmuştur (16) (Oktay ve diğerleri, 1997) ancak günümüzde bu folikülleri korumanın tek pratik yolu oto-transplantasyonu gerçekleştirmek için onları doku içerisinde kriyoprezerve etmektir.

Tablo.1 :Folikülleri, yumurtaları ve yumurtalık dokularını biriktirme için mevcut seçeneklerin karşılaştırılması

Hücre/doku türü	Boyut(ebat)	Avantaj	Dezavantaj
Primordiyal folikül	30 – 50 µm	En az ayırt edilmiş ZP ^a yok Hücre mitotik iğ yok	İzole edilmesi zor Alt zara hasar Kültür henüz olası değil
Preantral folikül	60 – 200 µm	İzolesi kolay Hücre mitotik iğ yok Kültür olası	ZP hasarı Daha fazla ayırt edilmiş
Profaz I yumurta	80 – 100 µm	Mihver yok Kısa in vitro maturasyon	ZP hasarı Düşük IVM ve fertilizasyonu ^b Çok a z canlı doğum
Profaz II yumurta	80 – 100 µm	Elde edilmesi kolay	ZP hasarı Hücre mihveri hasarı Organel hasarı Çok az canlı doğum
Yumurtalık korteksi	1x3 cm'lik Şeritlere 1x1 mm	Elde edilmesi kolay Stromayı korur Fertiliteyi restore eder Kanser tedavisinden önce önleyici	Deneyssel Kanserli hücre oluşumu riski

^aZP, zona pellucida. ^bIVM, in vitro maturasyon.

Antral foliküller, ya profaz-I ya da metafaz-II safhasındaki yumurtaları içerir, ve bunlar kriyo-hasara çok daha fazla maruz kalırlar (Tablo 1). Büyük hücre ebatı ve zona pellucidaya ilave olarak, metafaz II yumurtaları içermiş oldukları mikrotübüller nedeniyle profaz I yumurtalarına göre ek bir dezavantaja sahiptirler.

Çevresel ısıdaki küçük değişikliklerin bile, her ne kadar hasarın bir kısmı tekrar ısıtma vasıtasıyla tersine döndürülse de, mikrotübüllerdeki proteinlerine zarar verdiğini göstermiştir (48) (Pickerin ve diğerleri, 1990; (47) Gook ve diğerleri, 1993). Mikrotübüller, sürekli olarak bir uça bir araya gelen ve diğer uça rutin bir şekilde ayrılan dinamik bir yapıdadır. Kromozomlar, hücreler çözme sonrası ısınırken mitotoik iğ iplikleri ekvator boyunca tekrar birleşip dizilse/sıralansa'da, birinci maturasyon bölgesinde gerçekleşen

bir kromozom ve aneuploidi riski vardır (14) (Oktay ve Gosden, 1999). Ayrıca, antral folikül yumurtalarının molekül ve organellerin organizasyonu ve trafiğinde anlamlı değişikliklere yol açabilen kriyoprezervasyon prosesi nedeniyle hasara uğradığı gösterilmiştir (49) (Vincent ve Johnson, 1992). Buna ek olarak, çalışmalar göstermiştir ki, kriyoprezervasyon, zona pellucidanın sertleşmesine neden olmuş, ve bu da doğal fertilizasyonu önlemiştir (14)(Oktay ve Gosden, 1999).

Over dokusunun saklanması prosesinde kortekste ki primordiyal foliküllerin miktarının da donma / çözme sonrası fertilizasyonun sağlanmasında ve efektif olabimesinde önemli olduğu yapılan çalışmalarda ortaya çıkmaktadır. Yaş arttıkça folikül sayısında düşüş olduğu (45) (E. Siebzehrübl, J. Kohl, R. Dittrich, L. Wildt) çalışmalarında gösterilmiştir. (Tablo2)

Tablo. 2: Toplam folikül sayısının ve primordiyal foliküllerin yüzdesinin yaş bağımlılığı

Yaş (yıllar)	≤ 25	26 -35	≥36
mm ² başına foliküllerin ortalama sayısı	18	16	3
Primordiyal foliküllerin yüzdesi %	96	96	77

Primordiyal foliküllerin yüzdesi, 26 yaşının altındaki genç kadınlarda %95'e ulaşırken, 39 yaşın daha üzerindekielerde yaklaşık %75'tir.

Kriyobiyojideki gelişmelere rağmen dondurulan doku veya kök hücreler çözüldükten sonra engafman olana kadar belli bir miktarda kayba uğrarlar.

Tablo.3: Geleneksel, yavaş kriyoprezervasyon protokolünden sonra, insan yumurtalarının, granuloza hücrelerin, ve bütün olarak foliküllerin yaşayabilirliği *

Grup	Yaşayabilirlik (survival)		
	Bütün folikül	sadece yumurta	yumurta +>%50 granuloza
Kontrol	51.9	87.6	74.8
Donmuş/erimiş	40.4	84.7	70.4

Elde edilen bilgiler, yumurtalık korteksinin milimetre karesi başına bulunan primordiyal folikülleri içeren folikül sayısının yaşa bağımlı olduğuna ve yaşın artmasıyla düştüğü daha önceki çalışmalarda tespit edilmiştir (Winter 1960). Ayrıca, yumurtalık rezervini oluşturan primordiyal foliküllerin yüzdesinin yaşın artmasına bağlı olarak düştüğü bulunmuştur. Genç kadınlarda sayılan foliküllerin %96'sı primordiyaldı, foliküllerin sadece %77'si 35 yaşın üstündeki kadınlarda primordiyaldı, ki bu durum gelişen/büyüyen folikül parçalarının arttığına ilişkin görüşü desteklemektedir. Bu, genç bir kadın veya kızdaki biyopsi aldığımızda dondurma için mevcut olan foliküllerden binlercesine sahip olduğumuz, ancak yaşlı kadınlarda ise yüzlerle sınırlı olduğumuz anlamına gelmektedir. Foliküllerden sadece %40'ının erime prosesini tamamıyla bozulmamış olarak atlatılabileceğini hesaba katarak, diyebiliriz ki, 35 yaşın üzerindeki kadınlarda fertilitiyi muhafaza etmek veya sağlamak oldukça sınırlıdır. Her zaman

olduğu gibi eğer yaklaşık 100 mm²'lik bir biyopsi alınırsa, bu kadınlar eritme prosesini müteakip sadece 20 foliküle sahip olacaklardır. Onların prognozlarını geliştirmenin bir yolu yumurtalık kortekslerinden alınan daha büyük bir parçayı dondurmak olacaktır. Ancak bütün organ (her iki yumurtalık) çıkarılsa (2x2x35x25 mm = 3500 mm² =10 500 folikül = 8085 primordiyal folikül) dahi, sadece 3200 folikül, erimeden sonra canlı kalabilecektir. Kıyaslısak, 26 yaşından küçük genç bir kadın, sırasıyla hali hazırda mevcut 1800 ve erime prosesinden sonra ise 63000 foliküle sahip olacaktır.

Elde ettiğimiz bilgiler beklendiği gibi çoğunlukla genç hastaların yumurtalık dokusunun kriyoprezervasyonundan fayda gördüğünü göstermektedir. Bu dezavantaj, kanser tedavisinden sonra fertilitate konservasyonu arayan çoğu hastanın genç kadınlar olacağı gerçeğiyle kısmen telafi edilmektedir.

Uygulamalar

Donmuş-eritilmiş gonadal dokunun potansiyel uygulamaları hakkında, kim için sağlanması gerektiğine ve prosedürün en iyi nasıl yapıldığına dair, bir çok spekülasyon olmuştur. Potansiyel olarak, fertilite, orto- veya heterotopik alanlara doku oto-nakli aracılığıyla veya in vitro folikül kültürü ve IFV'den sonra restore edilebilir. Birincisi için güçlü deneysel destek olmasına rağmen, saklanmış dokunun eski kanser hastalarına geri döndürülmesi hususunda güvenlik endişeleri mevcuttur (46)(Shaw ve diğerleri, 1996). Folikül kültürü teknolojisinden ise, önemli bir gelişmenin yakın gelecekte elde edilip edilemeyeceğine dair şüpheler vardır. Doku saklanmasına dair klinik uygulamalarda daha fazla araştırma yapılana kadar ihtiyatlı olunmalıdır.

Tablo .4:

Yumurtalık dokusu depolanmasına ilişkin potansiyel uygulamalar

Acil yumurtalık konservasyonu
Prematür yumurtalık başarısızlığına karşı fertilite koruması
Normal yaşlanma prosesinden alınan yumurtaların prezervasyonu
Yumurta (oocyte) gelişimi üzerine araştırma
Hayvanlarda fertilite konservasyonu

Ancak deneysel araştırmalar göstermektedir ki, primordiyal foliküller kriyoprezerve edilebilir ve tekrar canlandırılabilir, ve tanıtm/duyurular genç hastaların ve sterilize kemoterapi gören çocukların anne-babalarının beklentilerini artırmaktadır. Üreten yaştaki daha fazla insan artık tedavi edilebiliyor veya bu bireyler eskiden olduğundan daha çok, kansere karşı uzun-sürekli hayatta kalmayı başarabiliyorlar ve bu anlamda fertiliteyi korumak önemlidir. Yumurtalıkların korunması, onların cerrahi translokasyonu ve donmuş embriyon saklanması, bunların hepsi denenmiş ve çalışılmıştır. Yumurtalık dokusunun dondurularak saklanması, özellikle çocuklar ve IVF-bazlı metotları kullanamayan

diğerleri için yeni bir seçenek sunmaktadır. Primordiyal foliküllerdeki tohum hücrelerinin (germ cells) potansiyel olarak çok büyük rezervinin depolanması teorik olarak cezbedicidir, çünkü, nispeten kolaydır ve doğal fertilite restorasyonuna olanak tanıyabilir. Dokunun dondurulmasından sonraki yumurtalık nakli (grafting), 40 yıl önce kemirgenlerde başarılı ve görünen o ki artık uygulama eşiğindedir. Ancak bu, uzun vadede, yumurtaları in vitro olarak daha ekonomik bir şekilde ve hastalık transferi riskini bertaraf edecek biçimde yetiştirilene kadar, klinik bir problem için ancak ara bir çözüm olabilir.

Bozulmamış bir organın saklanması vasıtasıyla fertilitenin tam olarak restorasyonu henüz bir seçenek değildir, ve yakın gelecek için, ortotopik alanlara yumurtalık dokusu parçalarının nakledilmesi en güvenlisidir. Bu, harcanan emeğe, ancak eğer doku, gebe kalmayı ve kalıcı hamileliği sağlamak için uzun bir süre süresince, mesela 1 veya 2 yıl, yumurtalık periyotlarını muhafaza edecek yeterli folikül içeriyorsa değerlidir. Yeterli doku mevcut olduğunda, prosedür, birinci nakildeki foliküller tükendikten sonra tekrar edilebilir. Nakil yaşamını uzatmanın normal bir menapozdan sonra hormon yerleştirme terapisinin (HRT) yerini alması, mevcut bilgiler ışığında olası değildir; öyleyse, yumurtalık dokusu biriktirimi ve transplantasyonu öncelikle bir fertilite yardımı olarak kabul edilmelidir.

Sonuçlar

Yumurtalık dokusu kriyoprezervasyonunda ve naklinde son beş yılda önemli gelişmeler olmuştur. Artık, bu prosedürün etkinliğini test etmek için, büyük çapta insan transplantasyonu çalışmalarına ihtiyaç vardır. Buna ilaveten, hem daha iyi kriyoprotektan ve kriyoprezervasyon protokolleri geliştirmek için hem de dondurma-eritme ve nakil prosesi süresince normalde olan folikül kayıplarını azaltmaya yönelik yeni transplantasyon teknikleri bulmak için araştırmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1- Meir D, Lewin A, Or R, Rachmilewitz E, Slavin S, Schenker JG, et al. Ovarian failure post chemotherapy in young cancer patients risk assessment indicate the need for intervention. Presented at the 53rd American Society for Reproductive Medicine Annual Meeting, Cincinnati, Ohio. Fertil Steril 1997;68:S218.
- 2- Nugent D, Meir D, Brook PF, Aubard Y, Gosden RG. Transplantation in reproductive medicine: previous experience, present knowledge and future prospects. Hum Reprod Update 1997;3:267-80.
- 3- Gosden RG, Baird DT, Wade JC, Webb R. Restoration of fertility to oophorectomized sheep by ovarian autograft stored at 2196°C. Hum Reprod 1994;9:597-603.
- 4- Newton H, Aubard Y, Rutherford AJ, Sharma V, Gosden RG. Low temperature storage and grafting of human ovarian tissue. Hum Reprod 1996;11:1487-91.
- 5- Baird, D.T., Webb, R., Campbell, B.K., Harkness, L.M., Gosden, R.G., 1999. Long-term ovarian function in sheep after ovariectomy and transplantation of autografts stored at -196°C. Endocrinology 140,462471.
- 6- Bosma, G.C., Custer, R.P., Bosma, M.J., 1983. A severe combined deficiency mutation in the mouse. Nature 301, 527530.
- 7- Cox, S.-L., Shaw, J.M., Jenkin, G., 1996. Transplantation of cryopreserved fetal ovarian tissue to adult recipients of mice. J. Reprod. Fertil. 107, 315322.
- 8- George, M.A., Pickering, S.J., Braude, P.R., Johnson, M.H., 1996. The distribution of alpha- and beta-tubulin in fresh and aged human and mouse oocytes exposed to cryoprotectant. Hum. Reprod. 2, 445456.
- 9- Gook, D.A., Osborn, S.M., Johnston, W.I.H., 1993. Cryopreservation of mouse and human oocytes using 1,2-propanediol and the configuration of the meiotic spindle. Hum. Reprod. 8, 11011109.
- 10- Gosden, R.G., Boulton, M.I., Grant, K., et al., 1994b. Follicular development of ovarian xenografts in SCID mice. J. Reprod. Fertil. 101, 619623.

- 11-Harp, R., Leibach, J., Black, J., Keldahl, C., Karow, A., 1994. Cryopreservation of murine ovarian tissue. *Cryobiology* 31, 336-343.
- 12-Newton, H., Aubard, Y., Rutherford, A., Sharma, V., Gosden, R., 1996. Low temperature storage and grafting of human ovarian tissue. *Hum. Reprod.* 11, 1487-1491.
- 13-Oktay, K., 1998. New horizons in assisted reproduction. *Assist. Reprod. Rev.* 8, 51-54.
- 14-Oktay, K., Gosden, R.G., 1999. Cryopreservation of human oocytes and ovarian tissue. In: Brinsden, P.R. (Ed.), *A Textbook of invitro Fertilization and Assisted Reproduction*. Parthenon Publishing, London, UK.
- 15-Oktay, K., Newton, H., Gosden, R.G. Transplantation of banked human ovarian tissue results in follicle growth initiation in SCID mice. *Fertil. Steril.* in press.
- 16-Oktay, K., Nugent, D., Newton, H., Salha, O., Gosden, R.G., 1997. Isolation and characterization of primordial follicles from fresh and cryopreserved human ovarian tissue. *Fertil. Steril.* 67, 481-486.
- 17-Oktay, K., Newton, H., Aubard, Y., Gosden, R.G., 1998a. Cryopreservation of human oocytes and ovarian tissue: an emerging technology? *Fertil. Steril.* 69, 17.
- 18-Oktay, K., Newton, H., Mullan, J., Gosden, R.G., 1998b. Development of human primordial follicles to antral stages in SCID: hpg mice stimulated with follicle stimulating hormone. *Hum. Reprod.* 13, 1133-1138.
- 19-Posada MN, Kolp L, Garcia JE. Fertility options for female cancer patients: facts and fiction. *Fertil Steril* 2001;75(4):647-53.
- 20-Meirow D, Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. *Hum Reprod Update* 2001;7(6):535-43.
- 21-Grundy R, Gosden RG, Hewitt M, et al. Fertility preservation for children treated for cancer: scientific advances and research dilemmas. *Arch Dis Child* 2001;84:35-59.
- 22-Arnon J, Meirow D, Lewis-Roness H, et al. Genetic and teratogenic effects of cancer treatments on gametes and embryos. *Hum Reprod Update* 2001;7(4):394-403.
- 24-Fabbri R, Porcu E, Marsella T, et al. Human oocyte cryopreservation: new perspectives regarding oocyte survival. *Hum. Reprod* 2001; 16(3):411-6.
- 25-Newton H, Aubard Y, Rutherford A, et al. Low temperature storage and grafting of human ovarian tissue. *Hum Reprod* 1996;7:1487-91.
- 26-Picton H, Gosden R. Cryopreservation of ovarian tissue. In: *Female infertility therapy*. London: Martin Dunizt Ltd.; 1997, Vol. 25, p. 275-99.
- 27-Aubard Y, Poirot C, Piver P, et al. Are there indications for ovarian tissue cryopreservation? *Fertil Steril* 2001;76(2):414-5.
- 28-Hovatta O. Pregnancies in women with Turner's syndrome. *Ann Med* 1999;31:106-10.
- 29-Oktay K, Alp Aydin B, Karlikaya G, et al. A technique for laparoscopic transplantation of frozen-banked ovarian tissue. *Fertil Steril* 2001;75(6):1212-16.
- 30-Radford JA, Lieberman BA, Brison DR, et al. Orthotopic reimplantation of cryopreserved ovarian cortical strips after high-dose chemotherapy for Hodgkin's lymphoma. *Lancet* 2001;357:1172-5.
- 31-Oktay K, Economos K, Kan M, et al. Endocrine function and oocyte retrieval after autologous transplantation of ovarian cortical strips to the forearm. *JAMA* 2001;286(12):1490-3.
- 32-Gougeon A. Dynamics of follicular growth in the human: a model from preliminary results. *Hum Reprod* 1986;1(2):81-7.
- 33-Hovatta O, Sylve R, Krausz T, et al. Cryopreservation of human ovarian tissue using dimethylsulphoxide and propanediol-sucrose as cryoprotectant. *Hum Reprod* 1996;11(6):1268-72.
- 34-Gook A, Edgar DH, Stern C. The effects of cryopreservation regimens on the morphology of human ovarian tissue. *Mol Cell Endocrinol* 2000;169:99-103.
- 35-Nisolle M, Casanas-Roux F, Qu J, et al. Histologic and ultrastructural evaluation of fresh and frozen-thawed human ovarian xenografts in nude mice. *Fertil Steril* 2000;74(1):122-9.
- 36-Lass A, Sylve R, Abrams DC, et al. Follicular density in ovarian biopsy of infertile women: a novel method to assess ovarian reserve. *Hum Reprod* 1997;12(5):1028-31.
- 37-Iwai T, Nanbu Y, Iwai M, et al. Immunohistochemical localization of oestrogen receptors and progesterone receptors in the human ovary throughout the menstrual cycle. *Virchows Archiv A Pathol Anat* 1990; 417:369-75.
- 38-Gerdes J, Lemke H, Baisch J, et al. Cell cycle analysis of a cell proliferation associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki67. *J Immunol* 1984;133:1710-5.
- 39-Hockenbery DM, Zutter M, Hickey W, et al. Bcl2 protein is topographically restricted in tissues characterized by apoptotic cell death. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:6961-5.
- 40-Oktay K, Yih M. Preliminary experience with orthotopic and heterotopic transplantation of ovarian cortical strips. The cryobiology of assisted reproduction: gametes and gonads. *Seminars Reprod Med* 2002;20(1):63-74.
- 41-Hovatta O, Sylve R, Abir R, et al. Extracellular matrix improves survival of both stored and fresh human primordial and primary ovarian follicles in long-term culture. *Hum Reprod* 1997;12(5):1032-6.
- 42-Hovatta O, Wright C, Krausz T, et al. Human primordial, primary and secondary ovarian follicles in long-term culture: effect of partial isolation. *Hum Reprod* 1999;14(10):2519-24.
- 43-Wright CS, Hovatta O, Margara R, et al. Effects of follicle-stimulating hormone and serum substitution on the in-vitro growth of human ovarian follicles. *Hum Reprod* 1999;14(6):1555-62.
- 44-Seymour JF. Ovarian tissue cryopreservation for cancer patients: who is appropriate? *Reprod Fertil Dev* 2001;13:819.
- 45-E. Siebzehnrbühl, J. Kohl, R. Dittrich, L. Wildt 2000; 21-23
- 46-Shaw JM, Bowles J, Koopman P, Wood EC, Trounson AO, Fresh and cryopreserved ovarian tissue samples. *Hum. reprod.* 1996; 11; 1968-73
- 47-Gook, D.A., Osborn, S.M., Johnston W.L.H., 1993 *Hum. Reprod.* 8, 1101-1109
- 48-Pickering, S.d., Bravde, P.R., Johnson, M.H., Cant, R.M., Currie, R.M., 1990 *Fertil Steril* 54, 102-108
- 49-Vincent, C., Johnson, M.H., 1992 *Reprod. Biol.* 14, 73-100

GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS TANISINDA, ELLİ GRAM VE YETMİŞBEŞ GRAM ORAL GLUKOZ TOLERANS TESTLERİNİN ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Comparison of the Efficiency of Fifty Gram and Seventy Five Gram Oral Glucose Tolerance Tests in the Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus

Dr. Ö. Moraloğlu, Dr. P. Möröy , Dr. E. Tonguç, Dr. B.Özdağ, Dr. M. Uğur, Dr.L.Mollamahmutoğlu

Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ÖZET

Amaç: Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) tanısı ve perinatal sonuçların prediktivitesi açısından 50gr ve 75gr oral glukoz tolerans testlerinin etkinliğinin karşılaştırılması.

Materyal ve Metod: Bu çalışma Ağustos-Kasım 2002 tarihleri arasında hastanemiz antenatal polikliniğine başvuran, 24-28 gebelik haftaları arasında olan 185 sağlıklı gebe üzerinde yapıldı. GDM açısından risk faktörleri sorgulanan olgular randomize olarak iki gruba ayrıldı. Grup 1'e (n=98) 50gr glukoz yükleme testi ve venöz plazma glukoz değeri 140 mg/dl üzerinde olanlara 100gr oral glukoz tolerans testi (OGTT), Grup 2'ye (n=74) 75gr OGTT uygulandı. Grup 1'de 100gr OGTT sonucunda açlık 105 mg/dl, 1.saat 190 mg/dl, 2.saat 165 mg/dl, 3.saat 145 mg/dl kestirim değerlerinden en az iki değeri yüksek bulunan olgulara National Diabetes Data Group (NDDG) kriterlerine göre GDM tanısı konuldu. Grup 2'de 2. saat plazma glukoz değeri 140mg/dl üzerinde olanlara WHO kriterlerine göre anormal glukoz toleransı (AGT) tanısı konuldu. Hastanemizde doğurmayan 13 olgu çalışma dışında tutuldu. GDM ve AGT tanısı alan ve almayan olgular perinatal ve neonatal özellikler açısından karşılaştırıldı. Sonuçların karşılaştırılmasında ki-kare, bağımsız örneklerde t-testi ve rölatif riskler kullanıldı.

Bulgular: İki grup arasında yaş, BMI (vücut kitle indeksi), gravida, parite, preterm eylem, sezeryan oranı, doğum haftası, apgar skorları açısından anlamlı bir fark bulunmadı. Ailede diyabet öyküsü açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı (p=0.035). Grup 1'de 6 olgu (% 6) GDM tanısı alırken Grup 2'de 6 olgu AGT tanısı aldı (% 8). Grup 1'de GDM tanısı alanların BMI'leri normal olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu (p=0.002). Yine Grup 1'de GDM tanısı alan olgularda polihidramnios oranı istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu (p=0.008). Her iki grupta da makrozomi ve hipoglisemi riski normal olgulardan yüksek bulundu. Her iki grupta da intrauterin fetal exitus saptanmadı.

Sonuçlar: WHO kriterleri anormal perinatal sonuçların (özellikle makrozomi) prediktivitesinde NDDG kriterleri kadar etkin olduğu saptanmıştır. Bu çalışma sonucunda, uygulama kolaylığı, tanı için 100 gr OGTT gibi ikinci bir testi gerektirmemesi ve gebelik sonrası takiplerde uygulanılacak standart bir test olması nedeniyle 75 gr OGTT'nin kullanılması önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Gestasyonel diabetes mellitus, Anormal glukoz toleransı, Tanı, Perinatal Sonuçlar

ABSTRACT

Objectives: To compare the efficiency of fifty and seventyfive gram oral glucose tolerance tests in the diagnosis of gestational diabetes mellitus (GDM) and in the prediction of perinatal outcomes.

Materials and Methods: One hundred eightyfive pregnant women of 24-28 weeks gestation whom admitted for routine prenatal visits, between August-October 2002 were included in the study. A detailed history including the risk factors for GDM was taken and patients were randomized into two groups. Patients recorded with odd numbers (group 1, n=98) were given 50 gr oral glucose and if first hour venous plasma glucose value exceeded 140mg/dl, 100 gr oral glucose tolerance test (OGTT) was performed. In group 1, if any two measured values exceeded cut-off levels, those patients were diagnosed as GDM according to NDDG (National Diabetes Data Group) criteria. Patients recorded with even numbers (group 2, n=74) were given 75 gr OG load, and categorized as impaired glucose tolerance (IGT), if the second hour value exceeded 140 mg/dl according to WHO criteria. Thirteen cases that have delivered outside the institution were excluded from the study. In both groups, perinatal and neonatal outcomes of cases diagnosed to have GDM or IGT, were compared with normal subjects.

Results: Mean age, body mass index (BMI), gravity, parity, prevalence of preterm labor and cesarean delivery, gestational age at birth and apgar scores were not statistically different between the two groups. The rate of family history of diabetes were statistically different between the two groups (p= 0.035). Six patients in group 1 (% 6) were diagnosed to have GDM and six patients in group 2 (% 8) were diagnosed as IGT. In group 1 cases with GDM were significantly higher mean BMI than controls (p=0.002). Besides in group 1, cases with GDM have higher rates of polyhydramnios than controls (p=0.008). These macrosomia and hypoglycemia risks were found to be higher in GDM and IGT cases than normal controls. In both groups, there was neither intrauterine nor neonatal fetal deaths.

Conclusions: WHO criteria were found to be equally predictive for adverse perinatal outcomes as well as NDDG criteria. Seventyfive gram OGTT is a one step test, easy to apply and has the advantage of direct comparison with standart OGTT in non pregnant state.

Key Words: Gestational diabetes mellitus, impaired glucose tolerance, diagnosis, perinatal outcome.

GİRİŞ

Gebelik insülin rezistansının arttığı bir durumdur. (1) İlerleyen gebelik haftalarında açlıkta insülinin plazma değeri yükselir, beslenmeye yüksek insülin değeri ile cevap verilir. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) ilk defa gebelikte ortaya çıkan, değişik derecelerdeki karbonhidrat intoleransı olarak tanımlanır.

Yapılmış çalışmalardan elde edilen verilere göre

tedavi edilmemiş GDM, artmış perinatal ve maternal morbidite ile birliktedir. (2) Maternal olarak preeklampsi, hidramnios, operatif doğum, üriner sistem enfeksiyonu ve ileride aşikar diyabet gelişme riski artar. Perinatal dönemde makrozomi, omuz distosisi, doğum travması, respiratuar distress sendromu, neonatal hipoglisemi, hiperbilirübinemi, prematürite ve polistemiye artış görülür. (3)

GDM'nin maternal ve fetal morbidite üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle hem gestasyonel diabetes üzerine yapılan 2. ve 3. uluslararası workshop konferansında hem de American Diabetes Birliği tarafından, bütün gebelerin GDM açısından taranması önerilmiştir. (4,5,6)

Kullanılan diagnostik kriterler ve seçilen popülasyona göre GDM insidansı %3 ile %12 arasında değişmektedir. Oral glukoz tolerans testi gebeliğin diabetojenik stresinin gebeliğin geç dönemlerinde (24-28 gestasyonel hafta) belirginleşmesini temel almıştır ve en iyi tokluk durumunda ortaya çıkmaktadır.

GDM tanısında kabul görmüş 2 test bulunur. Bunlardan Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Diabetes Data grubunun (NDDG) önerdiği test, 50 gram oral glukoz yüklemesini takiben birinci saatte alınan değer 140 mg/dl nin üzerindeyse, 100 gram oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile 3 saatlik değişik plazma glukoz kestirim değerleriyle tanı konmasıdır. (8) En az 2 ya da daha fazla değer yüksekliği halinde GDM tanısı konur. (9) Fakat test süresi, maliyeti ve uygulanım zorluğu nedeniyle bu test gestasyonel diabeti olan küçük bir gruba belirlemek için çok ideal değildir.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ise GDM tanı kriterlerinin gebe olmayan erişkinlerle aynı olması gerektiğini belirtmiş ve 75 gram 2 saatlik OGTT'yi önermiştir. (10)

Bu çalışmanın amacı, GDM tanısı ve perinatal morbidite açısından 50 gram ile 75 gram oral glukoz yükleme testlerinin prediktivite değerlerinin karşılaştırılmasıdır.

MATERYAL VE METOD

Ankara Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Antenatal Polikliniğine Ağustos 2002 ve Kasım 2002 tarihleri arasında antenatal takip amaçlı başvuran 24-28'inci gebelik haftaları arasındaki 185 gebe çalışmaya alındı. Daha önce diabetik olduğu bilinen gebeler ve çoğul gebeliği tespit edilenler çalışma kapsamı dışında bırakıldı.

Olguların adet düzeni ve son adet tarihine yönelik anemnezi alındıktan sonra, GDM için risk faktörleri olan anne yaşı, paritesi, abortus varlığı, boyu, gebelik öncesi kilosu, ailede diabetes öyküsü, daha önceki gebeliklerinde ölü doğum veya neonatal dönemde ölüm, anomalili bebek öyküsü, gelişme geriliği olan bebek doğurma veya makrozomik bebek doğurma öyküsü sorgulandı.

Boy ve gebelik öncesi kiloya göre vücut kütle endeksi (BMI) hesaplandı. Ailede diabetes öyküsü birinci derece akrabalarla sınırlandırıldı. Gelişme geriliği için miyadında ancak 2500 gramın altında ağırlığı olan bebek doğurma, makrozomi için ise 4000 gram ve üzeri ağırlıkta bebek doğurma alındı. Rekürren abortus ve/veya intrauterine fetal eksitusları olan olgular kötü obstetrik öykü grubuna dahil edildi.

Çalışmaya alınan olgular öncelikle fetal anomali ve

polihidramnios açısından ultrasonografi ile değerlendirildi. Dört ayrı kadranda ölçülen amnion cepleri 240 mm nin üzerinde ise polihidramnios tanısı, 50 mm nin altında ise oligohidramnios tanısı konuldu. Randomizasyon için kayıt sırası tek olanlara (grup1) NDDG kriterlerine göre 50 gram glukoz yükleme testi, kayıt sırası çift olanlara (grup2) ise WHO kriterlerine göre 75 gram OGTT uygulandı. Plazma glukoz düzeyleri glukoz oksidaz metodu ile ölçüldü.

50 gram glukoz yükleme testi günün herhangi bir saatinde, genellikle sabahları, gebenin aç veya tok olup olmadığına bakılmaksızın uygulandı. 1. saat venöz plazma glukoz düzeyi 140 mg/dl'nin üzerinde olanlara 3 günlük 150 gram karbonhidrat dietini takiben sabah açlık venöz kan örneği alınarak 100 gram OGTT yapıldı, 100 gram glukozun 200 cc. su içinde gebe tarafından içilmesini takiben 1. saat, 2. saat ve 3. saat venöz kan örnekledi. Plazma glukoz kestirim değeri olarak alınan açlık 105mg/dl 1. saat 190mg/dl, 2. saat 165mg/dl ve 3. saat 145mg/dl değerlerinin en az ikisinin yüksek ölçümü ile GDM tanısı konuldu.

75 gr OGTT için 3 günlük 150 gr karbonhidrat dietini takiben geceden aç kalan hastaya sabah 75 gr glukoz 200cc su içinde iştirildi. Hastalardan 2. saatte venöz kan örnekleme yapılarak plazma glukoz değerine bakıldı. Glukoz düzeyi 140mg/dl nin üzerinde olan hastalara anormal glukoz toleransı (AGT) tanısı konuldu.

GDM tanısı alan olgulara diet tedavisi 25-35 kcal/kg başlandı. 2 hafta sonra 2. saat postprandiyal kan glukozuna bakıldı. 2 kontrolde 120 mg/dl nin üzerinde olan gebeler perinatoloji servisine yatırıldı. Olguların semptom ve kan şekeri profilleri incelenerek insülin dozları ayarlandı. Doğum eylemi başlayan GDM li olgularda 2 saat aralarla kan şekeri düzeyi ölçüldü ve glisemi düzeyleri gerektiğinde insülinli mayi verilerek dengede tutuldu. Eylem sırasında devamlı fetal monitörizasyon sağlandı. Tüm olguların doğum şekilleri ve endikasyonları kaydedildi.

Doğum sırasında tüm yeni doğanlar bir pediatrist tarafından değerlendirildi. Muhtemel anomaliler açısından ayrıntılı fizik muayene yapıldı. Metabolik sorunların ortaya çıkarılması için gerekli laboratuvar çalışmaları GDM li annelerin bebeklerinde ve diğer olgularda rutin uygulandı. Doğumu hastanemizde yapmayan 13 olgu çalışma dışı tutuldu.

Her 2 grupta GDM ve AGT tanısı alan ve almayan olguların perinatal ve neonatal sonuçları karşılaştırıldı. Sonuçların karşılaştırılmasında ki-kare, bağımsız örneklerde t-testi ve rölatif riskler kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmayı tamamlayan 172 olgunun 98'ine NDDG kriterleri (grup1), 74'üne ise WHO kriterleri (grup 2) uygulandı. Randomizasyonun kontrolü için GDM risk faktörleri ve seçilmiş obstetrik özellikler karşılaştırıldı. 2 grup arasında yaş, vücut

Kütle indeksi (BMI), gravida, kötü obstetrik öykü, makrozomik bebek öyküsü, preterm eylem, sezaryan oranı, gestasyon süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Ailede diyabet öyküsü açısından her 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. ($p=0.035$) Ailede diyabet öyküsü grup 1 olguların 36'sında (%37), grup 2 olguların ise 12'sinde (%16) gözlemlendi. (Tablo I) 2 grup arasında fetal özelliklerin karşılaştırılması tablo II'de gösterildi. 2 grup arasında yeni doğan özelliklerinden makrozomi yüzdesi, ortalama doğum ağırlığı, düşük beşinci dakika apgarı, yoğun bakım gereksinimi, anomali gözlemi, solunum sıkıntısı, polihidramnios, intrauterin eksitus, oligohidramnios, hipoglisemi, hiperbilirubinemi, neonatal eksitus dağılımı istatistiksel olarak farklılık gözlenmedi. (Tablo II)

NDDG kriterlerine göre altı olgu (%6) GDM tanısı alırken, WHO kriterlerine göre altı olgu (%8) AGT tanısı aldı. Grup 1'de GDM tanısı alan 6 olgudan 4'ünün kan şekeri diyetle regüle olurken 2 olguda insülin ihtiyacı oluştu. Grup 2 de AGT tanısı alan olguların ise tümünün kan şekeri diyetle regüle oldu. NDDG kriterlerine göre GDM tanısı alan hastalarla normal olguların maternal ve perinatal sonuçlar açısından karşılaştırılması tablo III'te verildi. WHO kriterlerine göre AGT tanısı alan olgularla normal olguların maternal özellikler ve perinatal sonuçlar açısından karşılaştırılması tablo IV'te gösterilmiştir. Grup 1 de GDM tanısı alan olguların BMI'leri istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu ($p=0.002$).

Tablo-I : GESTASYONEL DIABETES MELLITUS İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ VE ÇALIŞMA ANINDAKİ GEBELİĞE AİT SEÇİLMİŞ OBSTETRİK ÖZELLİKLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

MATERNAL ÖZELLİKLER	GRUP I (N=98)	GRUP II (N=74)	χ^2	P
Yaş	26.4 ± 4.1	25.1 ± 5.8	-	0.209
BMI	25.1 ± 3,5	24.2 ± 4.8	-	0.158
GRAVİDA	2.04 ± 1.04	2.05 ± 1.5	-	0.950
PARİTE	0.83 ± 0.7	0.77 ± 0.8	-	0.420
AİLEDE DİABETÖYKSÜ	36 (% 37)	12 (%16)	4.411	0.035 ^(a)
KÖTÜ OBSTETRİK ÖYKÜ	14 (% 14)	8 (% 11)	0.228	0.444
MAKROZOMİK BEBEK ÖYKÜSÜ	8 (% 8)	4 (% 4)	0.247	0.479
ESKİ C/S	18(% 18)	8(% 11)	0.981	0.332
PRETERM EYLEM	-	2 (% 3)	1.33	0.430
FETAL DİSSTRES	10 (% 10)	12 (% 16)	0.683	0.300
ÖNCEKİ GEBELİKTE GESTASYONEL DİABET ÖYKÜSÜ	8(% 8)	2 (% 3)	1.147	0.289
GEBELİKTE ALDIĞI KİLO(KG)	12.87 ± 4.6	11.56 ± 4.2	-	0.180
SEZARYEN DOĞUM	30 (% 1)	24 (% 32)	0.032	0.857
GESTASYONEL HAFTA	26.1 ± 1.82	25.7 ± 1.7	-	0.320
DOĞUM HAFTASI	39.4 ± 1.35	38.9 ± 1.9	-	0.150
AÇLIK KAN ŞEKERİ	80.85 ± 11.48	76.78 ± 7.03	-	0.06

^(a) İstatistiksel olarak anlamlı , $p<0.05$

Değerler ortalama ± standart sapma yada numarık ve yüzdelere olarak verilmiştir.

Grup 1 de GDM tanısı alan olgularda, polihidramnios oranının Grup 2' ye göre istatistiksel olarak yüksek olduğu saptandı. (p=0.008). GDM' li anneden doğan bebeklerin doğum ağırlığı her 2 grupta da normal olgulardan fazla iken, makrozomi ve hipoglisemi riskinin de normal olgulardan yüksek olduğu bulundu. Ailede diyabet öyküsünün grup 1'de GDM riskini artırdığı, grup 2'de ise artırmadığı saptandı.

Her 2 grupta da intrauterine fetal ölüm olgusu izlenmediği için GDM'nin intrauterine fetal ölüm hızına etkisi belirlenemedi.

TARTIŞMA

1997'de 4. uluslararası GDM konferansında da 75 gram 2 saatlik testin NDDG kriterlerine alternatif olabileceği öne sürülmüştür. Fakat literatürde 2 testi karşılaştıran yeterli data olmadığı için, obstetrisyenlerin çoğu bu konuda çekimser davranmaktadır. (11) Her iki test metabolik olarak sağlıklı bireylerde uygulandığında, 75 gr. veya 100 gr.yükleme sonrası kan glukoz düzeylerinde belirgin farklılıklar görülmekteyken, GDM'li hastalara uygulandığında aradaki fark çok azalmaktadır. (12) Tüm glukoz tolerans testlerinin avantaj ve dezavantajları vardır. NDDG kriterleri ve modifikasyonları çok iyi dökümanite edilmiştir. Bu konuda en yaygın kullanılan diagnostik kriterler NDDG tarafından ve daha sonraki iki uluslar arası workshop'lardan modifiye edilen O'Sullivan ve Mahan'ın plazma değerleridir. (13)Fakat bu test iki basamaklıdır. Test sırasında dört defa kan alınması, üç saat beklenilmesi, yüksek doz glukozun gebe kadınlarca zor tolere edilmesi, 100 gr. 'lık testin dezavantajlarıdır. 50 gr. 'lık ön tarama testinin (1.saat) yanılma payı yüksektir ve NDDG prosedürünü uzatmaktadır. Ayrıca hastanın aç veya tok olması da testin güvenilirliğini değiştirmektedir. NDDG prosedüründe kestirim değerleri ile ilgili tartışmalar da hala devam etmektedir. (14) WHO'nun kriterleri NDDG'ye göre daha basittir ve gebe olmayan popülasyona göre üretilmiş olmasına rağmen gebe kadınlarda da kullanımı onaylanmıştır. Standart WHO kriterleri anormal

seyreden gebeliklerin tespitinde NDDG'ye göre çok daha ayırt edicidir. (15)

GDM sıklıkla kötü gebelik seyri ve sonuçlarıyla ilişkilidir. Üç ayrı çalışmada GDM ile birlikte artmış perinatal mortalite oranları rapor edilmiştir. (2,16,17,) Sezaryen oranları ve omuz distosisi ve diğer doğum travmaları da, tedavi almamış GDM'li gebelerde artmış oranlarda rapor edilmiştir. Bunun yanı sıra,çeşitli çalışmalarda, modern obstetrik yaklaşım ve antenatal bakım ile , fetal prognoz açısından iyi olarak sonuçlanmış GDM'li gebelikler de rapor edilmiştir. (18,19) Bu çalışmada fetal intrauterin ile neonatal ölümün saptanmaması, literatür sonuçları ile uyumlu olarak bulunmuştur.

WHO kriterlerine göre AGT tanısı alanların prevalansının GDM'den beş kat fazla olmasının daha fazla gebeliği anormal olarak sınıflandıracağı ileri sürülmüştür. (20) Bu çalışmada, gebelerde NDDG kriterlerine göre saptanan %6'lık GDM prevalansı ve WHO kriterlerine göre gözlenen %8'lik AGT prevalansı, literatür sonuçlarıyla uyumlu olduğu gözlemiştir. Bu seride, WHO kriterlerinin uygulanması AGT insidansını ileri sürüldüğü gibi beş kat değil, yaklaşık birbuçuk kat arttırmıştır. Her iki kriter göre GDM tanısı alan olgularda, normal gebeliklerle karşılaştırıldığında; artmış olarak saptanan makrozomi ve yeni doğan hipoglisemisi insidansı, daha önceki yayın sonuçlarıyla uyumlu bulunmuştur. Artmış makrozomi, doğum travması, operatif doğum ve omuz distosisinden sorumlu tutulmuştur. (16) Bu çalışmada GDM ve AGT tanısı alan hastalarda sezaryen oranında artış saptanmamış; ve hiçbir olguda omuz distosisi olmamıştır. Bu sonuç, kalori kısıtlayıcı diyetin anormal glukoz toleransının fetus üzerindeki olumsuz etkisini değiştirmesine bağlanmıştır.(18)

Bu çalışma sonucunda, WHO testi anormal perinatal sonuçların tahmininde NDDG kriterleri kadar güvenilir bulunmuştur. Uygulama kolaylığı, tanı için 100 gr OGTT gibi ikinci bir testi gerektirmemesi ve gebelik sonrası takiplerde uygulanacak standart bir test olması nedeniyle, 75 gr OGTT'nin kullanılması önerilmektedir.

TABLO-II: FETAL ÖZELLİKLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

FETAL ÖZELLİKLER	Grup – I (N=98)	Grup – II (N=74)	X ²	P
POLİHİDRAMNİOS	2 (%2)	2 (%2.7)	0.76	0.38
OLİGOHİDRAMNİOS	6(%6)	8 (%11)	0.61	0.34
DOĞUM AĞIRLIĞI (GRAM)	3362±397	3248±402	-	0.195
FETAL ANOMALİ	-	4 (%5.4)	2.71	0.182
YOĞUN BAKIM GEREKSİNİMİ	24(%24)	12(%16)	0.87	0.35
5. DK. APGAR<7	6	4	0.019	0.881
MEKONYUM ASPİRASYONU	8(%8)	2(%2.7)	1.14	0.28
HİPOGLİSEMİ	4(%4)	4(%5.4)	0.08	0.579
HİPERBİLİRUBİNEMİ	2(%2)	4(%5.4)	0,70	0.398
SOLUNUM SIKINTISI	12 (% 12)	4 (% 5)	0.81	0.33

^(a) İstatistiksel olarak anlamlı , p<0.05 Değerler ortalama ± standart sapma yada numarik ve yüzdeliler olarak verilmiştir.

TABLO III- GRUP-I OLGULARDA NDDG KRİTERLERİNE GÖRE GDM TANISI ALAN HASTALARLA NORMAL OLGULARIN MATERNAL, NEONATAL ÖZELLİKLER VE PERİNATAL SONUÇLAR AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

MATERNAL ÖZELLİKLER	NDDG'ye göre GDM (N=6)	Normal (N=92)	RR	CI(%95)	P
YAŞ	29.66±2.08	26.26±4.14	-	-	0.168
BMI	29.32±5.11	24.02±4.81	-	-	0.002 ^(a)
AİLEDE DİABET ÖYKÜSÜ	2	4	0.852	0.07 -1 0.12	0.899
GRAVİDA	2.33±0.57	2.02±1.06	-	-	0.620
PARİTE	1.33±0.57	0.80±0.74	-	-	0.238
KÖTÜ OBSTETRİK ÖYKÜ	-	14	1.07	-	0.465
ÖNCEKİ GEBELİKTE GESTASYONEL DİABETES MELLİTÜS ÖYKÜSÜ	-	8	1.07	0.98 -1.12	0.770
AKŞ	91.33±12.62	80.17±11,21	-	-	0.103
50 GR. K.Ş. SONUCU	179.66±60.13	121.78±30.9	-	-	0.004 ^(a)
POLİHİDRAMNİOS	2	-	24	6 -93	0.008 ^(a)
OLİGOHİDRAMNİOS	-	6	1.06	0.99 -1.15	0.64
PRETERM EYLEM	-	-	-	-	-
SEZARYEN DOĞUM	-	6	1.09	0.98 -1.12	0.235
DOĞUM AĞIRLIĞI (GM)	4270±88	3303±331	-	-	0.0059 ^(a)
DOĞUM HAFTASI	40.06±0.115	39.38±1.386	-	-	0.418
MAKROZOMİ	4	4	22.5	2.56 -197	0.00013 ^(a)
YOĞUN BAKIM GEREKSİNİMİ	4	20	6.16	0.61 -62.15	0.07
MEKONYUM ASPIRASYONU	-	8	1.07	0.98 -1.12	0.595
HİPOGLİSEMİ	4	-	47	6.76 -326.73	0.0001 ^(a)
HİPERBİLİRUBİNEMİ	-	2	1.07	0.98 -1.12	0.796
FETAL ANOMALİ	-	-	-	-	-
FETAL DİSTRESS	-	10	1.07	0.99 -1.16	0.718

RR: Risk ratio CI: Confidence İnterval ^(a) İstatistiksel olarak anlamlı , p<0.05

TABLO IV- GRUP-II OLGULARDA WHO KRİTERLERİNE GİRE AGT TANISI ALAN HASTALARLA NORMAL OLGULARIN MATERNAL, NEONATAL ÖZELLİKLER VE PERİNATAL SONUÇLAR AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

MATERNAL ÖZELLİKLER	WHO'ya göre AGT (N=6)	Normal (N=68)	RR	CI(%95)	p
YAŞ	29.0±8.54	24.6±5.62	-	-	0.220
BMI	24.41±4.48	24.82±5.02			0.151
AİLEDE DİABET ÖYKÜSÜ	2	10	2.50	0.36-23.20	0.41
GRAVİDA	2.00±1.01	2.06±1.19	-	-	0.923
PARİTE	0.697±0.81	0.666±0.57	-	-	0.950
KÖTÜ OBSTETRİK ÖYKÜ	-	8	1	0.98-1.23	0.522
ÖNCEKİ GEBELİKTE GESTASYONEL DİABETES MELLİTÜS ÖYKÜSÜ	-	4	1.01	0.98-1.21	0.660
AKŞ	81±4. 58	76.42±7.5	-	-	0.334
75 GR. K.Ş. SONUCU	153±12.28	106.69±15.2	-	-	0.0003 ^(a)
POLİHİDRAMNİOS	-	-	-	-	-
OLİGOHİDRAMNİOS	2	6	4	0.45 -34.81	0.201
PRETERM EYLEM	-	2	1.09	0.98-1.21	0.759
SEZARYEN DOĞUM	4	18	4.45	0.46-32.03	0.156
DOĞUM AĞIRLIĞI (GM)	3320±372	2630±595	-	-	0.006 ^(a)
DOĞUM HAFTASI	37.2±4.57	39.06±1.57	-	-	0.109
MAKROZOMİ	2	2	8.5	1.23-58.61	0.028 ^(a)
YOĞUN BAKIM GEREKSİNİMİ	2	10	2.50	0.26-23.35	0.418
MEKONYUM ASPIRASYONU	-	2	1	0.98-1.22	0.759
HİPOGLİSEMİ	2	2	8.5	1.23 -58.61	0.028 ^(a)
HİPERBİLİRUBİNEMİ	-	4	1	0.98 -1,21	0.660
FETAL ANOMALİ	-	4	1.01	0.98 -1,21	0.660
FETAL DİSTRESS	2	10	2.5	0.26-23	0.414

^(a) İstatistiksel olarak anlamlı , p<0.05

RR: Risk ratio CI: Confidence İnterval

KAYNAKLAR

- 1- Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol 1982; 144: 768-73.
- 2- Anders Aberg,MD,Hakan Rydhstroen, MD,PhD, and Anders Frid,MD,FPD. Impaired glucose tolerance associated with adverse pregnancy outcome : A population-based study in southern Sweden. AmJ Obstet Gynecol 2001;184:77-83
- 3- Berkus MD , Langer O. Glucose tolerance test: degree of glucose abnormality., correlates with neonatal outcome. Obstet. Gynecol. 1993; 81: 344-8
- 4- Freinkel N. Summary and recommendations of the Second International Workshop Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes. 1985; 34(suppl 2): 123-6.
- 5- American Diabetes Association. Position statement on gestational diabetes mellitus. Am. J. Obstet. Gynecol. 1986; 156:488-9
- 6- Metzger BE, The organizing committee: Summary and recommendations of the Third International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes. 1991; 40: 197-201.
- 7- Amankwah KS, Prentice RL and Fleury FJ. The incidence of gestational diabetes. Obstet. Gynecol. 49: 497, 1977.
- 8- National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes 1979; 28: 1039-57
- 9- American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of diabetes mellitus in pregnancy. Washington: The College; 1986. Technical Bulletin No: 92.
- 10- World Health Organization. Diabetes mellitus: report of a WHO Study Group. Geneva: WHO; 1985. Technical report series No: 727.
- 11- Hanna FW, Peters JR. Screening for gestational diabetes; past, present and future. Diabet. Med. 19, 351-358 (2002)
- 12- Pettitt DJ, Bennett PH, Hanson RL, Venkat Narayan KM, Knowler WC. Comparison of World Health Organization and National Diabetes Data Group procedures to detect abnormalities of glucose tolerance during pregnancy. Diabetes Care 1994; 17: 1264-8
- 13- O'Sullivan J.B. and Mahan CN, Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. Diabetes 13:278, 1964
- 14- Wilman SP, Leveno KJ, Guzik DS, et al. Glucose threshold for macrosomia in pregnancy complicated by diabetes. AM. J. Obstet. Gynecol. 1986; 154: 470-5.
- 15- Peter A.M. Weiss,MD,Martin Haeusler,MD,Franz Kainer,MD,Peter Pürstner,BC, and Josef Haas,PhD. Toward universal criteria for gestational diabetes: Relationships between seventy-five and one hundred gram glucose loads and between capillary and venous glucose concentrations. AmJ Obstet Gynecol 1998;178:830-5
- 16- Mestman JH, Outcome of diabetes screening in pregnancy and perinatal morbidity in infants of mothers with mild impairment in glucose tolerance. Diabetes Care 3:447, 1980
- 17- Langer O, Brustman L, Anyaegbunam A, Mazze R. The significance of one abnormal glucose tolerance test value on adverse outcome in pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. 1987; 157: 758-63
- 18- Pettitt DJ, Bennett PH, Knowler WC, et al. Gestational diabetes mellitus and impaired glucose tolerance during pregnancy: Long-term effects on obesity and glucose tolerance in the offspring. Diabetes 1985; 34(suppl 2): 119-21.
- 19- Coustan DR, Carpenter MW. The diagnosis of gestational diabetes. Diabetes Care 1998;21(supl 2):5-18.
- 20- David A. Sacks,MD,Jeffrey S. Greenspoon,MD,Salim Abu.Fadil,MD,Harold M. Henry,MD,Girma Wolde-Tsadiq,PhD, Janis F.F. Yao,MS. Toward universal criteria for gestational diabetes: The 75 gram glucose tolerance test in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1995;172:607-14

PRENATAL ULTRASONOGRAFİK İNCELEME ESNASINDA SAPTANAN FETAL AKSİLLER KİSTİK HİGROMA: OLGU SUNUMU

Fetal Axillary Cystic Hygroma Identified by Prenatal Ultrasonographic Evaluation: Case Report

**Dr. Songül Köse, Dr. Mehmet Yılmaz, Dr. Veysel Fenkci, Dr. Serhan Cevrioğlu,
Dr., Mevlit Korkmaz, Dr. Ömer Doğru**

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

ÖZET

Fetal kistik higroma erken lenfatik obstrüksiyonun bir bulgusudur. Kistik higromaların büyük çoğunluğu ensede lokalize olmaktadır, ancak aksilla, mediastinum ve ekstremitelerde de nadir olmakla birlikte saptanabilir. Eşlik eden kromozomal anomalilerin prevalansı oldukça yüksektir ve Turner sendromu en sık görülen anomalidir. Kistik higroma ile ilgili çok sayıda vaka sunumu ve makale mevcuttur ancak fetal aksillar kistik higroma ile ilgili az sayıda vaka sunumu vardır. Bu makalede 32 yaşında bir kadında prenatal ultrasonografik inceleme esnasında tespit edilmiş normal karyotip saptanan fetal aksiller kistik higroma vakasını sunduk.

Anahtar Kelimeler: Fetal kistik higroma; Prenatal tanı; Ultrasonografi

ABSTRACT

Fetal cystic hygroma is a manifestation of early lymphatic obstruction. Most of the cystic hygromas are localised in the neck, but sometimes they may be detected other rare locations include axilla, mediastinum, and limbs. There is a high prevalence of associated chromosomal abnormalities, Turner's syndrome being the most common. There are a lot of case reports and article about cystic hygroma, but there are only a few case reports about the fetal axillary cystic hygroma. In this paper, we presented a case of fetal axillary cystic hygroma, which showed normal karyotype and diagnosed prenatal ultrasonographic evaluation in a 32 years old woman.

Keywords: Fetal cystic hygroma; Prenatal diagnosis; Ultrasonography

Giriş

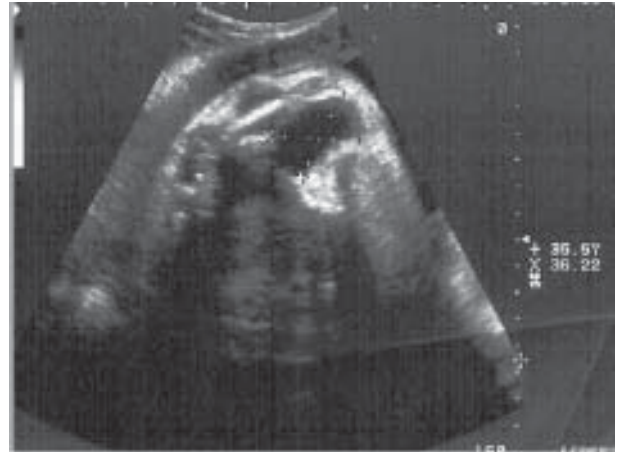
Kistik higroma çoğunlukla boyun arka kısmında görülen, tek ya da çok sayıda kist varlığı ile karakterize, lenfatik damarların füzyonunun gerçekleşmemesinden kaynaklanan konjenital bir anomalidir (1-3). Çoğunlukla ensede görülmekle birlikte, %10-20 vakada aksiller bölgede, nadir vakalarda da toraks girişi ve abdomen gibi vücudun diğer bölgelerinde tespit edilebilirler (3-5). İzole olabileceği gibi % 78'lere varan oranda eşlik eden kromozom anomalisi, özellikle de Turner Sendromu tespit edilebilir (6).

Bu makalede gebeliğin geç döneminde rutin ultrasonografi incelemeleri esnasında tanı konulmuş, genetik anomalinin eşlik etmediği, aksiller kistik higroma ve doğumdan sonra tespit edilen, aksiller kistik higromaya eşlik eden servikal kistik higromalı bir olgu sunulmuştur.

Olgu

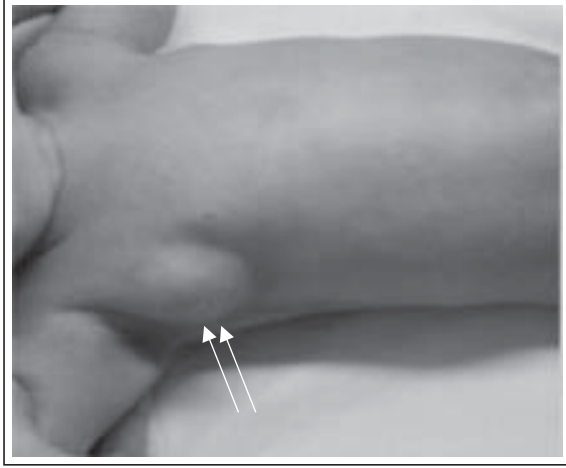
32 yaşında gravidası 2, paritesi 1 olan anne 2. trimesterden itibaren kliniğimizde takip edilmekte idi. Daha önce sağlıklı bir bebek doğurmuş, özgeçmiş ve soy geçmişi herhangi bir özellik bulunmayan annenin, 17. gebelik haftasında yapılan maternal serum incelemelerinde alfa-fetoprotein, â-HCG düzeyleri normal olarak saptanmıştır. 20. haftada yapılan ultrasonografi incelemesinde herhangi bir patoloji saptanmayan annenin 37. gebelik haftasına kadar yapılan ultrasonografik

incelemelerinde de herhangi bir patoloji saptanmamıştır. 37. haftada yapılan ultrasonografi incelemesinde sağ aksiller bölgede cilt altına lokalize 36X35 mm boyutta hipoekojen, uniloküle, internal ekojenite izlenmeyen kistik lezyon tespit edildi (şekil 1). 41. gebelik haftasında hastaya sefalopelvik uygunsuzluk nedeni ile sezaryen operasyonu yapılarak 4120 gr, 1. dakika apgarı 9, 5. dakika apgarı 10 olan erkek bebek doğurtuldu.

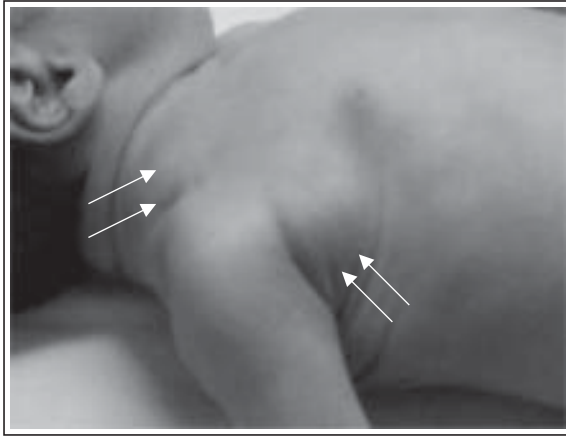


Şekil 1: Aksiller kistik higromanın antenatal dönemde ultrasonografik görünümü

Doğum sonrası yeni doğanın yapılan ilk fizik muayenesinde sağ aksiller bölgede 3X5 cm boyutunda mobil, kistik kıvamda oluşum tespit edildi (Şekil 2). İlk değerlendirme esnasında başka herhangi bir patolojik bulgu saptanmayan bebekte, doğum sonrası üçüncü günde boynun sağında 2X3 cm boyutlarında mobil, kistik kıvamda başka bir oluşum daha tespit edildi (Şekil 3).



Şekil 2: fetal aksiller kistik higromanın doğum sonrası görünümü



Şekil 3: Doğum sonrası saptanan fetal aksiller ve boyunda kistik higroma

Yapılan ultrasonografide sağ aksillada cilt altında düzensiz, yoğun internal eko içeren kistik lezyon ve boyun sağ laterali cilt altında yoğun internal ekojenite içeren kistik lezyon saptandı. Eşlik edebilecek anomaliler açısından yapılan değerlendirmelerde üriner ultrasonografi, akciğer grafisi, kromozom analizi normal olarak bulundu. İzole kistik higroma tanısı alan bebek aileye gerekli bilgilere verilerek, spontan regresyon açısından çocuk cerrahisi kliniğine takip altına alındı.

Tartışma

Kistik higroma bir lenfatik sistem anomalisi olup, yumuşak dokularda özellikle de ensede görülen tek yada çok sayıda kist varlığı ile karakterize bir anomalidir (1,2). Tahmin edilen insidansı 6000 gebelikte bir olup, juguler lenfatiklerin konjenital olarak inferior juguler vene dönüşünde olan bozukluk sonucu ortaya çıkar (7,8).

Kistik higroma %75-90 oranında ensede görülmektedir. Aksiller bölgede kistik higroma nadir görülmekte olup %10-20 vakada saptanmaktadır (4,5). İzole olarak saptanabileceği gibi, Turner sendromu, trizomi 13,18 ve 21 sendromlarının bir bulgusu olarak da saptanabilir (3). Tanrıverdi ve arkadaşları raporlarında %56.5 vakada anormal karyotip saptadıklarını bildirmişlerdir (9). Kistik higromalı fetuslarda lenfatik sıvının yüksek protein içeriğinden dolayı fetal hipoproteinemi, genaralize ödem ve non-immün hidrop fetalis izlenebilir. (10). Kistik higromalar septalı ya da septasız olabilirler. Kistin büyük boyutta olması ve septasyon varlığı kötü prognoza işaret eder. Tanı esnasındaki gestasyonel yaş, karyotip, eşlik eden diğer anomaliler prognozu etkileyen diğer faktörlerdir (11,12). Tevavisi cerrahi eksizyon ya da skleroterapi ile sağlanır. Rezeke edilemeyen büyük, uniloküler kistlerde sklerozan ajan olarak OK-432 (Picibanil) başarı ile kullanılmaktadır (13).

Ultrasonografi teknolojisinin gelişmesi ile hastalığın saptanma sıklığı, özellikle de gebeliğin erken dönemlerinde saptanması mümkün hale gelmiştir. İlk trimester sonunda kalın fetal ense sıvısı yada translusensi saptanması kromozomal anomaliler için kuvvetli bir göstergedir (14). Ayrıca kistik higromalı fetuslarda oluşan hidrops fetalis, plevral efüzyon gibi bulguların oluşması, kromozomal anomali mevcudiyetinde oluşan bir takım belirtiler ultrasonografik olarak teşhisin erken dönemlerde konulmasına faydalı olabilecek diğer bulgulardır.

Bizim vakamızda aksiller bölgede septa içermeyen ve çok büyük boyutta olmayan bir kistik higroma mevcuttu. Boyunda mevcut olan ve aksiller kistik higromaya eşlik eden lezyon ise doğumdan oldukça sonra fark edilmiştir. İlâveten bebekte kromozomal bir anomali saptanmamıştır. Ultrasonografik olarak bizim vakamızda teşhisin erken dönemde konulamaması, kistin gebeliğin erken dönemlerinde çok küçük olması, eşlik eden bir kromozomal anomali olmaması, kistik higromaya bağlı olarak ortaya çıkan hidrops fetalis ve plevral efüzyon gibi bulguların olmaması nedeni ile olabilir.

Literatürde fetal aksillar kistik higroma, kromozomal anomalilerin eşlik etme sıklığı ve prognozu konusunda yeterli oranda bilgi mevcut değildir. Ancak bizim vakamızda kistin küçük olması ve septa içermemesi, asemptomatik olması, kromozomal bir anomali saptanmaması, hidrops veya plevral efüzyon gibi bulguların olmaması iyi bir prognoza işaret eden bulgulardır.

KAYNAKLAR

- 1- Edwards MJ, Graham JM. Posterior nuchal cystic hygroma. In Clinics in Perinatology Graham JM (ed) 1990;17(3):611.
- 2- Romero R, Pilu G, Jeanty P, Ghidini A, Hobbins JC. Prenatal diagnosis of congenital anomalies. Appleton & Lange. Connecticut 1988;115.
- 3- Jeanty P. (Çev: Yüksel A.) Boyun ve göğüs. Obstetrik ve Jinekolojide Sonografi Prensipleri ve Klinik Uygulamalar. Fleischer CA, Manning FA, Jeanty P, Romero R (editörler). Yüksel A (Çeviri Editörü). Ulusal Tıp Kitabevi, Beşinci baskı, İstanbul, 2000;393-410.
- 4- McCoy MC, Kuller JA, Chescheir NC, Coulson CC, Katz VL, Nakayama DK. Prenatal diagnosis and management of massive bilateral axillary cystic lymphangioma. Obstet Gynecol 1995;85:853-6.
- 5- Judith E, Allanson MD. Lymphangioma. Stevenson RE, Hall JG, Goodman RM (eds). Human malformation and related anomalies. New York: Oxford University Press, 1993;288.
- 6- Carr RF, Ochs RH, Ritter DA, Kenny JD, Fridley JL, Ming PM. Fetal cystic hygroma and Turner's syndrome. Am J Dis Child 1986;140:580-3.
- 7- Chervenak FA, Isaacson G, Blakemore KJ, Breg WR, Hobbins JC, Berkowitz RL et al. Fetal cystic hygroma cause and natural history. N Engl J Med 1983;309:822.
- 8- O'Brien WF, Cefalo RC, Bair DG. Ultrasonographic diagnosis of fetal cystic hygroma. Am J Obstet Gynecol 1980;138:464-6.
- 9- Tanriverdi HA, Hendrik HJ, Ertan KA, Axt R, Schmidt W. Hygroma colli cysticum: prenatal diagnosis and prognosis. Am J Perinatol 2001;18:415-20.
- 10- Johnson MP, Johnson A, Holzgreve W, Isada NB, Wapner RJ, Treadwell MC, Heeger S, Evans MI. First-trimester simple hygroma: cause and outcome. Am J Obstet Gynecol 1993;168:156-61.
- 11- Brumfield CG, Wenstrom KD, Davis RO, Owen J, Cosper P. Second trimester cystic hygroma: prognosis of septated and nonseptated lesions. Obstet Gynecol 1996;88:979-982.
- 12- Rosati P, Guariglia L. Volume measurements of cystic hygroma detected by transvaginal scan in early pregnancy. Prenat Diagn 1997;17:883-890.
- 13- Banieghbal B, Davies MR. Guidelines for the successful treatment of lymphangioma with OK-432. Eur J Pediatr Surg. 2003 Apr;13(2):103-7.
- 14- Fisher R, Partington A, Dykes E. Cystic hygroma: comparison between prenatal and postnatal diagnosis. J Pediatr Surg 1996;31:473-476.

İKİNCİ VE ÜÇÜNCÜ TRİMESTER AMNİYOTİK SIVI PROSTAT-SPESİFİK ANTİJEN DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI VE PROSTAT-SPESİFİK ANTİJEN DÜZEYLERİ İLE FETAL CİNSİYET ARASINDAKİ İLİŞKİ

Amniotic Fluid Prostate Specific Antigen Levels in the Second and Third Trimester and the Fetal Sex

Dr. Oluş Api, Dr. Yasemin Karageyim Karşıdağ, Dr. Birol Cengizoğlu,
Dr. Orhan Ünal, Dr. Cem Turan

Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

ÖZET

AMAC: İkinci ve üçüncü trimester amniyotik sıvı prostat-spesifik antijen (PSA) düzeylerinin karşılaştırılması ve amniyotik sıvı PSA düzeyi ile fetal cinsiyet arasındaki ilişkiyi ortaya koymak.

MATERYAL ve METOD: Toplam 35 gebede amniyotik sıvıda PSA düzeyi ölçüldü. Yirmiiki örnek 16-20. gebelik haftaları arasında amniosentez yapılarak alınırken, 13 örnek sezaryen ile doğum esnasında 36-40. gebelik haftaları arasında alındı. İkinci trimesterde fetal cinsiyet karyotip sonucundan, üçüncü trimesterde ise doğum sonunda belirlendi.

BULGULAR: Tüm amniyotik sıvı örneklerinde PSA müspet tespit edildi. Onaltı ve yirminci gebelik haftaları arasında amniyotik sıvı ortalama PSA düzeyi 0.63 ng/ml iken 36-40. gebelik haftasında 0.85 ng/ml. olarak bulundu ($p=0.1$). Amniyotik sıvı ortalama PSA düzeyi erkek fetüslerde 0.712 ng/ml., kız fetüslerde ise 0.718 ng/ml. olarak bulundu ($p=0.58$).

SONUÇ: Fetal cinsiyetin amniyotik sıvı PSA düzeyleri üzerinde bir etkisi yoktur. Prostat-spesifik antijen, amniyotik sıvıda tespit edilen bir hormon olup, 2. ve 3. trimester PSA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı ortaya konmuştur.

ANAHTAR KELİMELE: amniyotik sıvı / prostat-spesifik antijen / gebelik yaşı / fetal cinsiyet

ABSTRACT

OBJECTIVE: To compare second trimester and third trimester prostate-specific antigen (PSA) concentrations in the amniotic fluid and to establish the relation between amniotic fluid PSA concentrations and fetal sex, if any.

MATERIAL AND METHOD: Amniotic fluid PSA concentrations were measured in 35 subjects. In 22 subjects, amniotic fluid was obtained by amniocentesis between 16 - 20 weeks of gestation whereas in 13 subjects amniotic fluid was obtained during caesarian section between 36 - 40 weeks of gestation. Fetal sex was assured by karyotyping study in the second trimester and by delivery in the third trimester.

RESULTS: Prostate-specific antigen was detected in all amniotic fluid samples. The mean amniotic fluid PSA concentration was 0.63 ng/ml at 16-20 weeks of gestation and 0.85 ng/ml. at 36-40 weeks of gestation ($p=0.1$). The mean amniotic fluid PSA concentration was 0.712 ng/ml. among male fetuses and 0.718 ng/ml. among female fetuses ($p=0.58$).

CONCLUSION: No relation was established between fetal sex and amniotic fluid PSA concentrations. Prostate-specific antigen is a detectable hormone in the amniotic fluid and its concentration in the amniotic fluid doesn't vary with respect to the gestational age.

KEY WORDS: amniotic fluid / prostate-specific antigen / gestational age / fetal sex

GİRİŞ

Geçtiğimiz iki dekada genetik konusunda meydana gelen en önemli gelişmelerden biri doğumsal defektlerin taranmasında biokimyasal testlerin geliştirilmesi olmuştur. 1972 yılında, Edinborough, İskoçya'daki bilim adamları, anensefali veya açık spina bifidası olan fetüslerin amniyotik sıvı alfa-fetoprotein (AFP) düzeylerinin artmış olduğunu ortaya koymuşlardır (1). Bundan 2 sene sonra ise bu fetüslerin annelerinin serum AFP düzeylerinin de yükselmiş olduğu ortaya konmuştur (2,3). 1980'li yılların başlarında, geniş toplum taramalarının ardından Down sendromlu fetüslerin ikinci trimesterde maternal serum AFP düzeylerinin düşük seviyelerde olduğu (4,5) ve bu testin Down sendromu taramasında kullanılabileceği farkedilmiştir. Daha sonraki araştırmalarda ise AFP ile birlikte unkonjuge estriol ve insan koryonik

gonadotropinin (hCG) beraber kullanıldığı üçlü tarama testi geliştirilmiştir. Down sendromu taramasında üçlü tarama testinin maternal yaşa oranla daha güvenli ve daha maliyeti uygun bir yöntem olduğu ortaya konmuştur (6). Günümüzde, biokimyasal testlerin kullanıldığı bu testleri geliştirmekle beraber tespit oranını arttırmak ve yanlış pozitiflik oranını azaltmak için çeşitli çalışmalar sürdürülmektedir. Bu amaçla, amniyotik sıvı ve maternal serumda değişik biokimyasal belirteçlerin varlığı araştırılmakta, değişen gebelik haftasına göre konsantrasyonları belirlenmekte, ayrıca normal ve normal olmayan gebeliklerde bu düzeyler karşılaştırılmaktadır. Bu biokimyasal belirteçler arasında total hCG, serbest alfa-hCG, serbest beta-hCG ve inhibin A bulunmaktadır. Ayrıca son yıllarda, Prostat-Spesifik Antijen (PSA) ile yapılan çalışmalar da dikkati çekmektedir.

Bu çalışmalarda amniotik sıvıda PSA varlığı gösterilmiş olup bazı çalışmacılar tarafından da maternal serumda artmış PSA düzeyleri ile fetal anöploidiler arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (7,8).

Biz de yaptığımız bu çalışmada, amniotik sıvıda PSA varlığını ortaya koymak, amniotik sıvı PSA konsantrasyonlarının gebelik haftasına göre değişip değişmediğini ve fetal cinsiyet ile amniotik sıvı PSA düzeyleri arasında bir ilişki olup olmadığını ortaya koymak istedik.

MATERYAL VE METOD

Toplam 35 gebede amniotik sıvıda PSA düzeyi ölçüldü. Perinatoloji polikliniği'nde ileri maternal yaş (>37 yaş) ve üçlü testte artmış Down sendromu riski nedeniyle 16-20. gebelik haftaları arasında amniosentez yapılan hastalardan ikinci trimester amniotik sıvı PSA değerlendirmesi yapıldı. Bu grupta toplam 22 hasta vardı. Sezaryen ile doğum yapan 36-40. gebelik haftası arasında 13 hastadan ise üçüncü trimester amniotik sıvı PSA değerlendirilmesi yapıldı.

PSA Roche Elecsys 1010/2010 ve Moduler Analytics E170 immunoassay analizatörleri kullanılarak *Electrochemi Luminescence immuno assay* (ECLIA) yöntemi ile bakıldı. İkinci trimesterde fetal cinsiyet karyotip sonucuyla üçüncü trimesterde ise doğum sonunda belirlendi. İstatistiksel analizde ikinci ve üçüncü trimesterdeki hastalar ile erkek ve dişi fetüslerin PSA düzeyleri arasındaki farkın anlamlılığı Student-*t* test ile karşılaştırıldı.

BULGULAR

Tüm amniotik sıvı örneklerinde PSA müspet tespit edildi. Onaltı ve yirminci gebelik haftaları arasında amniotik sıvı ortalama PSA düzeyi 0.63 ng/ml iken 36-40. gebelik haftasında 0.85 ng/ml. olarak bulundu (p=0.1). Amniotik sıvı ortalama PSA düzeyi erkek fetüslerde 0.712 ng/ml., kız fetüslerde ise 0.718 ng/ml. olarak bulundu (p=0.58).

TARTIŞMA

Kadın meme dokusunda PSA varlığı ispat edilene kadar, PSA'nın kadın dokularında bulunmadığı düşünülmekteydi. Yu ve arkadaşlarının 1994 ve 1995 yılında yaptıkları çalışmalarda meme dokusunun PSA üretme kabiliyetine sahip olduğu görüldü. Yu ve Diamandis yaptığı doku kültür deneylerinde steroid hormon reseptörü pozitif olan meme kanser hücrelerinde PSA üretiminin başta androjen ve progesterinler olmak üzere steroid hormonların kontrolü altında olduğu gösterilmiştir (9). Ayrıca serum PSA düzeylerinin gebe kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu bildirilmiştir (10). Tüm bu bulgular ışığında PSA'nın başta meme dokusu olmak üzere kadında da üretildiği ve PSA gen ekspresyonunun, özellikle androjenler ve progesterinler olmak üzere steroid hormonlarının regülasyonu altında olduğu ifade edilebilir. Kadın ve erkek dokusu karşılaştırıldığında en büyük fark, kadın dokularının prostat dokusundan çok daha düşük düzeylerde PSA üretimi yapmasıdır.

Son zamanlara kadar kadın serumunda PSA tespiti,

kadınlardaki erkeklere göre daha düşük konsantrasyonlar nedeniyle, mevcut PSA ölçüm teknikleri ile mümkün değildi. Sensitivitesi yüksek immünoflorometrik PSA ölçüm tekniklerini geliştirilmesi ile Diamandis normal kadınların %50'sinin serumlarında PSA saptamayı başardı (11). Çalışmamızda kullandığımız PSA kiti *Electrochemi Luminescent enzyme immuno assay* (ECLIA) olup, düşük düzeylere karşı hassas bir kit idi. Bizim çalışmamızda en düşük PSA düzeyi 0,282 ng/ml olarak tespit edildi. Böylece, amniotik sıvıda PSA immunoreaktivitesi gösterilerek, PSA'nın varlığı ortaya konmuş oldu.

Amniotik sıvı PSA düzeylerinin gebelik haftasına göre değişip değişmediğini ortaya koymak amacıyla, 2. ve 3. trimester PSA düzeylerini karşılaştırdığımızda, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığını ortaya koyduk. Bize benzer olarak, 1999 yılında Wolff ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, 16-18. gebelik haftası ile 36 hafta ve üzeri gebelik haftası amniotik sıvı PSA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığını ortaya koymuşlardır (12). Bindokuzyüzdoksanalı yılında Melegos ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, amniotik sıvı medyan PSA düzeylerinin 11-22. gebelik haftası arasında arttığını ve daha sonra stabilize olarak doğuma kadar sabit düzeylerde kaldığını göstermişlerdir (10). Prostat-spesifik antijen konsantrasyonu ile ilgili en çarpıcı değişimin 13-14. gebelik haftaları arasında olduğunu ortaya koymuşlardır. Çalışmacılar ayrıca amniotik sıvı PSA düzeyi ile fetal cinsiyet arasında bir korelasyon olmadığını, Wolff ve arkadaşlarına benzer olarak ortaya koymuşlardır ki bu bulgu bizim sonuçlarımızla benzerdir. Melegos ve arkadaşları, ayrıca normal ve normal olmayan gebeliklerin amniotik sıvı PSA düzeylerini karşılaştırmıştır. Onbeşinci gebelik haftası sonrasında, trizomi 21 veya 18, anensefali veya renal bozuklukları olan fetüslerin amniotik sıvı PSA düzeylerinin daha düşük olduğunu göstermişlerdir (10).

Maternal serum düzeyleri ile fetal anöploidiler arasında bulunan bağlantı sonrasında diğer çalışmacılar da bu konu üzerinde çalışmış, ancak maternal serum PSA'nın Down Sendromu nun taranmasında kullanılamayacağı sonucuna ulaşmışlardır. Spencer ve Carpenter da 1998 yılında yaptıkları çalışmada Down Sendromu nun taranmasında maternal serum PSA'nın kullanılamayacağı sonucuna varmışlardır (13). Wald ve arkadaşları da 1999 yılında yaptıkları çalışmada, 102 Down sendromlu gebelik ile 99 etkilenmemiş gebeliği karşılaştırdıklarında, normal gebelerin serum PSA değerini 1.1 MoM, Down Sendromunda ise 0.9 MoM olarak hesaplamışlardır (14). En son 2001 yılında Baviera ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada medyan amniotik sıvı PSA düzeylerinin ikinci trimesterde arttığını, ancak maternal serum değerlerinin değişmediğini ortaya koymuşlardır. Ayrıca amniotik sıvı PSA değerleri ile maternal serum PSA değerleri arasında herhangi bir bağlantı kurulamamış olup fetal cinsiyet ile serum/amniotik sıvı değerleri arasında bir bağlantı kurulamamıştır (15). Ayrıca bu çalışmacılar da Down sendromlu gebeliklerde MoM değerini 1.06 olarak hesaplamışlardır.

Tüm bahsedilen çalışmalardan çıkan sonuçlar amniotik sıvı PSA konsantrasyonlarının serumun 20-100 katı olduğunu göstermektedir. Prostat-spesifik antijenin Down sendromunu taramada bir belirteç olarak rolünün değerlendirilmesinde asıl problem PSA'nın kaynağının tam olarak aydınlatılamamasından kaynaklanmaktadır. Maternal serum PSA'nın amniotik sıvı PSA'dan diffüzyon yoluyla kaynaklandığı, amniotik sıvı PSA'nın fetal orijinli olup, periüretal bezlerden kaynaklanabileceği kabul edilmektedir. Ayrıca, memenin progesterone etkisiyle PSA üretebileceği,

plasentanın PSA üretimine katkıda bulunabileceği de kabul edilmektedir (9).

Tüm bu sonuçlar, PSA'nın normal fetal gelişim için bir büyüme regülatörü olabileceğini belirten sonuçları desteklemektedir. Ancak, fetal gelişim sırasında PSA'nın olası ve tam rolünün ne olduğunun ortaya konması için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca, PSA'nın fetal anormallikleri saptayabilmedeki diagnostik olası yararının belirlenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Brock DJH, Sutcliffe RG: Alfa-fetoprotein in the antenatal diagnosis of anencephaly and spina bifida. *Lancet* 2:197-199, 1972.
- 2- Wald NJ, Brock DJH, Bonnar J: Prenatal diagnosis of spina bifida and anencephaly by maternal serum alpha-fetoprotein measurement. *Lancet* 1:765-767, 1974.
- 3- Brock DJH, Bolton AE, Scrimgeour JB: Prenatal diagnosis of spina bifida and anencephaly through maternal plasma alpha-fetoprotein measurement. *Lancet* 1:767-769, 1974.
- 4- Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN, Johnson WE: An association between low maternal serum alpha-fetoprotein and fetal chromosome abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 148:886-894, 1984.
- 5- Cuckle HS, Wald NJ, Lindenbaum RH: Maternal serum alpha-protein measurement: a screening test for Down's Syndrome. *Lancet* 1:926, 1984.
- 6- Shackley P, McGuire A, Botd PA, et al: An economic appraisal of alternative prenatal screening programmes for Down's syndrome. *J Public Health Med* 15:175-184, 1993.
- 7- Lambert-Messerlian GM, Canik JA, Melegos DN, Diamandis EP: Increased concentrations of prostat-specific antigen in maternal serum from pregnancies affected by fetal Down's Syndrome. *Clin Chem* 44:205-208, 1998.
- 8- Melegos DN, Yu H, Allen L, Diamandis EP: Prostat-specific antigen in amniotic fluid of normal and abnormal pregnancies. *Clin Biochem* 29:552-562, 1996.
- 9- Yu H, Diamandis EP, Zarghami N, Grass L: Introduction of prostat-specific antigen production by steroids and tamoxifen in breast cancer cell-lines. *Breast Cancer Res Treat* 32:291-300, 1994.
- 10- Yu H, Diamandis EP: Measurement of serum prostate specific antigen levels in woman and in prostatectomized men with an ultrasensitive immunoassay technique. *J Urol* 153:1004-1008, 1995.
- 11- Diamandis EP, Yu H, Melegos DN: Ultrasensitive prostate-specific antigen assays and their clinical application. *Clin Chem* 42:853-857, 1996.
- 12- Wolff IM, Heyl W, Borchers H, Brehmer B Jr, Jahre G: Detection of prostate-specific antigen immunoreactivity in amniotic fluid. *Urol Int* 62(3):139-142, 1999.
- 13- Spencer K, Carpenter P: Is prostate-specific antigen a marker for pregnancies affected by Down syndrome? *Clin Chem* 44(11): 2362-5, 1998.
- 14- Wald NJ, Hackshaw AK, Diamandis EP, Melegos DN: Maternal serum prostate-specific antigen and Down's syndrome in the first and second trimester of pregnancy. *Prenat Diagn* 19:674-676, 1999.
- 15- Baviera G, Corrado F, Carbone C: Prostate-specific antigen in prenatal screening for Down's syndrome *Eur J Obstet Gynecol and Reprod Biol* 96:238, 2001.

CA 125 YÜKSEKLİĞİ İLE SEYREDEN MEIGS' SENDROMU: VAKA TAKDİMİ ve LİTERATÜRÜN GÖZDEN GEÇİRİLMESİ

Meigs' Syndrome with Elevated CA 125 Levels: Report of two Cases and Rewiew of the Literature

Dr.F.Atalay, Dr. N.Songür, Dr. S.Demir
Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ÖZET

Meigs' sendromu, benign ovaryan tümörle birlikte asit ve plevral efüzyonun birlikteliğiyle tanımlanır. Bulgular operasyonu takiben kaybolur. Genellikle fibroma, tekoma ve Brenner tümörüyle birlikte görülür. Ca 125 yüksekliği de görülebileceğinden, over kanseri ile karışabilir, bu açıdan klinik olarak önemli bir sendromdur . Fibroma, asit, plevral efüzyon ve yüksek Ca 125 seviyeleriyle seyreden iki Meigs' Sendromu vakasını sunarak bu konudaki güncel literatürü gözden geçirmeyi amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Meigs sendromu, fibroma, Ca 125

ABSTRACT

Meigs'syndrome is defined as presence of ascites with hydrothorax in association with benign ovarian tumor. Symptoms completely resolves after operation. Meigs' syndrome is usually be in association with fibroma, tekoma and Brenner tumor of the ovary. As elavation of serum Ca 125 levels may be seen in Meigs' syndrome and this elevation is highly suggestive for ovarian malignancy, its an important syndrome. We present two cases of Meigs' syndrome due to the ovarian fibromas with elevated serum Ca 125 levels, with discussion of clinical findings and review of the literature.

Key Words: Meigs' syndrome, fibroma, Ca 125

Vaka 1: Elli sekiz yaşında, 7 yıldır menopozda, gravida 4, para 2, abortus 2 olan hasta karın ağrısı ve şişkinlik şikayetleri ile başvurdu. Fizik muayenesinde asit, jinekolojik muayenesinde pelvisi dolduran sert, solid kitle tespit edildi. Yapılan tetkiklerinde; Ca 125 137 IU/ml, ultrasonografide umblikusun 10 cm superiorundan başlayan, pelvise uzanan, semisolid, sağ over kökenli kitle, PA akciğer grafisinde sağ plevral efüzyon mevcuttu. Hasta over kanseri ön tanısıyla yatırıldı. Laparotomi yapıldı. 2.5 litre asit boşaltıldı, sağ overden kaynaklanan yaklaşık 20 cm çapında sert, gri beyaz renkli kitle görüldü. Total abdominal histerektomi+ bilateral salpingooferektomi+ infrakolik omentektomi yapıldı. Eksplorasyonda batın içinde başka tümöre rastlanmadı. Adjuvan kemoterapi planlanan hastanın patolojisi fibrotekoma, basit endometrial hiperplazi, omentum fibroadipoz doku ve leiomyoma olarak rapor edildi. Asit sitolojisi mezotelyal hücrelerden oluşmaktaydı ve asit mayide Ca 125 13.2 IU/ml. Komplikasyon olmayan hasta postoperatif 7. gününde taburcu edildi. Hastanın postoperatif CA 125 ve PA akciğer grafisi normaldi

Vaka 2: Postmenopozal , gravida 5, para 3, abortus 2 olan hasta, son 2 ayda karında şişkinlik, nefes darlığı ve kilo kaybı şikayetiyle başvurdu. Fizik muayenesinde asit, jinekolojik muayenesinde pelvisi dolduran semisolid kitle tespit edildi. Abdominal tomografisinde batın içi masif serbest sıvı, alt kadrantları tamamen dolduran 20x15 cm boyularında homojen dansitede, lobule düzgün konturlu, mesaneden ayırt edilemeyen kitle lezyonu görüldü. Ca 125'i 500 IU/ml'nin üzerinde, PA akciğer grafisinde sağ plevral efüzyon, sağ bazalde homojen dansite artımı olan hastanın asit sitolojisi şüpheli malign,

torosentez sitolojisi mezotel proliferasyonu olarak rapor edildi. Sistoskopisi normaldi. Over kanseri tanısıyla laparotomiye alındı. Sol overden kaynaklanan yaklaşık 20 cm çaplı semisolid, lobule kitle mevcuttu. Dört litre asit boşaltıldı, total abdominal histerektomi+ bilateral salpingooferektomi+ infrakolik omentektomi yapıldı. Patolojik incelemede sol overde fibrom, atrofik endometrium, atrofik myometrium ve atrofik sağ over rapor edildi. Batın mai mezotel proliferasyonu olarak geldi. Postoperatif komplikasyon gelişmeyen hasta 7. gün taburcu edildi. Hastanın Ca 125 değerleri ve PA akciğer grafisi normale döndü.

Tartışma

Over kanseri jinekolojik kanserler arasında en yüksek mortaliteye sahip olan kanserdir. Genellikle kaşeksi, pelvik kitle, asit ve yüksek Ca 125 seviyeleri ile tanı konur. Adneksiyal kitlesi olan hastalarda Ca 125 incelemesi oldukça önemlidir. Bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans, ultrasonografi benign ve malign ayırımı yapmada yetersiz kalabilmektedir. Meigs' Sendromu olarak bilinen benign bir durumun varlığı preoperatif tanının cerrahi ve histopatolojik olarak konfirme edilme gerekliliğini ortaya koymaktadır. Meigs' Sendromlu hastalarda serum Ca 125 seviyeleri de yüksek olabilmektedir(1).

Meigs' Sendromu, solid benign over tümörüyle birlikte asit ve plevral efüzyon varlığı olarak tanımlanmaktadır. Pelvik kitlenin çıkarılmasıyla tablo hızla gerilemektedir(2). Sendrom çoğunlukla fibroma, tekoma ve Brenner tümörüyle birlikte görülür. Aynı belirtilerin tanımlanan tümörler dışındaki tümörlerle birlikte görülmesi Pseudomeigs' Sendromu olarak tanımlanır(3).

Benign over tümörlerinin asit ve plevral efüzyona hangi mekanizma ile neden olduğu bilinmiyor. Meigs ve Cass asit formasyonunun; solid pelvik tümöre bağlı irritasyon ve inflamasyon nedeniyle veya pelvik lenfatiklerin obstrüksiyon veya permeabilitesinin artmasına bağlı olabileceğini öne sürmüşlerdir. Ayrıca bu sıvının plevra ve periton arasındaki mekanik ilişki vasıtasıyla abdomenden göğüs boşluğuna geçtiğini de eklemişlerdir (4).

Asit oluşumu için açıklanan diğer bir mekanizma da; tümörde sekonder hasara ve nekroza bağlı stromal ödem veya kist formasyonu ve bunun peritoneal kaviteye transudasyonudur. Neovaskülarizasyon, lenfatik obstrüksiyon ve tümörün metastatik depositleri Meigs' Sendromunda gösterilememiştir (1,4,5).

Buna benzer olarak benign over tümörlerinde periferik kanda yüksek Ca 125 seviyelerinin etyolojisi de açık değildir. Patsner fibromun neden olduğu 10 Meigs vakası yayınlamış, bunlardan 6'sında Ca 125 seviyelerini yüksek bulmuştur. Laparotomi sırasındaki asit miktarıyla Ca 125 yüksekliği arasında bir korelasyon olduğunu düşünmüştür (6). Bizim vakalarımızda aynı şeyi gözlemek mümkün olmuştur. Asiti daha az olan 1. vakanın Ca 125 seviyesi daha düşüktür. Oysa 5 litrenin üzerinde asit boşaltılan 2. vakada Ca 125 seviyeleri 500 IU/ml'nin üzerinde bulunmuştur.

Buanah ve Skillen benign over tümörlü 115 vakalık bir seri yayınlamışlar ve preoperatif %12 vakada Ca 125 yüksekliği tespit etmişler ve Ca 125'in yüksek olduğu vakalarda asit miktarının da çok olduğunu belirtmişlerdir (7). Lin ve arkadaşları tarafından planlanan çalışmada, Meigs' Sendromlu fibrom tespit edilen iki hastada

immunoperoksidaz çalışması yapılmış ve iki vakada da omentum ve mezoovaryumda Ca 125 için yüksek oranda immunreaktivite tespit edilirken tümörün kendisinde tespit edilmemiştir (8). Bu bulgular, Meigs' Sendromundaki Ca 125 yüksekliğinin nedeninin benign tümörden değil, mezotelyal orjinli olduğu hipotezini desteklemektedir. Bizim vakalarımız da dahil olmak üzere tüm bu vakalardan da anlaşıldığı üzere Meigs' Sendromlu hastalarda Ca 125 yüksekliği sık karşılaşılan bir durumdur.

Pelvik kitle, asit, plevral efüzyon ve Ca 125 yüksekliği ile müracaat eden hastada peritoneal sitoloji, tümör markırları ve görüntüleme yöntemleri ile over kanseri tanısını kesin olarak koymak mümkün olamamaktadır. Aynı bulgu ve belirtiler Meigs' Sendromlu hastalarda da görülebileceğinden ve Meigs' Sendromlu hastaların tedavisinde kemoterapinin yeri olmadığından tanı mutlaka cerrahi ve histopatolojik olarak teyit edilmelidir.

KAYNAKLAR

- 1- Abad A, Cazarla E, Ruiz F et al. Meigs' syndrome with elevated Ca 125: Case report and review of the literature. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1999, 82:97-99
- 2- Lurie S. Meigs' syndrome: The history of the eponym. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2000, 92: 199-204
- 3- Marell ND, Frost o, Ziel HK. Pseudo Meigs' syndrome: A case report. J Reprod Med 1980, 25:88-90
- 4- Buttin BM, Cohn DE, Herzog TJ. Meigs syndrome with an elevated Ca 125 from benign Brenner tumors. Am College Obstet Gynecol 2001, 98(5):980-982
- 5- Siddigui M, Taub DB. Cellular fibroma of the ovary with Meigs' syndrome and elevated Ca 125: A case report. 1995, 40(11):817-819
- 6- Patsner B. Meigs syndrome and false positive preoperative serum Ca 125 levels: Analysis of ten cases. Eur J Gynecol Oncol 2000, 21:362-363
- 7- Buamah PK, Skillen AW. Serum Ca 125 concentrations in patients with benign ovarian tumors. J Surg Oncol 1994, 56:71-74
- 8- Lin JY, Angel C, Sichel JZ. Meigs' syndrome with elevated serum Ca 125. Obstet Gynecol 1992, 80 563-566

8 NOLU ANA-ÇOCUK SAĞLIĞI VE AİLE PLANLAMASI MERKEZİNE GELEN KADINLARDA DOĞUMLAR ARASI GEÇEN SÜRE VE BU SÜREYİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Birth Interval and Its Effecting Factors in Women who were Come to Number 8 Maternal-Child Health and Family Planning Center in Aktepe

Dr. Taner Turan*, Dr. Nafiye Karakaş Yılmaz, Dr. Gülendam Temürtürkan***

*8 Nolu Aktepe Ana-Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Merkezi

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

ÖZET

Amaç: 8 Nolu Ana-Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Merkezi'nin jinekoloji polikliniğine gelen kadınlarda doğumlar arası geçen süreyi ve bu süreyi etkileyen faktörleri saptamaktır.

Materyal ve Metot: Ocak 2003 - Temmuz 2003 tarihleri arasında Aktepe 8 Nolu Ana-Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Merkezi'nin jinekoloji polikliniğine başvuran, halen gebe olmayan ve 2 ve üzerinde fazla doğum yapmış olan 457 hasta çalışmaya alınmıştır. Çalışmada doğumlar arası geçen süreler ve bu sürelerle öğrenim durumları, evlilik seneleri, ilk evlilik yaşları ve ilk doğum yaşları arasındaki ilişki araştırılmıştır. Parametreler arasında istatistiksel açıdan anlamlılık olup olmadığı ki-kare testi kullanılarak değerlendirilmiştir.

Sonuç: Herhangi ardışık iki doğum arasında geçen ortalama süre 47.23 aydır. Doğumların sırası göz önüne alındığında ortalama süreler 34.20 ayla 50.84 ay arasında değişmektedir. Buna karşın tüm doğumların %43.4'ü 24 ay ve altında gerçekleşmiştir. Doğumların sırasına göre değerlendirildiğinde 24 ay ve altında yapılan doğumların oranı %39.3 ile %55 arasında değişmektedir. Öğrenim düzeyinin artması ve evliliğin yapıldığı senenin günümüze yaklaşması doğumlar arası geçen süreyi uzatmaktadır. Ancak bu süre ilk evlilik ve ilk doğum yaşlarından etkilenmemektedir.

Tartışma: Doğum aralığının 24 ay ve altında olması anne ve çocuğun morbidite ve mortalitesini arttırmaktadır. Çocuk üzerindeki etki sadece intrauterin hayatla sınırlı değildir ve doğduktan sonra da devam etmektedir. Doğumlar arası geçen ortalama süreler 24 ayın oldukça üzerinde olsa da gerçekte doğumların çok önemli bir kısmı bu süre içerisinde gerçekleşmektedir. Çalışmamızda, ilk doğumdan sonra yapılmış olan tüm doğumlarda gebelerin %43.4'ü en azından bu riski taşımışlardır. Bu süreyi uzatabilmek için, bunu etkileyen faktörleri net olarak tanımlamalı ve toplumu kısa doğum aralıklarının taşıdığı riskler konusunda bilgilendirmeliyiz.

Anahtar Kelimeler: Doğum aralığı, maternal morbidite, çocuk mortalitesi

ABSTRACT

Objective: We investigated birth interval and its effecting factors.

Material and Method: 457 patients who are not pregnant were come to our gynaecologic out patient clinic, were selected. These patients have done at least two labour. We evaluated interpregnancy interval and it is relation to educational situation, date of marriage, first marriage age and first labour age by using chi-square test.

Results: The mean birth interval was 47.23 months and it was changed between 30.20 months and 50.84 months. The most birth intervals of the all of the labour but except first were too short, about %43.4 under 25 months. We found that, the positive relationship between educational situation, date of marriage and birth interval. Interpregnancy interval was not affected by first marriage age and first labour age.

Conclusions: The short birth interval increases maternal and child morbidity and mortality. In our research, although the mean birth intervals more than 24 months, most of the all labour but except first, about %43.4, performed less than 25 months. These pregnancies must fallow as a high-risk pregnancy. We think that, we have to inform to our people about these risks and increase birth interval.

Key Words: Birth interval, maternal morbidity, child mortality

GİRİŞ

Farklı ülkelerde yapılan çalışmalar anne ve çocuğun hastalık ve ölüm riskinin, annenin çok erken yaşta (18 yaş ve altı), çok geç yaşta (35 yaş ve üstü), çok sayıda (4 ve 4'den fazla) ve çok sık aralıklarla (24 aydan kısa sürede) doğum yapmasıyla belirgin olarak arttığını göstermektedir (1).

Doğumlar arası geçen süreyi uzatmak, aşırı doğurganlığın ve bunun yaratacağı sorunların önlenmesi açısından, gerçekleştirmek zorunda olduğumuz hedeflerden biridir.

Bu çalışmada amacımız, merkezimizin jinekoloji polikliniğine başvuran hastalardaki doğumlar arası geçen süreyi

ve bu süreyi etkileyen faktörleri saptamaktır.

MATERYAL ve METOD

Ocak 2003 - Temmuz 2003 tarihleri arasında Aktepe 8 Nolu Ana-Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Merkezi'nin jinekoloji polikliniğine başvuran, halen gebe olmayan ve 2 ve üzerinde doğum yapmış olan 457 hasta çalışmaya alınmıştır. Bu 457 hastanın gerçekleştirmiş olduğu toplam doğum sayısı 1311'dir. Bunlardan 854'ü ikinci ve sonraki doğumlardır. Hastaların polikliniğe gelme sebeplerini başlıca vajinal enfeksiyonlar ve lökore, pelvik ağrı, idrar yolları enfeksiyonları ve puerperal dönem kontrolleri oluşturmaktadır.

Çalışmada doğumlar arası geçen süreler ve bu sürelerle öğrenim durumları, evlilik seneleri, evlilik yaşları ve ilk doğum yaşları arasındaki ilişki araştırılmıştır. Ekonomik düzey ve herhangi bir yerde ücretli olarak çalışıyor olup olmamak geçmişi değil günümüzü ilgilendirdiği için çalışmaya alınmamıştır. Parametreler arasındaki istatistiksel açıdan anlamlılık ki-kare testi kullanılarak değerlendirilmiştir.

SONUÇLAR

Çalışmaya katılan 457 hastanın yaş ortalaması 35.86 yıl olup 18 ile 70 arasında değişmekteydi. Bunların %94.1'i herhangi bir yerde ücretli olarak çalışmamaktaydı (Tablo 1). Hastaların %7.9'u okuma yazma bilmemekteydi. %3.1'iye herhangi bir öğrenim kurumunu bitirmemiş ve sadece okur-yazardı. Buna karşın %59.5'i ilkokul, %12.7'si ortaokul, %14.4'ü lise ve %2.4'ü yüksek okul veya üniversite mezunuydu (Tablo 1).

Çalışmaya katılanların ilk evlilik yaşları ortalama 18.30 olup 13 ile 32 arasında değişmekteydi. İlk evliliklerin %58.9'u 18 yaş ve altında, %38.7'si 19-24 yaşlar arasında ve %2.4'ü 25 yaş ve üstünde gerçekleşmişti (Tablo 1).

1970 ve öncesinde evlenenler hastaların %8.1'ini oluştururken, 1971-1980 arasında evlenenler %16.2'sini, 1981-1990 arasında evlenenler %37.9'unu, 1991 ve sonrasında evlenenlerse %37.9'unu oluşturmaktaydı (Tablo 1).

Çalışmaya katılanların ilk doğum yaşları 13 ile 37 arasında değişmekte olup ortalama 19.96'ydı. İlk doğumların %35.7'si 18 yaş ve altında, %56.5'i 19-24 yaşlar arasında ve %7.9'u 25 yaş ve üstünde gerçekleşmişti (Tablo 1).

Hastaların gravite sayısı (gebelik sayısı) ortalama 3.84'tü. Bu sayı 2 ile 17 arasında değişmekteydi. Buna karşın parite sayısı (doğum sayısı) ortalama 2.87 olup 2 ile 10 arasındaydı. Katılımcılar, sayısı 0 ile 8 arasında değişen yaşayan çocuğa sahiplerdi. Aile başına düşen yaşayan çocuk sayısı ortalama 2.68'di.

Çalışma grubunun %48.8'i sadece iki doğum yapmıştı. Buna karşın %31.1'i üç, %12.3'ü dört, %3.5'i beş, %2.4'ü altı, %1.1'i yedi, %0.7'si sekiz ve %0.2'si on doğum yapmıştı (Tablo 1).

Doğumlar arası geçen süreler incelendiğinde, çalışmada herhangi ardışık iki doğum arasında geçen ortalama sürenin 47.23 ay olduğu görüldü. Buna karşın bu ortalama sürenin ilk iki doğum arası için 40.38 ay, ikinci ve üçüncü doğumlar arası için 50.84 ay, üçüncü ve dördüncü doğumlar arası için 45.31 ay, dördüncü ve beşinci doğumlar arası için 37.08 ay, beşinci ve altıncı doğumlar arası için 34.20 ay, altıncı ve yedinci doğumlar arası için 42.66 ay, yedinci ve sekizinci doğumlar arası için 37.50 ay olduğu belirlendi (Tablo II).

Tablo 1. Katılımcıların Doğum Sayıları, İlk Evlilik Yaşları, Evlilik Seneleri, İlk Doğum Yaşları, Öğrenim ve Mesleki Durumları

		Hasta Sayısı	%
Doğum Sayıları	2 Doğum	223	48.8
	3 Doğum	142	31.1
	4 Doğum	56	12.3
	5 Doğum	16	3.5
	6 Doğum	11	2.4
	7 Doğum	5	1.1
	8 Doğum	3	0.7
	10 Doğum	1	0.2
İlk Evlilik Yaşları	18 yaş ve altı	269	58.9
	19-24 yaş arası	177	38.7
	25 yaş ve üstü	11	2.4
Evlilik Seneleri	1970'e kadar	37	8.1
	1971 -1980 arası	74	16.2
	1981 -1990 arası	173	37.9
	1991 ve sonrası	173	37.9
İlk Doğum Yaşları	18 yaş ve altı	163	35.7
	19-24 yaş arası	258	56.5
	25 yaş ve üstü	36	7.9
Öğrenim Durumu	Yok	36	7.9
	Okur-Yazar	14	3.1
	İlkokul	272	59.5
	Ortaoku l	58	12.7
	Lise	66	14.4
	Üni./Y.O.	11	2.4
	Çalışmakta	27	5.9
Mesleki Durum	Çalışmamakta	430	94.1

Üni.: Üniversite Y.O.: Yüksek Okul

Tablo 2. Doğumlar Arası Geçen Süreler (ay olarak ifade edilmiştir)

Doğumlar Arası Süre	Minimum	Maksimum	Ortalama	Hasta Sayısı
1.- 2. Doğumlar Arası	12	216	40.38	457
2.- 3. Doğumlar Arası	12	192	50.84	234
3.- 4. Doğumlar Arası	12	156	45.31	92
4.- 5. Doğumlar Arası	12	108	37.08	36
5.- 6. Doğumlar Arası	12	120	34.20	20
6.- 7. Doğumlar Arası	24	108	42.66	9
7.- 8. Doğumlar Arası	12	84	37.50	4
8.- 9. Doğumlar Arası	24	24	24	1
9.-10. Doğumlar Arası	96	96	96	1
Herhangi Ardışık İki DAGS	12	216	47.23	457

DAGS: Doğum Arası Geçen Süre

Ardışık iki doğum arasında geçen süre annenin ve çocuğun gebelik ve gebelik sonrası dönemdeki mortalite ve morbiditesini yakından ilgilendirmektedir. Özellikle 24 ay ve altındaki bir sürede sonraki doğumunu yapacak olan anneler riskli gebelik grubunda izlenmelidirler. Bundan dolayı doğumlar arası geçen süre 24 ay ve altı, 25-48 ay arası ve 49 ay ve üstü olmak üzere üç grupta sınıflandırıldı. Çalışmamızda ikinci doğumların

%43.8'inin, üçüncü doğumların %39.3'ünün, dördüncü doğumların %44.6'sının, beşinci doğumların %55.6'sının, altıncı doğumların %55'inin, yedinci doğumların %44.4'ünün ve sekizinci doğumların %50'sinin bir önceki doğumdan sonra 24 ay içerisinde gerçekleşmiş olduğu saptandı. Tüm doğumlarının %43.4'ünün 24 ay ve altında bir sürede gerçekleştiği görüldü (Tablo III).

Tablo III: Doğumlar Arası Geçen Sürenin Aylara Göre Sınıflandırılması

	1.-2. DAGS		2.-3. DAGS		3.-4. DAGS		4.-5. DAGS		5.-6. DAGS		6.-7. DAGS		7.-8. DAGS		Tüm DAGS	
	%	HS	%	HS	%	HS	%	HS	%	HS	%	HS	%	HS	%	HS
24 ay ve altı	43.8	200	39.3	92	44.6	41	55.6	20	55	11	44.4	4	50	2	43.4	371
25-48 ay arası	33	151	26.1	61	28.3	26	22.2	8	30	6	33.3	3	25	1	30	256
49 ay ve üstü	23.2	106	34.6	81	27.2	25	22.2	8	15	3	22.2	2	25	1	26.6	227
Toplam.	100	457	100	234	100	92	100	36	100	19	100	9	100	4	100	854

DAGS: Doğumlar Arası Geçen Süre

HS: Hasta Sayısı

Öğrenim düzeylerinin doğumlar arası geçen süreyi etkileyebileceği düşünüldü. Bu amaçla öğrenim düzeyleri birinci-ikinci doğumlar, ikinci-üçüncü doğumlar ve herhangi ardışık iki doğum arasında geçen ortalama sürelerle karşılaştırıldı. Buna göre öğrenim düzeyi arttıkça birinci ve ikinci doğumlar arasındaki sürenin ve herhangi ardışık iki

doğum arasında geçen ortalama sürenin istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde uzadığı görüldü (Tablo IV). Ancak bu anlamlılık ikinci ve üçüncü doğumlar arası geçen süre için bulunmadı. Fakat buradaki P değeri sınırda anlamsızdı (P:0.059).

Tablo IV, Öğrenim Durumlarının Doğumlar Arası Geçen Süre* Üzerindeki Etkisi

Öğrenim Düzeyleri	1.- 2. Doğumlar Arası Süre		2.- 3 Doğumlar Arası Süre		Herhangi Ardışık İki DAGS	
	Ortalama Süre	Hasta Sayısı	Ortalama Süre	Hasta Sayısı	Ortalama Süre	Hasta Sayısı
Yok	27.66	36	36.44	34	36.91	36
Okur -Yazar	24.57	14	44.92	13	37.85	14
İlkokul	39.35	272	51.87	141	46.68	272
Ortaokul	42.08	58	54.88	27	47.32	58
Lise	50.50	66	71.62	16	55.15	66
Uni./Y.O.	57.81	11	44	3	58.72	11
Anlamlılık	P<0.001, Anlamlı		P:0.059, Anlamsız		P<0.05, Anlamlı	

*: Süreler ay olarak ifade edilmiştir. Üni.: Üniversite Y.O.: Yüksek Okul DAGS: Doğum Arası Geçen Süre

İlk evlilik yaşıyla doğumlar arası geçen süreler karşılaştırıldı. Bu amaçla evlilik yaşları 18 ve öncesi, 19-24 arası, 25 ve üstü olmak üzere üç grupta sınıflandırıldı. Bu gruplar birinci-ikinci

doğumlar, ikinci-üçüncü doğumlar ve herhangi ardışık iki doğum arasında geçen ortalama sürelerle karşılaştırıldı. Ancak istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo V).

Tablo V. İlk Evlilik Yaşlarının Doğumlar Arası Geçen Süre* Üzerindeki Etkisi

İlk Evlilik Yaşları	1. - 2. Doğumlar Arası Süre		2. - 3 Doğumlar Arası Süre		Herhangi Ardışık İki DAGS	
	Ortalama Süre	Hasta Sayısı	Ortalama Süre	Hasta Sayısı	Ortalama Süre	Hasta Sayısı
18 ve altı	39.43	269	51.71	153	47.5 0	269
19-24 arası	41.19	177	49.53	78	47.25	177
25 ve üstü	38.18	11	40	3	40.36	11
Anlamlılık	P: 0.858, Anlamsız		P: 0.812, Anlamsız		P: 0.691, Anlamsız	

*: Süreler ay olarak ifade edilmiştir.

DAGS: Doğum Arası Geçen Süre

Toplumumuzun sosyokültürel yapısı dinamik bir şekilde oldukça hızlı olarak değişmektedir. Ayrıca sağlık sisteminin işleyişi giderek iyileşmekte ve medyanın etkinliği her geçen gün artmaktadır. Bu sebeple çalışmaya katılanların evlendikleri senelerin, özellikle ilk iki doğum arası olmak üzere doğumlar arası geçen süreyi etkileyebileceği düşünüldü. Hastalar evlilik senelerine göre 1970 ve öncesi, 1971-1980 arası, 1981-1990 arası, 1991 ve sonrası olacak şekilde gruplandırıldı. Bunlar birinci-ikinci doğumlar arası ve herhangi ardışık iki doğum arasında geçen ortalama sürelerle karşılaştırıldı. 1970 ve öncesinde evlenenlerde ilk iki doğum arasında geçen ortalama

süre 40.38 aydı. Bu sürenin 1971-1980 arasında evlenenlerde 48.15 aya, 1981-1990 arasında evlenenlerdeyse 52 aya çıktığı saptandı. Ancak 1991 ve sonrasında evlenenlerde ilk iki doğum arası geçen sürenin 43.55 aya indiği görüldü. Buna karşın sonuçlar, ilk iki doğum arası geçen süre için istatistiksel açıdan anlamlıydı (Tablo VI). Herhangi ardışık iki doğum arasında geçen ortalama sürelerle bakıldığında, 1970 ve öncesinde bu sürenin 32.43 ay, 1971-1980 arasında 34.51 ay, 1981-1990 arasında 42.51 ay, 1991 ve sonrasında 42.45 ay olduğu belirlendi. Sonuçların istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptandı (Tablo VI).

Tablo VI: Evlilik Senelerinin Doğumlar Arası Geçen Süre* Üzerindeki Etkisi

Evlilik Seneleri	1. - 2 DAGS	Herhangi Ardışık İki DAGS**
1970'e kadar	40.38	32.43
1971 -1980 arası	48.15	34.51
1981 -1990 arası	52	42.51
1991 ve sonrası	43.55	42.45
Anlamlılık	P:0.011, Anlamlı	P:0.03, Anlamlı

*: Süreler ay olarak ifade edilmiştir.

DAGS: Doğum Arası Geçen Süre

İlk doğum yaşıyla doğumlar arası geçen süreler karşılaştırıldı. Bu amaçla ilk doğum yaşları 18 ve öncesi, 19-24 arası, 25 ve üstü olmak üzere üç grupta sınıflandırıldı. Bu gruplar birinci-ikinci doğumlar, ikinci-üçüncü doğumlar ve herhangi

ardışık iki doğum arasında geçen ortalama sürelerle karşılaştırıldı. Ancak istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo VII).

Tablo VII: İlk Doğum Yaşlarının Doğumlar Arası Geçen Süre* Üzerindeki Etkisi

İlk Doğum Yaşları	1. - 2. Doğumlar Arası Süre		2. - 3 Doğumlar Arası Süre		Herhangi Ardışık İki DAGS	
	Ortalama Süre	Has ta Sayısı	Ortalama Süre	Hasta Sayısı	Ortalama Süre	Hasta Sayısı
18 ve altı	40.74	163	48.50	100	47.63	163
19-24 arası	40.39	258	53.49	125	47.87	258
25 ve üstü	38.66	36	40	9	40.86	36
Anlamlılık	P: 0.916, Anlamsız		P: 0.423, Anlamsız		P: 0.334, Anlamsız	

*: Süreler ay olarak ifade edilmiştir.

DAGS: Doğum Arası Geçen Süre

TARTIŞMA

Asırı doğurganlık bizim gibi gelişmekte olan ülkelerin karşı karşıya olduğu önemli bir sorundur. Doğurganlığı düzenlemek, anne adayına güvenli bir gebelik dönemi geçirtmek ve çocuğun sağlıklı bir şekilde doğmasını sağlamak öncelikli hedeflerimizdir.

Değişik ülkelerde yapılan çalışmalar, anne ve çocuğun hastalık ve ölüm riskinin, annenin çok erken yaşta (18 yaş ve altı), çok geç yaşta (35 yaş ve üstü), çok sayıda (4 ve üstünde) ve çok sık aralıkla (24 aydan kısa sürede) doğum yapmasıyla belirgin olarak arttığını göstermektedir (1). Doğumlar arası geçen süre doğurganlık durumunda da belirleyici olmaktadır.

Gebenin, yukarıda sayılan risk faktörlerinden en az birini taşıyor olması onu riskli gebelik grubuna sokmaktadır. TNSA (Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması)-98 verilerine göre bu risk faktörlerinden sadece birini taşıyan gebelerin oranı %30, en az ikisini taşıyanların oranıysa %11'dir (2). Sonuç olarak, ülkemizde tüm gebelerin %41'i riskli gebelik grubuna girmektedir.

Risk faktörlerinin varlığı anne kadar çocuğu da etkilemektedir. Bu faktörlerden sadece birini taşıyan gebenin çocuğunun ölme riski, herhangi bir risk faktörü taşımayan gebenin çocuğunun ölme riskinden %64 daha fazla olduğu TNSA-98'de belirtilmiştir (2). Buna karşın, gebe birden fazla risk faktörü taşıyorsa çocuğunun ölme riski taşıyor olanının 2.9 katıdır (2).

Risk faktörleri içerisinde en belirgin olanı doğum aralığıdır (2-4). Çalışmalar doğum aralığının kısalmasının erken doğuma, intrauterin gelişme geriliğine sebep olduğunu göstermektedir (5-10).

Kısa doğum aralığıyla doğan çocukların karşı karşıya oldukları riskler doğumla beraber kaybolmamaktadır. Sonraki doğumlarını 24 ay ve altında bir sürede yapanların çocuklarında ölüm riski, 25 ay ve üstünde yapanların 2.15 katıdır (2).

TNSA-98'de son 10 yıllık döneme ait veriler değerlendirilmiş ve 24 aydan kısa sürede yapılan doğumların neonatal ölüm hızı, postneonatal ölüm hızı, bebek ölüm hızı, erken neonatal ölüm hızı, beş yaş altı ölüm hızı üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Burada neonatal ölüm hızı; doğumdan sonraki bir ay içerisinde ölme olasılığı, postneonatal ölüm hızı; doğumdan sonraki bir aydan sonra ve bir yıldan önce ölme olasılığı, bebek ölüm hızı; doğumdan sonraki bir yıl içerisinde ölme olasılığı, erken neonatal ölüm hızı; doğumdan sonraki birinci ve beşinci günler arası ölme olasılığı, beş yaş altı ölüm hızı; doğumdan sonra ilk beş yıl içerisinde ölme olasılığı olarak tanımlanmıştır (11). Burada şu sonuçlar elde edilmiştir (12).

a) Neonatal ölüm hızı, sonraki doğumlarını 24 aydan kısa sürede gerçekleştirenlerde binde 43.8, 25-47 ay arasında

gerçekleştirenlerde binde 14.8 ve 48 ay üstünde bir sürede gerçekleştirenlerde binde 26'dır.

b) Postneonatal ölüm hızı, sonraki doğumlarını 24 aydan kısa sürede gerçekleştirenlerde binde 47.5, 25-47 ay arasında gerçekleştirenlerde binde 19.2 ve 48 ay üstünde bir sürede gerçekleştirenlerde binde 7.2'dir.

c) Bebek ölüm hızı, sonraki doğumlarını 24 aydan kısa sürede gerçekleştirenlerde binde 91.3, 25-47 ay arasında gerçekleştirenlerde binde 34.1 ve 48 ay üstünde bir sürede gerçekleştirenlerde binde 33.1'dir.

d) Erken neonatal ölüm hızı, sonraki doğumlarını 24 aydan kısa sürede gerçekleştirenlerde binde 24.1, 25-47 ay arasında gerçekleştirenlerde binde 12.7 ve 48 ay üstünde bir sürede gerçekleştirenlerde binde 2.9'dur.

e) Beş yaş altı ölüm hızı, sonraki doğumlarını 24 aydan kısa sürede gerçekleştirenlerde binde 113.2, 25-47 ay arasında gerçekleştirenlerde binde 46.3 ve 48 ay üstünde bir sürede gerçekleştirenlerde binde 35.9'dur.

Whitward ve Stephenson'un Hindistan'da yapmış oldukları çalışmada, TNSA-98'e benzer şekilde 18 aydan kısa süre içerisinde yapılan sonraki doğumlarda neonatal, erken neonatal ve postneonatal çocuk ölümlerinin arttığı belirlenmiştir (4).

Asya'dan beş, Afrika'dan oniki ve Orta ve Güney Amerika'dan oniki olmak üzere toplam 29 ülkede yapılan, 150.000 kadının ve 500.000 doğumun dahil edildiği multisentrik çalışmada, eğer doğum aralığı 24 ay ve altında olan ardışık doğumlar önlenilse, çocuk ölümlerinin %20 oranında azalabileceği belirtilmiştir (13).

Doğum aralığıyla annenin morbiditesi arasında ilişki olduğu bilinmektedir. Bu sürenin kısalması annede gebelik döneminde, demir ve folik asit eksikliği nedeniyle anemiye sebep olmaktadır (14). Ayrıca Bujold ve ark., bir sonraki doğumunu 24 ay ve altında bir sürede yapanlarda diğerlerine nazaran, gebelik döneminde uterin ruptür görülme olasılığının 3 kat arttığını belirlemişlerdir (15). Huang ve ark.'ysa geçirilmiş sezeryandan sonra vajinal doğum oranının, doğumlar arası geçen süre uzadıkça arttığını saptamışlardır (16). Buna karşın, doğum aralığının kısalmasının annede mortaliteyi arttırdığına ilişkin elimizde kesin bir bilgi yoktur. Bu konuda Fortney ve ark. 377 maternal ölümü değerlendirmişlerdir (17). Sonuçta, doğumlar arası geçen sürenin kısalmasının, istatistiksel olarak anlam ifade etmeyecek şekilde maternal ölüm oranında artışa neden olduğunu saptamışlardır.

TNSA-98 verilerinde de görüldüğü üzere doğum aralığının 24 ay ve altında olması anne ve çocuğun morbidite ve mortalite oranını belirgin oranda arttırmaktadır. Ülkemizde TNSA-98'e göre herhangi ardışık iki doğum arasında geçen ortalama süre 37 aydır ve bu süre güvenli kabul edilen süreden bir yıl daha fazladır (18). Bizim çalışmamızda bu süre 47.23 ay olarak bulundu (Tablo II).

Bu sonuç iyi bir süre olarak gözüktü de gerçekte, çalışmamızda yapılmış olan tüm doğumların %43.4'ü bir öncekinden sonra 24 ay ve altında bir sürede gerçekleşmiştir (Tablo III). Çalışmamızın sonuçlarına göre, ilk doğumdan sonraki tüm gebeliklerin %43.4'ünün en azından sadece bu riski taşıdığı söylenebilir. Mısır ve Hindistan'da yapılan tüm doğumların %25'i, Gana'da yapılanlarınsa %26.4'ü bir öncekinden sonra 24 ay ve altında bir sürede gerçekleşmektedir (19,20).

Doğum sıralarına göre incelendiğinde, elde edilen doğumlar arası geçen ortalama süreler 24 ayın oldukça üzerindedir (Tablo II). Ancak önceki doğumdan sonra 24 ay içerisinde doğum yapanların oranı göz önüne alındığında sonuçlar çok parlak değildir. Elde edilen sonuçlar ikinci doğumların %43.8'inin, üçüncü doğumların %39.3'ünün, dördüncü doğumların %44.6'sının, beşinci doğumların %55.6'sının, altıncı doğumların %55'inin, yedinci doğumların %44.4'ünün ve sekizinci doğumların %50'sinin bir önceki doğumdan sonra 24 ay içerisinde gerçekleşmiş olduğunu göstermektedir (Tablo III). Bunlar oldukça yüksek oranlardır.

Ortalama doğumlar arası geçen sürenin yüksek olmasının nedeni, bazı hastalarımızda bu ortalamayı yükseltecek doğum aralıklarının mevcut olmasıdır.

Doğumlar arası geçen süreyi uzatabilmek için bu süreyi etkileyen faktörleri tanımlamalıyız. Öğrenim düzeyi, yaş, ilk evlilik yaşı, evlilik seneleri, ilk doğum yaşı, doğum sırası, doğum sayısı, emzirme oranı ve periyodu, puerperal dönem

takip ve bakımı, kontrasepsiyon kullanım oranı ve bu oranı etkileyen faktörler, bir önceki doğumun cinsiyeti ve yaşayıp yaşamaması, kültürel yapı, sosyal pozisyon, yaşanılan bölge, ekonomik düzey, kişinin çalışıyor olup olmaması, sağlık sisteminin yeterli işleyip işlememesi gibi faktörlerin doğumlar arası geçen süreyi etkileyebileceği düşünülebilir.

Çalışmamızda öğrenim düzeyinin artmasının ve evlilik senelerinin günümüze yaklaşmasının doğumlar arası geçen süreyi istatistiksel açıdan anlamlı olarak uzattığı saptandı (sırasıyla Tablo IV, Tablo VI). Öğrenim düzeyiyle ilgili benzer sonuç TNSA-98'de de belirtilmiştir (18). İlk evlilik ve ilk doğum yaşlarının doğumlar arası geçen süreyi etkilemediği görüldü (sırasıyla Tablo V, Tablo VII).

Çalışmamızın sonucunda, öncekinden sonra 24 ay ve altında bir sürede gerçekleşen doğumların oranının oldukça yüksek olduğunu gördük. Bu gebeliklerin ve doğumların anne ve çocuk açısından taşıdığı risklerle ilgili toplumun yeterince bilgilendirilmediği açıktır. Nitekim kadınların sadece %14'ü sonraki doğumunu en az iki sene bekledikten sonra yapmak istemektedir (21).

Aşırı doğurganlığın ve sık doğumların neden olacağı sorunların önüne geçebilmek için doğumlar arası geçen süreyi uzatmak zorundayız. Bunun için bu süreyi etkileyen faktörleri net olarak tanımlamalı ve toplumu kısa doğum aralıklarının taşıdığı riskler konusunda bilgilendirmeliyiz.

KAYNAKLAR

- 1- Özvarış Ş.B., Aile Planlaması, Sağlık ve Toplum 1998, 3-4:49-54
- 2- Hancıoğlu A., Bebek ve Çocuk Ölümlülüğü: Yüksek Riskli Doğurganlık Davranışı, TNSA 1998, s: 102-104
- 3- Chakraborty N., Sharmin S., Islam M.A., Differential Pattern of Birth Intervals in Bangladesh, Asia Pac. Popul. J. 1996 Dec., 11(4): 73-86
- 4- Whitworth A., Stephenson R., Birth Spacing, Sibling Rivalry and Child Mortality in India, Soc. Sci. Med. 2002 Dec., 55(12): 2107-19
- 5- Zhu B.P., Rolfs R.T., Nangle B.E., Horan J.M., Effect of the Interval Between Pregnancies on Perinatal Outcomes, N. England J. Med. 1999 Feb., 25; 340(8):589-94
- 6- Zhu B.P., Haines K.M., Le T., McGrath-Miller K., Boulton M.L., Effect of Interval Between Pregnancies Outcomes Among White and Black Women, Am. J. Obstet. Gynecol. 2001 Dec., 185(6): 1403-10
- 7- Dafapoulos K.C., Galazios G.C., Tsikouras P.N., Koutlaki N.G., Liberis V.A., Anastasiadis P.G., Interpregnancy Interval and The Risk of Preterm Birth in Thrace, Greece, Eur. J. Obstet. Rprod. Biol. 2002 Jun., 10; 103(1): 7-14
- 8- Al-Jasmi F., Al-Mansoor F., Alsheiba A., Carter A.O., Carter T.P., Hossain M.M., Effect of Interpregnancy Interval on Risk of Spontaneous Preterm Birth in Emirati Women, United Arab Emirates, Bull. World Health Organ. 2002, 80(11): 871-5
- 9- King J.C., The Risk of Maternal Nutritional Depletion and Poor Outcomes Increases in Early or Closely Spaced Pregnancies, J. Nutr. 2003 May., 133(5 Suppl. 2): 1732-6
- 10- Brody D.J., Bracken M.B., Short Interpregnancy Interval: A Risk Factor For Low Birthweight, Am. J. Perinatol. 1987 Jan., 4(1): 50-4
- 11- Hancıoğlu A., Bebek ve Çocuk Ölümlülüğü: Bebek ve Çocuk Ölümüne İlişkin Terimlerin Tanımlanması, TNSA 1998, s: 97
- 12- Hancıoğlu A., Bebek ve Çocuk Ölümlülüğü: Bebek ve Çocuk Ölümünde Farklılaşmalar, TNSA 1998, s: 100-102
- 13- Breast-Feeding and Birth Spacing, Network. 1988 Winter, 10(2): 8-9
- 14- Smits L.J., Essed G.G., Short Interpregnancy Interval and Unfavorable Pregnancy Outcome: Role of Folate Depletion, Lancet 2002 Feb., 23; 359(9307): 714
- 15- Bujold E., Mehta S.H., Bujold C., Gauthier R.J., Interdelivery Interval and Uterine Rupture, Am. J. Obstet. Gynecol. 2002 Nov., 187(5): 1199-202
- 16- Huang W.H., Nakashima D.K., Rumney P.J., Keegan K.A. Jr., Chan K., Interdelivery Interval and the Success of Vaginal Birth After Cesarean Delivery, Obstet. Gynecol. 2002 Jan., 99(1): 41-4
- 17- Fortney J.A., Zhang J., Maternal Death and Birth Spacing, Stud. Fam. Plann. 1998 Dec., 29(4): 436
- 18- Toros A., Doğurganlık: Doğum Aralıkları, TNSA 1998, s: 41-42
- 19- Increased Birth Spacing Reduces Health Risk For Children, DHS Dimens. 1999 Fall, 1(1): 8
- 20- Klufio C.A., Lassey A.T., Annan B.D., Socio-Demographic and Reproductive Characteristics of Mothers Delivered at The Korle-Bu Teaching Hospital, Ghana, East. Afr. Med. J. 2002 April, 79(4): 176-80
- 21- Ünal T., Kurtuluş E., Doğurganlık Tercihleri: Başka Çocuk Sahibi Olma İsteği, TNSA 1998, s: 87-91

SERVİKOVAJİNAL SİTOLOJİDE ÖNEMİ BELİRLENEMEYEN ATİPİK SKUAMÖZ HÜCRELER SAPTANAN OLGULARDA HUMAN PAPİLLOMAVİRÜS PREVALANSI

Human Papillomavirus Prevalence in Patients with Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance on Cervicovaginal Cytology

Dr. Ayçağ Yorgancı, Dr. Sezer Kulaçoğlu, Dr. Selda Seçkin, Dr. Sabahat Aksaray, Dr. Ferit Saraçoğlu
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ÖZET

Amaç: Servikovajinal sitolojide önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücreler (ASCUS) saptanan olgularda human papillomavirüs prevalansını belirlemek

Materyal ve Metod: Kasım 2001-Temmuz 2002 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran hastalardan servikovajinal sitoloji sonucu ASCUS olarak bildirilen 31 olgunun ve kontrol grubu olarak servikovajinal sitolojisi normal olarak değerlendirilen 50 olgunun servikal sürüntülerde HPV DNA'sı hybrid capture-I ile araştırıldı.

Bulgular: ASCUS grubundaki HPV DNA pozitifliği %3.2 (1/31) olarak bulundu. Kontrol grubunda ise HPV DNA varlığı %6 (3/50) olarak saptandı. Her iki grup arasında HPV varlığı açısından istatistiksel fark mevcut değildi ($p>0.05$).

Sonuç: Çalışmamızda servikovajinal smear sonucu ASCUS olarak bildirilen olgularda HPV pozitifliği düşük düzeyde saptanması ASCUS tanısı alan olgulara yaklaşımda HPV DNA testinden ziyade kolposkopi veya sitoloji tekrarinin daha etkili olacağını düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: ASCUS, human papillomavirus, hybrid capture-I

ABSTRACT

Objective: To determine the prevalence of human papillomavirus (HPV) in patients with atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) on cervical cytology

Materials and Methods: From November 2001 to July 2002, from patients attending to Ankara Numune Training and Research Hospital Obstetrics and Gynecology Clinics, 31 patients with the cytologic diagnosis of ASCUS and 50 patients within the normal cervical smears were identified. HPV DNA was studied in cervical scrapes in both groups of patients with hybrid capture system I.

Results: HPV detection rate in the cytologic diagnosis of ASCUS was 3.2% (1/31), whereas in the control group HPV frequency rate was 6% (3/50). The difference between two groups was not statistically significant ($p>0.05$).

Conclusion: In our study the low detection rates of HPV in women with the cytologic diagnosis of ASCUS suggests referral of these women to colposcopy or repeat cytology instead of doing HPV triage test.

Key Words: ASCUS, human papillomavirus, hybrid capture-I

GİRİŞ

Servikovajinal sitolojinin değerlendirilmesini ve etkinliğini arttırmak amacıyla 1988 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) Ulusal Kanseri Enstitüsü (National Cancer Institute, NCI) tarafından Bethesda Sistemi geliştirilmiştir (1). Bu sistemin kullanıma girmesiyle reaktif ve inflamatuvar hücre değişikliklerinden daha fazla atipi taşıyan ancak skuamöz intraepitelial lezyon (SIL) tanısı almak için yetersiz özellikler taşıyan hücre grupları "önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücreler" (atypical squamous cells of undetermined significance, ASCUS) olarak sınıflandırılmıştır.

Servikovajinal sitolojide ASCUS saptanan olguların önemi, bu olgularda %13.5-58 gibi değişik oranlarda çoğunluğu düşük dereceli olmak üzere skuamöz intraepitelial lezyonların saptanmasıdır (2, 3, 4, 5, 6). Günümüzde ASCUS olgularına üç değişik yaklaşım bulunmaktadır. Birincisi hastaların iki yıl süre ile altı ay aralıklarla takip edildiği konservatif yaklaşımdır. Diğer taraftan tüm hastaların kolposkopiye yönlendirilmesini öneren agresif yaklaşım bulunmaktadır. Son yaklaşım olarak önerilen onkojenik human papillomavirüs (HPV) DNA varlığına bakılarak pozitif bulunanların kolposkopiye yönlendirilmesidir. Biz de bu çalışmada popülasyonumuzda ASCUS tanısı almış olgularda HPV prevalansını belirlemeyi amaçladık.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışma, Kasım 2001-Temmuz 2002 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran hastalardan servikovajinal sitoloji sonucu ASCUS olarak bildirilen 31 olguyu ve kontrol grubu olarak servikovajinal sitolojisi normal olarak değerlendirilen 50 olguyu kapsamaktadır. Olguların yaşı, gebelik ve doğum sayısı ve menopoz durumu kaydedildi.

Konvasiyonel yöntemler kullanılarak alınan ve hazırlanan servikovajinal sürüntüler Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği'nce Bethesda Sistemi kriterleri çerçevesinde değerlendirildi. ASCUS olarak bildirilen 31 olgudan ve kontrol grubu olarak da servikovajinal sitolojisi intraepitelial veya malignite yönünden negatif olarak bildirilen 50 olgudan servikal sürüntü alınarak HPV DNA varlığı "Hybrid Capture-I (HC-I)" Sistemi (Digene, ABD) ile hastanemiz Klinik Mikrobiyoloji Bölümü'nde araştırıldı. HPV DNA'sı içerisinde 14 değişik HPV DNA probu içeren likid hibridizasyon sistemi ile değerlendirildi. HPV DNA probu içinde HPV tip 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 56'yı içeren kombine prob kokteyl metodu kullanıldı.

Sonuçlar student t-testi ve ki-kare (chi-square) istatistik yöntemleri kullanılarak değerlendirildi.

SONUÇLAR

Her iki grup hasta yaşı, gebelik ve doğum sayısı ve menopozal durum açısından karşılaştırıldı. Servikovajinal sitoloji sonuçları ASCUS olarak bildirilen olguların yaş ortalaması 45.618.67; sitolojisi intraepitelial veya malignite yönünden negatif olarak bildirilen kontrol grubunun yaş ortalaması 41.1211.03 olarak bulundu ($p>0.05$). Her iki grup arasında gebelik ve doğum sayısı açısından istatistiksel fark mevcut değildi. ASCUS grubunda menopozdaki hasta sayısı (8/31, %25.8) kontrol grubundaki menopozdaki hasta sayısına (8/50, %16) göre daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ASCUS grubundaki HPV DNA pozitifliği %3.2 (1/31) olarak bulundu. Kontrol grubunda ise HPV DNA varlığı %6 (3/50) olarak saptandı. Her iki grup arasında HPV varlığı açısından istatistiksel fark mevcut değildi ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Bethesda sistemi ile Papanicolaou (Pap) smear tanısının kalitesini ve aynı zamanda anormal Pap smear olgu sayısını da arttırmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) her yıl yaklaşık 55 milyon Pap smear testinin uygulandığı ve bunların ortalama %5'nin ASCUS olarak yorumlandığı hesaplanmaktadır. Bu kadar çok sayıda ASCUS olgusunun saptanması kolposkopiye yönlendirilen hasta sayısında da belirgin artışa neden olmuştur. ASCUS'lu tüm hastaların kolposkopiye yönlendirilmesi çok sayıda agresif yaklaşım gerektirmektedir. Bu nedenle ASCUS tanısı altındaki gerçek servikal intraepitelial neoplazi (CIN) grade 3 olgularını yakalamada HPV varlığına bakılması önem kazanmıştır. NCI tarafından organize edilen bir araştırmada sitolojik tanısı ASCUS olan hastalar randomize olarak derhal kolposkopi, HPV triaj testi (hybrid capture sistem II ile) ve sitoloji tekrarı olmak üzere üç kola dağıtılmışlardır (7). İki yıllık takip sonucunda HPV testinin CIN 3 olgularını yakalamada derhal kolposkopiye gönderme kadar duyarlı olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bu çalışmadaki HPV triajına yönlendirilmiş olgulardaki HPV saptanma oranı %50.7 olarak bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda servikal sitolojisi normal olan kadınlarla sitoloji sonucu ASCUS olan kadınlar arasında HPV pozitiflik oranı fark göstermemektedir (%6'ya karşılık %3.2). İstatistiksel olarak anlam taşımamakla beraber ASCUS tanısı olan kadınlarda HPV pozitifliğinin daha düşük olması olgu sayılarının az olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, çalışmamızdaki düşük HPV prevalansını popülasyonumuzdaki

HPV ve preinvaziv serviks patolojilerinin insidansının daha az olmasıyla açıklayabiliriz. Batı ülkelerinde, özellikle genç ve cinsel olarak aktif kadınlarda HPV prevalansı yaklaşık %11-20 civarında olup oldukça yaygındır (8). Subklinik seyreden HPV enfeksiyonlarının çoğu LSIL'a neden olur ve geçicidir. Ülkemiz popülasyonunda HPV prevalansı ile ilgili yapılan çalışmalarda daha düşük değerler bulunmuştur. Saraçoğlu ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada 142 gebede HPV pozitifliği HC-I sistemi ile %7.7 olarak saptanmıştır (9). Aynı sistemin kullanıldığı, Özçelik ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada 230 düşük riskli kadında HPV oranı %6.1 olarak tespit edilmiştir (10). Bu sonuçlar bizim çalışmamızdaki sonuçlara benzerdir. Diğer taraftan, bizim popülasyonumuzdaki ASCUS ve SIL oranları da daha düşük olarak saptanmıştır. ABD'de ASCUS oranı NCI tarafından ortalama %5 civarında olması gerektiği öne sürülmüş olup ASCUS bildirim oranlarının 10. ve 90. persentilleri sırasıyla %0.2 ve %9 olarak bulunmuştur (11). Ülkemizde servikal sitolojilerde daha düşük oranda ASCUS ve SIL oranları tespit edilmektedir. Tuncer ve arkadaşları, 3013 olgunun Pap smear sonuçlarını inceledikleri bir araştırmada ASCUS oranını %0.59 ve SIL oranını %0.29 olarak saptamışlardır (12). Diğer bir çalışmada, 19340 servikovajinal Pap smear içerisinde ASCUS oranı %0.114 bulunmuştur (13). Araştırmacılar, batı ülkelerine göre daha düşük olan bu oranları popülasyonumuzun serviks kanseri için nispeten daha düşük riskli olmasına bağlamışlardır.

Diğer taraftan, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bizim çalışmamızda ASCUS'lu olguların yaş ortalaması daha yüksek olup ASCUS grubunda menopozda olan olgu sayısı daha fazla oranda (%25.8) bulunmaktadır. Postmenopozal hasta grubunda servikovajinal smear incelemeleri premenopozal hasta grubuna göre farklı tanılarda sorunlar gösterir. Yoğun inflamasyon ve atrofik vajinite bağlı dejenerasyona hücresel değişiklikler yanlış olarak ASCUS veya SIL olarak yorumlanabilir. Flynn ve arkadaşları, ASCUS tanısı alan 50 yaş ve üstü kadınlardaki displazi oranını daha genç kadınlara göre 2.3 kat daha düşük olarak saptamışlardır (14). Çalışmamızdaki menopozdaki hasta sayısının çokluğu da HPV pozitifliğinin düşük olmasına neden olmuş olabilir.

Sonuç olarak, çalışmamızda Pap smear sonucu ASCUS olarak bildirilen olgularda HPV pozitifliği düşük düzeyde saptanmıştır. Bu bulgular, ASCUS tanısı alan olgulara yaklaşımda HPV DNA testinden ziyade kolposkopi veya sitoloji tekrarının daha etkili olacağını düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- National Cancer Institute Workshop. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal diagnosis. JAMA 1989; 262:931-4
- 2- Yang M, Path MRC, Zachariah S. ASCUS on cervical cytologic smears: clinical significance. J Reprod Med 1997; 42:329-31
- 3- Auger M, Charbonneau M, Arseneau J. Atypical squamous cells of undetermined significance: a cytohistologic study of 52 cases. Acta Cytol 1997; 41:1671-5.
- 4- Sheils LA, Wilbur DC. Atypical squamous cells of undetermined significance: stratification of the risk of association with, or progression to, squamous intraepithelial lesions based on morphologic subcategorization. Acta Cytol 1997; 41:1065-72.
- 5- Williams ML, Rimm DL, Pedigo MA, Frable WJ. Atypical squamous cells of undetermined significance: correlative histologic and follow-up studies from an academic medical center. Diagn Cytopathol 1997; 16:1-7.

- 6- Lerma E, Colomo L, Carreas A, Esteva E, Quilez M, Prat J. Rescreening of atypical cervicovaginal smears using PAPNET. *Cancer* 1998; 84:361-5.
- 7- The ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1383-92.
- 8- Stanley MA. Human papillomavirus and cervical carcinogenesis. *Best Prac Res Clin Obstet Gynaecol* 2001, 15:663-676.
- 9- Saraçoğlu F, Kurban Y, Yılmaz N, Öztöpcü C, Türkkani B. Gebelerde HPV görülme sıklığı ve vajinal doğum sırasında bebeğe vertikal geçiş oranı. *Terminal Kadın Doğum Dergisi* 2002 1:24-6
- 10-Ozcelik B, Serin IS, Gokahmetoglu S, Basbug M, Erez R. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003; 24:157-9
- 11-Davey DD, Nielsen ML, Naryshkin S, Robb JA, Cohen T, Kline TS. Aypical squamous cells of undetermined significance. Current laboratory practices of participants in the College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in cervicovaginal cytology. *Arch Pathol Lab Med* 1996; 120:440-4
- 12-Tuncer R, Uygur D, Kış S, Erdinç S, Bebitoğlu İ, Tezer A, Kara F, Erkaya S. Ankara Zübeyde Hanım Doğumevi 1999-2000 yılları Pap smear sonuçları: 3013 olgunun analizi. *MN-Klinik Bilimler & Doktor* 2003; 9:94-96.
- 13-Aydın F, Tuncer ZS, Kuzey GM, Başaran M. Servikovajinal sitoloji ile önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücreler (ASCUS) ve önemi belirlenemeyen atipik glandüler hücreler (AGUS) tanısı alan olguların değerlendirilmesi. *T Klin Jineköl Obst* 2002; 12:148-154.
- 14-Flynn K, Rimm DL Diagnosis of "ASCUS" in women over age 50 is less likely to be associated with dysplasia. *Diagn Cytopathol*. 2001; 24:132-6.

ABDOMİNAL VE VAGİNAL YOLLA YAPILAN HİSTEREKTOMİLERİN KOMPLİKASYON VE HASTANEDE KALIŞ SÜRELERİ YÖNÜNDEN ARAŞTIRILMASI

Abdominal VS Vaginal Hysterectomy: The Comparison of Post-Operative Complications and Hospitalization Length

Dr. İbrahim Ferhat Ürünsak, Dr.Yılmaz Atay, Dr.A. Barış Güzel, Dr.İsmet Köker, Dr.Oktay Kadayıfçı

Çukurova Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı

ÖZET

Amaç : Abdominal ve vaginal histerektomilerde postoperatif komplikasyonları ve hastanede kalış sürelerini karşılaştırmak.

Materyal ve Metod : 1995 ve 2002 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında histerektomi uygulanan 504 olgu incelendi. Olgular tanı, yaş, hastanın şikayetleri, cerrahi yöntem, hastanede kalış süresi ve erken postoperatif komplikasyonlar yönünden değerlendirildi.

Bulgular: Postoperatif komplikasyon oranı Abdominal histerektomi uygulanan olgularda % 22.5 ve Vaginal histerektomi uygulanan olgularda % 9.2 idi. Hastanede kalış süreleri % 80.2 olguda 1-5 gün arasında,%13.9 olguda 6-10 gün arasında, % 9.2 olguda ise 10 günden fazla idi. Ortalama hastanede kalış süresi abdominal histerektomi olgularında 5.6 gün, vaginal histerektomi olgularında 4.5 gün idi.

Sonuçlar : Vaginal histerektomi, abdominal histerektomiye oranla daha az postoperatif komplikasyon oranı ve hastanede kalış süresi nedeniyle tercih edilen yöntem olmalıdır.

Anahtar kelimeler : Histerektomi, Postoperatif komplikasyonlar, Hastanede kalış süresi

ABSTRACT

Objective: To compare the postoperative complications and hospitalization length between abdominal hysterectomy and vaginal hysterectomy.

Materials and Methods: We performed hysterectomy for an indication of benign disease to 504 patients between 1995 and 2001 in Obstetrics and Gynaecology Department of Medical Faculty of University of Cukurova. We evaluated the diagnosis, age, complaints of the patients, the surgical procedure, hospitalization length and the early post-operative complications the of the patients whom we performed hysterectomy.

Results:The post-operative complication rate was 22.5% in the abdominal hysterectomy group and 9.2% in the vaginal hysterectomy group. The hospitalization length was between 1-5 days in 80.2% of the patients, 6-10 days in 13.9% of the patients and more than 11 days in 9.2% of the patients. The mean hospitalization length was 5.6 days in the abdominal hysterectomy group and 4.5 days in the vaginal hysterectomy group.

Conclusion: Vaginal hysterectomy must be the performed procedure. Because it has a lower post operative complication rate and hospitalization length than abdominal hysterectomy.

Key Words: Hysterectomy, Postoperative complications, Hospitalization length

GİRİŞ

Histerektomi, Jinekolojide sezaryandan sonra en sık uygulanan operasyonlardan biridir. Yaklaşık 1800 lü yıllardan beri yapılmaktadır. (1)Literatür taramalarında Histerektomi oranları arasında yüksek farklılıklar mevcuttur. Bunun ana sebebi olarak, Histerektominin uygulama alanları arasında görüş ayrılıkları olması, bu farklılığın ana nedeni olarak düşünülmektedir.Aynı hastada farklı hekimler farklı tedaviler uygulayabilmektedir. Bu belirsizlik tanıdaki güçlüklerden, hekimler arası değerlendirilme farklılıklarından, Histerektomi ve alternatif tedaviler hakkındaki bilgi eksikliğinden ve hastanın tedavi tercihindan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Histerektomi endikasyonları konusunda kesin kriterler yoktur. Histerektomi oranları, sosyal, kültürel,ekonomik faktörler gibi nedenlere bağlı olarak değişebilmektedir.(2-3) Yayınlara bakıldığında 1991 de ABD de yapılan 544000 histerektomi vakasının % 75'i abdominal, % 25'i vaginal yoldan gerçekleştirilmiştir.(4)

Histerektomi yapılma yaşlarına genel olarak bakıldığında , bütün histerektomilerin % 75'i 20 ila 49 yaş arası kadınlarda gerçekleştirilmektedir.(1-5)

Histerektomide mortalite oranları araştırıldığında New York sağlık merkezinin raporunda 1984-1986 yılları arasında % 0,35 olarak verilirken , günümüzde bu oran %0,1in altına inmiştir.(4-5)

Histerektomi son 150 yıl içinde tehlikeli bir durumdan, doğru hasta seçimi, doğru hazırlık ve başarılı performans ile hayat kurtaran bir tedavi şekline dönüşmüştür. Ancak önemli mortalite ve morbidite oranlarından dolayı histerektomi daha basit jinekolojik semptomları düzeltmek amacı ile kullanılan düşük riskli bir ameliyat olarak düşünülmemeli ve uygunsuz endikasyonlarla yapılmamalıdır.

Histerektomi yapılış şekline göre iki grup altında toplanmaktadır. Bunlar, abdominal ve vajinal tiplerdir. Abdominal tipde total ve subtotal olmak üzere 2ye ayrılır. Günümüzde subtotal histerektomiden genellikle uzaklaşılmıştır. Çalışmamızda çeşitli nedenlerle histerektomi yapılan olguların operasyon çeşitlerine göre komplikasyonları ve hastanede kalış süreleri retrospektif olarak araştırıldı.

MATERYAL ve METOD

Çalışmamızda 1999- 2001 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim dalına başvuran hastaların dosyaları incelenerek histerektomi yapılan hastalar araştırıldı. Çalışmaya yalnız benign tanımlar konularak histerektomi yapılan hastalar dahil edilmiştir.

Olgular tanı, hastanın yaşı ve şikayetleri, operasyon tipleri, hastanede kalış süreleri, erken dönemde komplikasyon olup olmadığı, ve komplikasyon tipleri yönünden araştırıldı. Operasyonlar abdominal ve vajinal olarak ayrıldı. Unilateral ve bilateral salpingooferektomi yapılan hastaların sayısı ve yaşları tesbit edildi.

Operasyonun yapıldığı tarihten, taburcu olunan güne kadar geçen günler, hastanede kalış süresi olarak belirlendi. Bu süre içinde komplikasyon olup olmadığı, olmuşsa bu komplikasyonların tipi, oranı, ve tedavisi incelendi.

Sonuçlar istatistiksel olarak Khi-kare testi ile değerlendirildi ve $P < 0,05$ ise anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Üç yıllık süre içerisinde jinekoloji kliniğimizde 504 hastaya histerektomi uygulanmıştır.

Hastalar yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde, oranların yaş gruplarına göre anlamlı şekilde değiştiği görüldü. Histerektomi sayısı 35-44 ve 45-54 yaş gruplarında anlamlı olarak yüksekti. ($p < 0,005$). (Tablo I)

Histerektomi şekillerine göre yaş ortalamalarına bakıldığında, Abdominal histerektomilerde yaş ortalaması 45,8 iken Vajinal histerektomide 60,1 olarak bulunmuştur.

Histerektomi endikasyonları içinde en sık görülen tanı leiomyomlardır. İkinci sırada ise prolapsuslar gelmektedir. (Tablo II)

Tablo 1 : Olguların yaş gruplarına göre dağılımı

YAŞ	SAYI	ORAN %
15-24	4	0,8
25-34	16	3,2
35-44	168	33,3
45-54	204	40,5
55-64	51	10,1
65 yaş ve üstü	61	12,1
Toplam	504	100

Tablo 2 : Olguların Histerektomi endikasyonlarına göre dağılımı

ENDİKASYON	SAYI	ORAN %
Myoma Uteri	220	43,7
Prolapsus Uteri	109	21,6
Disf.uterus kanaması(DUK)	42	8,3
Ovaryal Kitle	31	6,2
Postmenopozal kanama	25	5,0
Genital Kitle	23	4,6
Endometrial Hiperplazi	13	2,6
Obstetrik nedenler	14	2,8
Servikal Displazi	12	2,4
Ağrı	6	1,2
Acil	5	1,0
Diğer	4	0,8
Total	504	100

Histerektomi endikasyonlarını yaş gruplarına göre inceleyecek olursak, 35-44 yaş arasındaki histerektomilerin % 61,3 ü, 45-54 yaş gurubundakilerin %52,5 i myom nedeniyle yapılmıştır.

Prolapsus nedeniyle yapılan vajinal histerektomilerin %47,7 si 65 yaş üzerinde, %19,3 ü 55-64 yaş arasındaydı. Bu bulgulardanda anlaşılacağı gibi, 65 yaş üzeri histerektomi olan hastaların % 85,2 sinin endikasyonu uterus prolapsusudur.

25 yaş öncesi histerektomi oranı çok düşük olarak tesbit edildi (% 0,8). Bu gurubtakilerin endikasyonu postpartum kanama gibi hayatı tehdit eden obstetrik nedenlerdi. (Tablo III). Tabloda diğerleri olarak gösterilen endikasyonlar endometriozis ve pelvik inflamatuvar hastalıkları ifade etmektedir.

Olgulara yapılan histerektomilerin % 77,8 i Abdominal, % 21,4 ü Vajinal, % 0,8 i laparoskopi yardımıyla vajinal yoldan gerçekleştirilmiştir.

274 olguya (% 54,4) bilateral salpingooferektomi, 19 hastaya (%3,8) unilateral salpingooferektomi yapılmıştır. 12 (%2,4) olguya acil şartlarda müdahale yapılmak zorunda kalmış ve bunlara subtotal histerektomi uygulanmıştır. (Tablo IV)

Tablo 3: Histerektomi endikasyonlarının yaş gruplarına göre dağılımı

ENDİKASYON	YAŞ						Total	%
	15-24	25-34	35-44	45-54	55-64	> 65		
Myoma uteri	---	7	103	107	3	---	220	43,7
Prolapsus Uteri	---	---	9	27	21	52	109	21,6
DUB	---	2	103	24	2	---	42	8,3
Ovarian kitle	----	1	8	11	7	4	31	6,2
Postmen.kanama	----	---	----	12	11	2	25	5,0
Pelvik kitle	---	---	10	7	3	3	23	4,6
Obstetrik nedenler	4	5	5	---	---	---	14	2,8
End. Hiperplazi	---	---	3	7	3	---	13	2,6
Servikal Displazi	---	1	6	4	1	---	12	2,4
Pelvik pain	----	----	3	3	---	---	6	1,2
Acil olgular	----	---	4	1	---	----	5	1,0
Diğer	---	---	3	1	---	----	4	0,8
Toplam	4	16	168	204	51	61	504	100

Hastaların semptomları incelendiğinde % 49 unun kanama problemleriyle polikliniğe başvurduğu tesbit edildi. İkinci sıradaki şikayet ise prolapsus olarak bulunmuştur. (Tablo V)

Opere edilen hastaların 97 sinde (%19,3) çeşitli komplikasyonlar görülmüştür. (Tablo VI)

Abdominal ve vajinal histerektomilerin komplikasyon oranları karşılaştırıldığında, vajinal histerektomide komplikasyonların daha az olduğu görülmüştür. ($p<0,05$) Abdominal histerektomide komplikasyon oranı %22,5 iken Vajinal histerektomide komplikasyon oranı % 9,2 olarak bulunmuştur. (Tablo VII)

Olguların hastanede kalış süreleri incelendiğinde, hastaların %80,2 si 1-5 gün, %13,9 u 6-10 gün, %5,9 u 11 günden daha fazla hastanede kalmıştır. Abdominal histerektomide hastanede kalma süresi ortalama 5,6 iken vajinal histerektomide 4,5 gündür. (Tablo VIII)

Tablo 4: Olguların operasyon tiplerine göre dağılımı

OPERASYON	SAYI	ORAN %
TAH +BSO	274	54,4
Vajinal Histerektomi	108	21,4
TAH	87	17,2
TAH+ USO	19	3,8
Subtotal Histerektomi	12	2,4
LAVH	4	0,8
Total	504	100

Tablo 5: Olguların semptomlara göre dağılımı

SEMPATOM	SAYI	ORAN %
Kanama	247	49,0
Prolapsus Uteri	86	17,1
Ağrı	54	10,7
Postmenopozal Kanama	34	6,7
İnkontinans	24	4,7
Kitle	19	3,8
Acil	15	3,0
Yok	14	2,8
Akut	11	2,2

Tablo 6: Olgularda operasyon sonrasında ortaya çıkan komplikasyonların dağılımı

KOMPLİKASYON	SAYI	ORAN %
Yara yeri enfeksiyonu	51	10,1
Kanama	21	4,2
İdrar yolu enfeksiyonu	13	2,6
Mesane perforasyonu	5	1,0
Rektum perforasyonu	3	0,6
Batında abse	2	0,4
Üreter yaralanması	2	0,4
Yok	407	80,7
Total	504	100

Tablo 7:Komplikasyonların operasyon tiplerine göre dağılımı

KOMPLİKASYON	Abdominal	Oran %	Vajinal	Oran %	Total
Yok	304	77,5	103	91,8	407
Yara yeri enfeksiyonu	48	12,3	3	2,6	51
Kanama	19	4,8	2	1,9	21
İdrar yolu enfeksiyonu	10	2,6	3	2,8	13
Diğer	11	2,8	1	0,9	12
Toplam	392	100	112	100	504

TARTIŞMA

Histerektomi çok fazla yapılan cerrahi işlemlerden biri olmasına rağmen aynı zamanda çok tartışılan bir uygulamadır.(1-6-7)

Histerektominin çok geniş bir uygulama alanı vardır. Yaşamı tehdit eden hastalık, kanama gibi durumlardan gebelik ve hastalıklardan korunmaya kadar uzanan geniş bir alanı kaplar. Histerektomi endikasyonları, hastalıklar ve yaşam kalitesiyle ilgilidir.

Kliniğimizde yapılan histerektomilerin % 43,7 si myoma uteri nedeniyle yapılmıştır. Bu oran bazı çalışmalarda %30 civarında iken bazılarında % 60 a kadar çıkabilmektedir.(8-9-10)

Prolapsus nedeniyle yapılan histerektomi oranı kliniğimizde % 21,6 iken Avrupa ve ABD de yapılan yayınlarda bu oranlar % 5-15 arasında değişmektedir.(3-6-8) Bu oranlar arasındaki fark ülkemizdeki doğum sayısının fazlalığına bağlanabilir.

Histerektomileri yaş guruplarına göre incelediğimizde % 96 sının 35 yaş üzerinde olduğu görülmüştür. Danimarkada yapılan bir çalışmada 1988 yılında en fazla histerektomi yapılan yaş gurubu 36-45 iken 1998 de 46-55 e yükselmiştir.(11)

ABD'de yapılan çalışmada histerektomi olan kadınların ortalama yaşı ise 42,7 dir Bizim bulgularımızla diğer çalışmalardaki yaş gurupları bir biriyle paralellik göstermektedir.

Kliniğimizde hastaların %77,8 ine Abdominal, % 21,4 üne vajinal, % 0,8 ine laparaskopi yardımıyla vajinal histerektomi yapılmıştır. Abdominal histerektomide salpingooferektomi oranı % 58,2 iken vajinal histerektomide % 2,7 dir. Histerektomi tipleri Avrupa ve ABD de yapılan çalışmalarda daha farklı durumlar rapor edilmektedir.

Tablo 8 : Olguların hastanede kalış süreleri

SÜRE	SAYI	ORAN %
1-5 gün	404	80,2
6-10 gün	70	13,9
11 ve üzeri	30	5,9
Total	504	100

Fransa'da Debodinance'nın yaptığı çalışmada histerektomilerin %30,5 i Abdominal, % 64,8 vajinal, % 4,7 si laparaskopi yardımıyla vajinal olarak uygulanmıştır. Vajinal yapılan operasyonların %30 unda overler çıkarılmıştır.(10)

Lambordine ve arkadaşları, histerektomi tiplerini %77,9 vajinal, % 11,9 laparaskopi yardımıyla vajinal, % 10,2 abdominal histerektomi olarak rapor etmişlerdir.(12)

Danimarkada Gimbel ve arkadaşları % 80 Abdominal yolla histerektomi yaptıklarını yayınlamışlardır.(12)

Histerektomi komplikasyonlarını araştırdığımızda hastaların % 19,3 ünde çeşitli komplikasyonlar geliştiğini görmekteyiz. En sık görülen komplikasyonlar yara yeri enfeksiyonu, kanama ve idrar yolları enfeksiyonlarıydı.

Lambordine ve arkadaşlarının 1604 vakalık histerektomi serilerinde en sık rastlanan komplikasyonlar üriner sistem ve intestinal sistem yaralanmaları ve kanama olarak bildirilmiştir.(13) Bu sonuç bizim sonuçlarımızla tamamen farklı bir görüntü sergilemektedir.

Histerektomi tiplerini komplikasyonlar yönünden birbiriyle karşılaştırdığımızda, Abdominal histerektomide komplikasyon oranı % 22,5 iken vajinal histerektomide % 9,2 dir. Yara yeri enfeksiyonu, Abdominal histerektomide % 12,3 iken vajinal histerektomide % 2,6 oranında görülmüştür.

ABD de yapılan 1851 vakalık bir çalışmada histerektomilerin %30 u vajinal, % 70 i abdominal yoldan yapılmış, komplikasyonlarına bakıldığında abdominalde %42,8 iken vajinalde % 24,5 bulunmuştur.(13)

Fransa'da yapılan 1716 olguluk başka bir çalışmada , abdominal yaklaşım % 30,5 iken vajinal % 69,5 şeklindeydi. Komplikasyonlar vajinalde çok daha az olarak bildirilmişti (10) Olgularımızın abdominal ve vajinal histerektomi operasyonlarından sonra hastanede kalış süreleri karşılaştırıldığında, Abdominalde süre 5,6 gün iken vajinalde bu süre 4,5 gündür.

ABD de yapılan 1427 olguluk başka bir çalışmada hastanede hastanede kalış süreleri araştırılmış, abdominal müdahalede 4 gün iken vajinalde bu süre 2,7 güne düşmüştür.(14)

Fransa'daki 1716 olguluk çalışmada vajinal yolla yapılan müdahaleden sonra hastanede kalış süresinin daha kısa olduğu rapor edilmiştir.(10)

Meltomaa ve arkadaşlarının Finlandiyada yaptığı çalışmada hastanede kalış süresi diğer çalışmalarla olduğu gibi bizim bulgularımızla paralellik göstermektedir.(15)

SONUÇ

Histerektomi jinekolojinin en önemli operasyonlarından biridir. Çalışmamızdan ve literatür taramalarından anlaşılacağı gibi vajinal yolla yapılan histerektomiler hem komplikasyon yönünden hemde hastanede kalış süresi yönünden Abdominal histerektomiye göre daha uygun bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır.

Bu bilgiler ışığı altında kliniğimizde vajinal histerektomiye doğru bir yöneliş söz konusudur. Önceki yıllarda sadece prolapsus vakalarında uygulanan vajinal histerektomide endikasyonlarda genişleme başlamıştır. Fakat her şeyden önemlisi endikasyon, bilgi ve becerinin birleşmesiyle en uygun histerektomi tipi seçilmelidir.

KAYNAKLAR

- 1- Benrubi GI. History of hysterectomy. J Fla Med Assoc, 1988; 75: 533-538
- 2- Coulter A, Mc Pherson K, Vessey M. British women undergo too many or too few hysterectomies. Soc Sci Med, 1988; 27: 987-994
- 3- Carlson K, Nichols D, Schiff I. Indications for hysterectomy. The New England Journal of Medicine, 1993; March: 856-860
- 4- Pokras R. Hysterectomy, past, present and future, Stat Bull Metrop Insur Co, 1989: 7012-7021
- 5- Mc Pherson K, Wennberg JE, Havind OB, Clifford P. Small area variations in the use of common surgical procedures: An international comprasion of New England and Norway. N Eng J Med, 1982; 307: 1310-1314
- 6- Wilcox SL et al. Hysterectomy in the United States 1988-1990. Obstet Gynecol, 1991;62:549-555.
- 7- Roepseil DT, Nael SW, Thampson JD, et al. Prevalance of prior hysterectomy in the Seattle- Teacoma area. Am J Public Health, 1980; 70:40-47
- 8- Morrice P, Josset P, Colau JC. Gynecology and obstetrics in ancient Egypt. J Gynecol Obstet Biol Reprod, 1994; 23(2):131-136
- 9- Violette J, Merrouche M, Sobhani I, Siproudhis L, Benhamou G, Mignon M. Female dyschesia, functional associations and pelvic disorders. Presse Med, 1994; May 21; 23: 886-890.
- 10- Debodinance P. Hysterectomy for benign lesions in the North of france: epidemiyology and postoperative events. J gynecol Biol Reprod (Paris) 2001 Apr; 30(2): 151-159
- 11- Gimbel H, Settnes A, Tabor A. Hysterectomy on benign indication in Denmark 1988-199. A register based trend analysis. Acta Obstet Gynecol Scand, 2001 Mar; 80(3): 267-272.
- 12- Lambaudine E, Boukerron M, Cosson M, Querleu D. Hysterectomy for benign lesions: peroperative and early postoperative complications. Ann Chir, 2000 may; 125(4): 340-345.
- 13- Dicker RC, Greenspan JR, Strauss LT, Cowart Mr. Compliations of abdominal and vaginal hysterectomy among woman of reproductive age in the United States: the collaborative review of sterilization. Am J Obstet Gynecol, 1982; 144: 841-848
- 14- Kovac SR. Hysterectomy outcomes in patients with similar indications. Obstet Gynecol, 2000 jun; 95(6).
- 15- Meltoma SS, Makinen JI, Taalikka MO, Helenius HY. One year cohort of abdominal vaginal and laparoscopic hysterectomies: complications and subjektive outcomes. J Am Coll Surg, 1999 Oct; 189(4):389-396.

SUBMÜKÖZ MYOMLARIN BELİRLENMESİNDE TRANSVAJİNAL ULTRASONOGRAFİ, SALİN İNFÜZYON SONOGRAFİ VE DİAGNOSTİK HİSTEROSKOPİK BULGULARIN KARŞILAŞTIRILMASI *Transvaginal Ultrasonography, Saline Infusion Sonography and Hysteroscopy In Evaluation Of Submucous Leiomyomas*

Dr. Tarık Demirdağ, Dr. Hakan Turan, Dr. Mehmet Gökçü, Dr. Hakan Yaz, Dr. Özden Akyüz, Dr. İsmail Dölen
SSK Ankara Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi

ÖZET

Amaç: Bu prospektif çalışmada submüköz myomların varlığının, sayısının, hacminin, lokalizasyonunun ve grade'inin belirlenmesinde transvajinal ultrasonografi, salin infüzyon sonografi ve diagnostik histeroskopi etkinliğinin karşılaştırılması.

Materyal ve Metod: Ocak 2001 ile Şubat 2003 tarihleri arasında SSK Ankara Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi Endoskopik Cerrahi ve İnfertilite kliniklerine başvuran ve TV-USG ile submüköz leiomyom tanısı alan 41 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastalara SİS ve ardından diagnostik histeroskopi yapıldı.

Bulgular: Submüköz leiomyomların tespitinde diagnostik histeroskopi, transvajinal ultrasonografi ve salin infüzyon sonografiye üstün iken, submüköz leiomyomların sayısı, lokalizasyonu ve grade'inin saptanmasında birbirlerine üstünlük göstermediği saptanmıştır. Diagnostik histeroskopide myom volümü salin infüzyon sonografi ve transvajinal sonografiye oranla daha büyük saptanmıştır.

Sonuçlar: Histeroskopik myom rezeksiyonu düşünülen hastalarda her üç yöntemin beraber kullanılması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Submüköz leiomyom, Histeroskopi, Salin infüzyon sonografi

ABSTRACT

Objective: To compare the effectiveness of the transvaginal ultrasonography, saline infusion sonography and hysteroscopy in evaluation of submucous uterine leiomyomas.

Materials and Methods: 41 patients with the diagnosis of submucous leiomyoma were included into the study which was done in SSK Ankara Maternity and Teaching Hospital Infertility Clinic between January 2001 and February 2003. Saline infusion sonography and hysteroscopy were performed to these patients after transvaginal ultrasonography.

Results: Diagnostic hysteroscopy is superior to transvaginal sonography and saline infusion sonography in detection of submucous myomas but there is no difference in detection of number, localization and grade of submucous leiomyomas. Volume of leiomyomas are found to be higher in hysteroscopy than in transvaginal sonography and saline infusion sonography.

Conclusions: All three diagnostic methods should be used together in patients planning to undergo hysteroscopic leiomyoma resection.

GİRİŞ

Üreme çağındaki kadınların %20-25'inde semptom oluşturan uterin leiomyomlar en sık rastlanan benign pelvik kitle nedenidir (1,2). Leiomyomun büyüklüğünden daha çok myomun uterin kavite içerisindeki lokalizasyonu, anormal uterin kanama ve infertilitenin klinik problemler haline gelmesinde daha etkilidir. Submüköz leiomyomlar, menstrüasyon esnasında aşırı kanamaya, dismenoreye neden olabilmeleri, fertilizasyonu engelleyebilmeleri ve erken gebelik kayıplarına neden olabilmeleri sebebiyle, hem intramural hem de subserozal myomlardan daha fazla klinik tabloya neden olmaktadır. Submüköz leiomyomlar, sıklıkla muayene esnasında palpe edilemediğinden anemiye neden olacak kadar ciddi kanama oluşturmadığı sürece gözden kaçabilmektedir.

Submüköz leiomyomların histeroskopik olarak çıkarılabilirliğinin belirlenmesi, uterin duvar invazyonunun derinliğine bağlı olduğu için, myomun preoperatif olarak uterin duvar invazyon derecesinin belirlenmesi önemli bir aşamadır.

Submüköz leiomyomların tanısında kullanılan yöntemler; transvajinal ultrasonografi (TV-USG),

Histerosalpingografi (HSG), salin İnfüzyon Sonografi (SİS), magnetik rezonans görüntüleme (MRI), diagnostik histeroskopidir.

TV-USG ile leiomyomların endometrial kavite ile olan ilişkileri rahatlıkla saptanabilir, kullanım kolaylığı ve bulunabilirliği açısından en uygun yöntem olarak görülmektedir. Uterin kavitenin izlenmesinde HSG, kavitenin simetrisini ve varsa submüköz myomların yer ve konturunu gösterebilmektedir. Ancak bu teknik uterin myometriumun değerlendirilmesinde yeterli değildir ve uterin kaviteye baskı yapan intramural myomların hatalı olarak submüköz myom tanısı konmasına neden olmaktadır. Salin infüzyon sonografi (SİS), TV-USG sırasındaki görüntüyü geliştirmek için endometrial kaviteye salin infüzyonudur. Bu prosedür menstrüel siklusun herhangi bir zamanında yapılabilir. Ancak endometriumun ortalama bir kalınlıkta olduğu erken proliferatif fazda optimal görüntüyü sağlar. Cullinan ve arkadaşları, sekretuar fazda fibroidlerin daha kolay saptanacağını belirtmişlerdir. Çünkü ekojenik endometrium yanında hipoekoik fibroidlerin gözlenmesi daha kolaydır (3).

Pelvik enfeksiyon belirti ve bulguları olan ve bu yüzden antibiyotik ihtiyacı olan veya isteğe bağlı nonsteroid antiinflamatuvar ilaç uygulanan hastalar dışında SİS için minimal hazırlık gerekir. Anesteziye gerek yoktur. SİS az sayıda komplikasyonla ilişkilidir. SİS ile leiomyomlar lokalizasyon, boyut ve intramural yayılım yönünden aşağıdaki şekilde sınıflanabilirler(4).

- 1- SİS Class I: Leiomyom tamamen intrakaviterdir ve myometriuma invazyon göstermemektedir.
- 2- SİS Class II: Leiomyom % 50'den daha az oranda submukozal komponent içerir.
- 3- SİS Class III: Leiomyom % 50'den daha fazla oranda intramural komponent içerir. İnvazyon submukoza ve seroza arasında herhangi bir yerde olabilir.

Yüksek yumuşak doku kontrastı, rezolusyonu ve düşük riski nedeniyle MRI güvenilir bir görüntüleme yöntemidir. Ultrasonografiye oranla uterin boyut ve pozisyonundan etkilenmemektedir. MRI ile kolayca submüköz, intramural, subserozal ve servikal leiomyomlar lokalize edilebilir. TV-USG'ye göre MRI ile 0.3 cm'ye kadar olan leiomyomlar saptanabilir. MRI özellikle uterin kavitesi ciddi şekilde etkilenen çok sayıda myomu olan ve ileri derecede obes hastalarda yararlı bir yöntem haline gelmektedir. Dezavantaj olarak, görüntünün elde edilebilmesi için zamana ihtiyaç vardır ve görüntü hastanın peristaltizm veya respirasyon gibi hareketlerinden etkilenebilir.

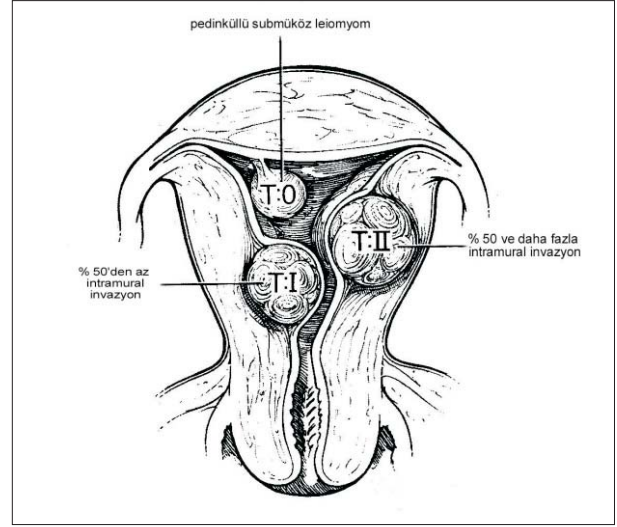
Wamsteker ve de Kruif, submüköz leiomyomların intramural komponentlerini saptamak için histeroskopik klasifikasyon sistemi geliştirmişlerdir. Bu evreleme sistemi histeroskopik olarak uterin kavitenin CO2 veya salin ile distansiyonunu takiben leiomyom ile endometrium arasındaki açının gözlenmesine dayanmaktadır. Avrupa Histeroskopi Cemiyeti (European Society of Hysteroscopy- ESH) klasifikasyon sisteminde leiomyomların sınıflaması için histeroskopik sınıflama kullanılmaktadır (şekil 1). Pedinküllü intramural genişleme göstermeyen submüköz leiomyomlar 'Grade 0' olarak sınıflanmıştır. %50'den daha az intramural genişleme gösteren sapsız bir leiomyom 'Grade 1'; % 50 veya daha fazla intramural genişleme gösteren sapsız leiomyomlar ise 'Grade 2' olarak sınıflanmışlardır. Wamsteker ve de Kruif ayrıca leiomyomların komplet rezektabilitesinin boyut, sayı ve lokalizasyonundan daha ziyade intramural invazyona bağlı olduğunu göstermişlerdir (5).

Bu çalışmanın amacı; submüköz leiomyomların boyut, sayı ve yerleşimlerinin belirlenmesinde transvajinal ultrasonografisyonografi, salin infüzyon sonografi ve diagnostik histeroskopik bulguları, yöntemlerin üstünlüğü açısından karşılaştırmaktır.

MATERYAL ve METOD

Ocak 2001 ile Şubat 2003 tarihleri arasında SSK Ankara Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi Endoskopik Cerrahi ve İnfertilite kliniklerine anormal uterin

Şekil 1. ESH submüköz leiomyom sınıflandırma sistemi



kanama, pelvik ağrı ve infertilite şikayetleriyle başvuran ve TV-USG ile submüköz leiomyom tanısı alan 41 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastalara SİS ve ardından diagnostik histeroskopi yapılması planlandı. Hastalara SİS için ilk basamakta intrauterin inseminasyon kanülü kullanıldı. Serviksten olan sıvı kaçağı nedeniyle iyi görüntülenemeyen durumlarda pediatrik Foley kateterin (pediatrik Folsil®) kullanıldı.

Hastalar litotomi pozisyonunda, önce transvajinal sonografi ile değerlendirilerek myom sayısı, boyutları ve lokalizasyonu kaydedildi. Ardından Graves tipi vajinal spekulum uygulandı. İnceksiyon muayenesinin ardından serviks %10'luk povidon iyodür ile temizlendi. İnseminasyon kanülü veya pediatrik Foley kateter serviksten geçildi ve fundusa kadar ilerletildi. Foley kateter uygulananlarda balon 0.5 cc sıvı ile şişirilerek servikse doğru geri çekildi ve ucu Kocher klembi ile kapatıldı. Takiben tam vizualizasyon elde edilinceye kadar endometrial kaviteye serum fizyolojik verilmeye devam edilerek salin infüzyon sonografi işlemi gerçekleştirildi. Bu işlem sonrası myom sayısı, boyutları ve lokalizasyonu kaydedildi ve hastalar diagnostik histeroskopik değerlendirme için hazırlandı. Myom volümünü hesaplamak için $volüm = 4/3\pi r^3$ (r: ortalama myom boyutu) formülü kullanıldı (6).

Hastaların 8'ine spinal anestezi ve 33'üne genel anestezi altında steril koşullarda, litotomi pozisyonunda histeroskopi (Karl Storz Endoscopy, Tuttlingen, Germany) yapıldı. Uterin distansiyonu sağlayıcı ortam olarak %1.5'lik glisin kullanıldı. Glisin Hamou histeromat (Karl Storz Endoscopy, Tuttlingen, Germany) ile sabit tutulan 80 mmHg basınçla uygulandı. Diagnostik histeroskopi işlemiyle myom sayısı, boyutları ve lokalizasyonu kaydedildi.

Bulguların istatistiksel değerlendirilmesi "statistical package for social science" (SPSS for windows) istatistik paket programı kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Bu çalışma kapsamı içinde 41 hasta yer aldı. Hastaların en küçüğü 23 ve en büyüğü 54 olmak üzere ortalama yaşları 40.78 idi. Hastaların 10'u (%24.4) nullipar iken, 31 (%75.6) hasta multipar idi.

Hastaların en sık rastlanan başvuru şikayeti anormal vajinal kanamaydı. 41 hastanın 33'ünde (%80.5) anormal vajinal kanama, 10'unda (%24.4) kasık ağrısı yakınmaları mevcuttu. İnfertil gruptan seçilen 10 (%24.4) hastanın 8'i (%19.5) primer infertil iken, 2 (%4.9) hasta sekonder infertil idi. Sadece kasık ağrısı yakınması olan, anormal kanama şikayeti ve infertilite öyküsü olmayan 1 (%2.4) hasta mevcuttu. İnfertilite öyküsü olan 10 hastanın sadece 3'ünde (%30) anormal kanama şikayetleri mevcut idi.

3 farklı yöntem kullanılarak tespit edilen myom sayıları arasında bir farklılık olup olmadığını belirlemek amacıyla, farklı yöntemlere (TV-USG, SİS, Diagnostik Histeroskopi-H/S) göre tespit edilmiş olan myom sayıları her tekrarlı ölçümler için t testi ile karşılaştırılmış ve sonuçlar Tablo I ve Tablo II'te verilmiştir.

Farklı yöntemlere göre saptanan myom sayıları arasında anlamlı bir farklılık olup olmadığını saptamak amacıyla yapılan tekrarlı ölçümler için varyans analizi sonucunda yöntemle bağlı olarak tespit edilen myom sayıları arasında anlamlı bir farklılık olmadığı belirlenmiştir ($F_{(2,80)}=1,72$; $p>0,05$). Buna göre, myom sayısını belirlemek için bu üç yöntemden herhangi birisinin kullanılması bir fark oluşturmamaktadır.

Tablo I. Farklı Yöntemlere Göre Belirlenen Myom Sayılarına İlişkin Betimsel İstatistikler

YÖNTEM	$\bar{X}$	ss	N
TV-USG	1,17	0,59	41
SIS	1,24	0,54	41
H/S	1,32	0,72	41

Tablo II. Farklı yöntemlere göre belirlenen myom sayılarına ilişkin Anova sonuçları

Varyansın Kaynağı	KT	sd	KO	F	p
Ölçümlerarası	0,44	2	0,22	1,72	0,17
Hata	01,22	80	0,13		
Toplam	01,66	82			

Üç farklı yöntemle bağlı olarak belirlenen myom volümleri arasında anlamlı bir farklılık olup olmadığını belirlemek amacıyla bu üç yöntemle göre belirlenen myom volümleri yine tekrarlı ölçümler için varyans analizi ile karşılaştırılmış ve sonuçlar Tablo III ve Tablo IV'te gösterilmiştir.

Farklı yöntemlere göre saptanan myom hacimleri arasında anlamlı bir farklılık olup olmadığını saptamak amacıyla yapılan tekrarlı ölçümler için varyans analizi sonucunda yöntemle bağlı olarak tespit edilen myom hacimleri arasında anlamlı bir farklılık olduğu belirlenmiştir ($F_{(2,88)}=6,41$; $p<0,05$). Bu farkın hangi yöntemler arasındaki farktan kaynaklandığını belirlemek amacıyla tekrarlı ölçümler için post-hoc (çoklu karşılaştırma) testlerinden birisi olan ve n sayıları eşit olduğunda kullanılan Tukey testi kullanılmıştır. Yapılan Tukey testi sonucunda gözlenen farkın sadece SİS ve diagnostik H/S yöntemleri arasındaki farktan kaynaklandığı belirlenmiştir. Buna göre SİS ve diagnostik H/S yöntemlerine göre belirlenen myom hacimleri arasında anlamlı bir fark vardır. Diagnostik H/S yöntemine göre belirlenen myom hacimleri SİS'e göre belirlenen myom hacimlerinden daha büyüktür.

Araştırmada kullanılan yöntemlerin, myom lokalizasyonunu belirlemeleri bakımından aralarında bir farklılık olup olmadığını belirlemek amacıyla, yöntemler Chi-kare yöntemiyle karşılaştırılmış ve sonuçlar Tablo V'de, Tablo VI'de ve Tablo VII'de verilmiştir.

Tablo III. Farklı Yöntemlere Göre Belirlenen Myom Hacimlerine İlişkin Betimsel İstatistikler

YÖNTEM	$\bar{X}$	ss	N
TV-USG	73,11	80,04	45
SIS	56,90	50,41	45
H/S	97,31	106,06	45

Tablo IV. Farklı yöntemlere göre belirlenen myom hacimlerine ilişkin Anova sonuçları

Varyansın Kaynağı	KT	sd	KO	F	p
Ölçümlerarası	37230,02	2	18615,01	6,41	0,04
Hata	255454,84	88	2902,90		
Toplam	10,66	90			

Tablo V. TV-USG ve SİS yöntemlerine göre belirlenen myom lokalizasyonlarının karşılaştırılması

		SİS'te myom lokalizasyonu				
		ön duvar	arka duvar	fundus	istmus	Toplam
TV-USG'de myom lokalizasyonu	ön duvar	9	-	-	-	9
	arka duvar	1	17	-	-	18
	fundus	4	2	13	1	20
	Toplam	14	19	13	1	47

Chi Kare= 59,20 $p<0,05$

Tablo VI. TV-USG ve diagnostik H/S yöntemlerine göre belirlenen myom lokalizasyonlarının karşılaştırılması

		H/S'de myom lokalizasyonu					
		ön duvar	arka duvar	fundus	kornual	istmus	Toplam
TV-USG'de myom lokalizasyonu	ön duvar	6	-	1	1	1	9
	arka duvar	1	15	-	1	-	17
	fundus	3	3	12	1	-	19
	Toplam	10	18	13	3	1	45

Chi Kare= 44,63 p<0,05

Tablo VII. SİS ve diagnostik H/S yöntemlerine göre belirlenen myom lokalizasyonlarının karşılaştırılması

		H/S'de myom lokalizasyonu					
		ön duvar	arka duvar	fundus	kornual	istmus	Toplam
SİS'te myom lokalizasyonu	ön duvar	11	-	2	1	1	15
	arka duvar	-	18	-	1	-	19
	fundus	1	2	10	1	-	14
	istmus	-	-	1	-	-	1
	Toplam	12	20	13	3	1	49

Chi Kare= 64,79 p<0,05

Tablodan da izlenebileceği gibi SİS ve TV-USG yöntemlerine göre belirlenen myom lokalizasyonları birbiriyle büyük bir tutarlılık göstermektedir. Chi-kare değeri yapılan analizde anlamlı çıkmıştır. Bu da iki yöntem arasında ilişki olduğunun göstergesidir. Dolayısıyla bu iki yöntem myom yerini belirleme bakımından benzerlik göstermektedir.

TV-USG ile diagnostik H/S yöntemleri bildirdikleri myom yerleri bakımından chi-kare ile karşılaştırıldığında chi-kare değerinin 0,05 düzeyinde anlamlı olduğu bulunmuştur. Buna göre bu iki yöntem arasında bir ilişki sözkonusudur. Başka bir deyişle bu iki yönteme dayalı olarak yapılan myom yeri tespitleri birbirinden farklı değildir.

SİS ve diagnostik H/S yöntemlerinin bildirdikleri myom lokalizasyonları arasında bir ilişki olup olmadığını belirlemek amacıyla yapılan chi-kare testi sonucunda bu iki yönteme göre yapılan myom yeri belirlemesi arasında ilişki olduğu bulunmuştur. Buna göre bu iki yönteme göre yapılan myom yeri belirlemeleri arasında bir tutarlılık söz konusudur.

Araştırmada kullanılan üç yöntemin myomları tespit etme tutarlılıklarını test etme amacıyla her bir yöntem diğerleriyle myom varlığını tespit edebilme bağlamında karşılaştırılmış ve sonuçlar Tablo VIII'da, Tablo IX ve Tablo X'de gösterilmiştir.

Tablodan da incelenebileceği gibi SİS ve TV-USG yöntemleri bakımından myom varlığını tespit edebilme bakımından bir ilişkinin olduğu görülmektedir. Buna göre bu iki yöntem myom varlığını tespit edebilme bakımından aynı bulguları ortaya çıkarmaktadır.

Tablo VIII. SİS ve TV-USG yöntemlerinin myom varlığını tespit etme tutarlılığı bakımından karşılaştırılması

		SİS'te myom varlığı		
		var	yok	Toplam
TV-USG'de myom varlığı	var	47	1	48
	yok	4	6	10
	Toplam	51	7	58

Chi-Kare=26,16 p<0,05

Tablo IX. Diagnostik H/S ve TV-USG yöntemlerinin myom varlığını tespit etme tutarlılığı bakımından karşılaştırılması

		H/S'de myom varlığı		
		var	yok	Toplam
TV-USG'de myom varlığı	var	45	3	48
	yok	10	-	10
	Toplam	55	3	58

Chi-Kare=0,66 p>0,05

Tablo X. Diagnostik H/S ve SİS yöntemlerinin myom varlığını tespit etme tutarlılığı bakımından karşılaştırılması

		H/S'de myom varlığı		
		Var	Yok	Toplam
SİS'te myom varlığı	Var	49	2	51
	Yok	6	1	7
	Toplam	55	3	58

Chi-Kare=1,35 p>0,05

Diagnostik H/S ve TV-USG yöntemlerine göre yapılan myom varlığı tespitlerinin tutarlılığını belirlemek amacıyla yapılan chi-kare testi sonucunda bu iki yöntemle göre yapılan tespitlerin birbirleriyle tutarlı olmadığı bulunmuştur. Buna göre diagnostik H/S ve TV-USG yöntemleri myom tespitinde birbirinden farklı sonuçlar verebilmektedirler.

Diagnostik H/S ve SİS yöntemlerinin myom varlığını tespit etme tutarlılıklarını belirlemek amacıyla yapılan chi-kare analizi sonucunda bu iki yöntemin myom varlığını tespit edebilme bakımından birbirinden farklı sonuçlar bildirdiği bulunmuştur. Buna göre diagnostik H/S yöntemine göre yapılacak myom varlığı teşhisi ile SİS yöntemine göre yapılacak myom varlığı teşhisleri birbirinden farklı olacaktır.

Araştırmada kullanılan üç yöntem ile tanımlanan myomların ESH sınıflandırmasına göre myom grade'lerini karşılaştırmak amacıyla yine chi-kare analizi uygulanmış ve sonuçlar aşağıda Tablo XI, Tablo XII ve Tablo XIII halinde sunulmuştur.

Tablodan da okunabileceği gibi diagnostik H/S ve TV-USG yöntemlerine göre belirlenen myom grade'leri arasında

büyük bir tutarlılık söz konusudur. Hesaplanan chi-kare değeri anlamlı çıkmıştır. Buna göre bu iki yöntemle göre gözlenen myom grade'leri arasında yüksek ilişki söz konusudur.

SİS ve TV-USG yöntemlerinin myom grade'lerini karşılaştırmak amacıyla chi-kare testi uygulanmış ve hesaplanan chi-kare değerinin anlamlı olduğu bulunmuştur. Buna göre iki yöntemle göre belirlenen myom grade'leri birbirleriyle yüksek uyumluluk içindedir. Bu durum iki yöntemin de birbirine benzer myom grade'I bildirdiğini göstermektedir.

SİS ve diagnostik H/S yöntemlerinin myom grade'ini bildirimleri arasında bir farklılık olup olmadığını belirlemek amacıyla yine chi-kare testi uygulanmış ve elde edilen chi-kare değerinin anlamlı olduğu dolayısıyla iki yöntemin bildirdiği myom dereceleri arasında yüksek tutarlılık bulunduğu saptanmıştır. Buna göre iki yöntemle göre belirlenen myom grade'leri birbirinden farklı değildir. İki yöntemle göre belirlenen myom grade'leri yüksek tutarlılıkla aynı sonucu vermektedir.

Tablo XI. Diagnostik H/S ve TV-USG yöntemleri ile belirlenen ESH myom grade'lerinin karşılaştırılması

		H/S'de myom grade'i			
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Toplam
TV-USG'de myom grade'i	Grade 0	19	1	-	20
	Grade 1	-	15	-	15
	Grade 2	-	1	9	10
	Toplam	19	17	9	45

Chi-Kare=78,35 p<0,05

Tablo XII. SİS ve TV-USG yöntemleri ile belirlenen ESH myom grade'lerinin karşılaştırılması

		SİS'te myom grade'i			
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Toplam
TVS'de myom grade'i	Grade 0	21	-	-	21
	Grade 1	1	14	-	15
	Grade 2	-	1	10	11
	Toplam	22	15	10	47

Chi-Kare= 81,96 p<0,05

Tablo XIII. SİS ve diagnostik H/S ile belirlenen ESH myom grade'lerinin karşılaştırılması

		SİS'te myom grade'i			
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Toplam
H/S'de myom grade'i	Grade 0	22	-	-	22
	Grade 1	2	15	1	18
	Grade 2	-	1	8	9
	Toplam	24	16	9	49

Chi-kare=74,01 p<0,05

TARTIŞMA

Submüköz bir leiomyomu rezekte etmedeki operatif başarı, leiomyomların lokalizasyonu, boyutu, sayısı, uterin myometrial invazyon derecesinin preoperatif olarak doğru olarak tespit edilmesi ile mümkün olmaktadır.

Sunulan çalışmada, TV-USG, SİS ve diagnostik histeroskopi ile leiomyomların tespit etmedeki başarıları birbirleriyle kıyaslandığında uyumlu bulunmamıştır. TV-USG ve SİS'in leiomyomları tespit etmedeki sonuçları uyumlu olmasına rağmen, diagnostik histeroskopi her iki yönteme oranla daha başarılı bulunmuştur. Dueholm ve arkadaşlarının anormal uterin kanaması olan 470 premenopozal hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada endometrial poliplerin tanısında histeroskopi en uygun yöntem olarak gözlenirken, submüköz leiomyomların tanısında MRI'nın sensitivitesi %100 olarak saptanmışken, diğer yöntemler sırasıyla SİS %90, TV-USG %83 ve histeroskopi %82 olarak saptanmıştır (7). Epstein ve arkadaşlarının endometriumu 5 mm'den fazla ölçülen postmenopozal kanaması olan 105 hastayı kapsayan çalışmasında SİS'in fokal büyüyen lezyonların tanınmasında histeroskopi kadar etkili olduğu ancak her iki yönteminde etkili bir şekilde benign ve malign ayırımını yapmadığı belirtilmiştir (8).

Bizim çalışmamızda ise TV-USG ve SİS'in submüköz leiomyomları tespit etmedeki sonuçlarının birbiriyle uyumlu olduğu ancak diagnostik histeroskopi ile, TV-USG ve SİS'e göre daha üstün olduğu saptanmıştır. TV-USG ve SİS'de süperpozisyon veya birden fazla myom varlığında oluşan gölgelenme nedeniyle, özellikle küçük ve saplı myomların endometrial eko içerisinde ayırtılamaması veya TV-USG ve SİS esnasında vajinal kanamanın devam ediyor olması ve buna bağlı olarak kavite içerisinde oluşan pıhtı tarafından myomun maskelenmesi bu durumu açıklayabilir. Preoperatif hazırlıkta, tanı yöntemlerine MRI'nın eklenmesi bu hatayı azaltmakta yardımcı olabilir. MRI, ultrasonografiye göre daha kesin bilgi verebilmektedir. Leiomyomların boyut ve lokalizasyonları MRI'nın başarısını etkilememekte, 5mm'ye kadar olan leiomyomlar doğru olarak gösterilebilmektedir (9,10,11). Bir çalışmada farklı benign nedenlerden dolayı histerektomi yapılan 51 premenopozal kadın MRI, TV-USG, HSG ve diagnostik histeroskopi ile farklı gözlemciler tarafından değerlendirilmiş ve submüköz myomları değerlendirmede gözlemciler arası görüş birliği (kappa değerleri) MRI 0.97, TV-USG 0.59, HSG 0.60, Histeroskopi 0,67 olarak saptanmıştır. Sonuçta MRI ile değerlendirme sırasında gözlemciler arasında yorum farklılıklarının daha az olduğu ve uterin kavitenin benign patolojilerinin değerlendirilmesinde MRI'nın diğer tekniklere oranla daha üstün olduğu bildirilmiştir (12). Başka bir çalışmada benign nedenlerle histerektomi geçiren 106 premenopozal hastanın MRI, TV-USG, HSG ve diagnostik histeroskopi sonuçları, gold standart olarak histopatolojik uterus taraması ile karşılaştırılmış, sonuçta MRI ve TV-USG polip gibi endometrial anomalileri gözden kaçırırken, histeroskopi en

duyarlı yöntem olarak saptanmıştır. Ancak submüköz myomlar için MRI en duyarlı yöntem olarak belirlenmiştir (13).

Sunulan çalışmada TV-USG, SİS ve diagnostik histeroskopi myom sayılarını ve lokalizasyonlarını tespit etmedeki başarıları açısından kıyaslandığında her üç yöntemde birbirleriyle tutarlı bulunmuştur.

Sunulan çalışmada, TV-USG, SİS ve diagnostik histeroskopi myom hacimlerini saptamadaki etkinlikleri açısından kıyaslandığında, SİS ve diagnostik histeroskopi yöntemlerine göre belirlenen myom hacimleri arasında anlamlı bir fark bulunmuştur. Diagnostik histeroskopi yöntemine göre belirlenen myom hacimleri SİS'e göre belirlenen myom hacimlerinden daha büyük olarak saptanmıştır. Cicinelli ve arkadaşları, leiomyom nedeniyle histerektomi yapılacak olan 52 premenopozal kadını, transabdominal sonohisterografi, salin infüzyonu ile TV-USG ve histeroskopi ile değerlendirmişlerdir (14). Histeroskopi ile leiomyomun boyutu, transabdominal SİS'ten daha az etkin olarak saptanmıştır. Boyut, histeroskopi ile transabdominal veya transvajinal SİS'e göre anlamlı olarak daha küçük bulunmuştur. Submüköz leiomyomların SİS ile değerlendirilmesinin diğer tekniklere göre daha güvenilir olduğu saptanmıştır ki, ölçüm histerektomi spesimeninde ölçülen myom boyutu ile karşılaştırıldığında, % 5-10'dan daha fazla değişiklik göstermemiştir. Sonuçta histeroskopik olarak myom boyutlarını değerlendirmenin subjektif olarak yapılması ve diagnostik histeroskopi ile özellikle büyük kavitelerde ya da kanama varlığında kavitenin irriye edilememesi sonucunda net olarak görüntülenememesi nedeniyle histeroskopi ile leiomyomun boyutunu saptamadaki etkinliğinin TV-USG ve SİS'e oranla daha düşük olduğunu düşündürmektedir.

TV-USG, SİS ve diagnostik histeroskopi ile myom grade'lerini tespit etmedeki başarıları kıyaslandığında, SİS'in daha başarılı olması beklenirken, bu çalışmada her üç yöntemde birbirleriyle tutarlı bulunmuştur. Becker ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada TV-USG'nin submüköz myomun uterin duvardaki yerleşim yerinin saptanmasındaki etkinliğini düşük bulurlarken (%70), SİS'in submüköz myomların lokalizasyonlarının belirlenmesinde ve fokal endometrial lezyonların tanısının konulmasında etkinliğinin daha yüksek (%95) olduğunu belirtmişlerdir. SİS ve TV-USG birlikte kullanıldığında submüköz myomlar ve fokal endometrial lezyonlar için sensitivitesi %100 ve %90, TV-USG tek başına kullanıldığında %100 ve %70 olarak belirtmişler (15).

Sonuç olarak bizim çalışmamızda submüköz leiomyomların tespit edilmesinde histeroskopi ile, SİS ve TV-USG'ye üstün olmasına rağmen leiomyom sayısının, lokalizasyonunun ve grade'inin saptanmasında her üç yöntemin birbirine üstünlüğü saptanmamıştır. Literatürdeki ve bizim çalışmamızdaki bulguların ışığında myom grade'inin doğru olarak saptanmasının, cerrahın tecrübesiyle beraber operasyonun başarısını etkileyen en önemli faktör olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Mashal RD, Fejzo ML, Friedman AJ, Mitchener N, Nowak RA, Rein MS, Morton CC, Skier J. Analysis of androgen receptor DNA reveals the independent clonal origins of uterin leiomyomata and the secondary nature of cytogenetic aberrations in the development of leiomyomata. *Genes Chromosomes Cancer*. 1994 Sep;11(11):1-6.
- 2- Stewart EA. Uterine fibroids. *Lancet* 2001; 357:293-298.
- 3- Cullinan JA, Fleisher AC, Keppe DM, et al. Sonohysterography: A technique for endometrial evaluation. *Radiographics* 1995;15:501-14.
- 4- Widrich T, Bradley LD, Mitchinson A, et al. Comparison of saline infusion sonography with office hysteroscopy for the evaluation of the endometrium. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1996;174:1327-34.
- 5- Wamsteker K, de Kruif JH Emanuel MH. Transcervical hysteroscopic resection of submucous fibroids for abnormal uterine bleeding: results regarding the degree of intramural extension. *Obstet. Gynecol.* 1993;82:736-40.
- 6- Bryan D. Cowan, Patrick E. Sewell, Jeffery C. Howard, Richard M. Arriola, Lynda G. Robinette. Interventional magnetic resonance imaging cryotherapy of uterine fibroid tumors: Preliminary observation. *Am J Obstet Gynecol* 2002; June 186:6.
- 7- Dueholm M, Forman A, Jensen ML, Laursen H, Kracht P. Transvaginal sonography combined with saline contrast sonohysterography in evaluating the uterine cavity in premenopausal patients with abnormal uterine bleeding. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2001;18:54-61.
- 8- Epstein E, Ramirez A, Skoog L, Valentin L. Transvaginal sonography, saline contrast sonohysterography and hysteroscopy for the investigation of women with postmenopausal bleeding and endometrium > 5mm. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2001;18:157-162.
- 9- Hricak H, Tscholakoff D, Heinrischs L, Fisher MR, Dooms GC, Reinhold C, Jaffe RB. Uterine leiomyomas: correlation of MR, histopathologic findings and symptoms. *Radiology* 1986;158:385-91.
- 10- Hamlin DJ, Peterson H, Fitzsimmons J, Morgan LS: MR imaging of uterine leiomyomas and their complications. *JCAT* 1985;9(5):902-7.
- 11- Zawin M, McCarthy S, Scoutt LM, Comite F: High-field MRI and US evaluation of the pelvis in women with leiomyomas. *Magn. Reson. Imaging.* 1990;8(4):371-6.
- 12- Dueholm M, Lundorf E, Sorensen JS, Ledertoug S, Olesen F, Laursen H. Reproducibility of evaluation of the uterus by transvaginal sonography, hysterosonographic examination, hysteroscopy and magnetic resonance imaging. *Human reproduction* 2002;17(1):195-200.
- 13- Dueholm M, Lundorf E, Hansen ES, Ledertoug S, Olesen F. Evaluation of uterine cavity with magnetic resonance imaging, transvaginal sonography, hysterosonographic examination, and diagnostic hysteroscopy. *Fertility and Sterility* 2001 Aug;76(2):350-7.
- 14- Cicinelli E, Romano F, Anastasio PS, Blasi N, Parisi C, Galantino P. Transabdominal sonohysterography, transvaginal sonography and hysteroscopy in the evaluation of submucous myomas. *Obstet. Gynecol.* 1995;85(1):42-47.
- 15- Becker E, Lev-Toaff A, Kaufman E, Halpern E, Edelweiss MI, Kurtz A. The added value of transvaginal sonohysterography over transvaginal sonography alone in women with known or suspected leiomyoma. *J. Ultrasound Med.* 2002;21:237-247.

ORAL KONTRASEPTİFLERİN KEMİK MİNERAL DANSİTESİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

The Effect of Oral Contraceptives on Bone Mineral Density

Dr. Başak Baksu, Dr. İnci Davas, Dr.Tevfik Yoldemir, Dr.Atıf Akyol, Dr.Ahmet Varolan, Dr. Ali Yazgan

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

ÖZET

Amaç: Oral kontraseptiflerin osteoporozu karşı koruyucu etkisi olup olmadığını araştırmak.

Materyal ve Metod: Çalışmaya Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği polikliniğine Mart 1998-Mart 2000 tarihleri arasında başvuran, randomize seçilen, 20-65 yaş arasında, toplam 178 hasta (128 premenopozal, 43 postmenopozal, 7 perimenopozal) alındı. Kemik kütlelerini etkileyen hastalık geçirmiş veya ilaç kullanan, histerektomi sırasında bir veya iki overi korunanlar çalışma dışı bırakıldı. Anket araştırması ile jinekolojik anamnez, yaşam tarzı, sosyal aktiviteler, sigara ve alkol kullanımı, diyetle ve ek olarak alınan kalsiyum miktarı ve oral kontraseptif kullanımı sorgulandı. Kemik mineral dansitesi tüm vücut, lomber vertebra, proksimal femur ve distal ön kolda ölçüldü. Veriler çoğul regresyon yöntemi ile analiz edildi.

Bulgular: Oral kontraseptif kullanan kadınlarda, vücut kütle endeksine ve yaşa göre düzeltilmiş kemik mineral dansitesi, lomber vertebra düzeyinde %3.4 daha fazla bulundu (parsiyel r^2 :0.008, $p=0.016$). Premenopozal kadınlarda düzeltilmiş ortalama vertebral kemik dansitesi %3.2 daha fazla iken (parsiyel r^2 :0.009, $p<0.05$) postmenopozal kadınlar için anlamlı bir fark saptanmadı. Oral kontraseptif kullanım süresi ile kemik mineral dansitesi arasında pozitif korelasyon mevcuttu (parsiyel r^2 :0.009, $p<0.05$). İncelenen diğer kemik bölgeleri için hiçbir ilişki bulunamadı.

Sonuç: Oral kontraseptif kullanımının, lomber vertebra düzeyinde kemik mineral dansitesinde artışa neden olabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Osteoporoz, oral kontraseptif, menopoz, kemik mineral yoğunluğu

ABSTRACT

Objective: To evaluate if oral contraceptives have a protective effect against osteoporosis.

Materials-Methods: Total of 178 women (128 premenopausal, 43 postmenopausal, 7 perimenopausal), aged between 20-65, chosen randomly were recruited into study. Having diseases or taking drugs with effects on bone mineral density, having one or both ovaries left behind after hysterectomy were exclusion criteria. During a questionnaire, gynecological history, life style, social activities, smoking, alcohol usage, amount of calcium taken by diet or with drugs and oral contraceptive use were assessed. Bone mineral density was measured at whole body, lumbar vertebral bones, proximal femur and distal forearm. Results were analysed by multiple regression analysis.

Results: Women using oral contraceptives had a %3.4 greater mean bone mineral density adjusted for body mass index and age at lumbar vertebral bones (partial r^2 :0.008, $p=0.016$). For premenopausal women, adjusted mean vertebral bone mineral density was %3.2 greater (partial r^2 :0.009, $p<0.05$), but there was no significant effect among postmenopausal women. There was a positive correlation between duration of oral contraceptive usage and bone mineral density (partial r^2 :0.009, $p<0.05$). No association was detected for the other parts evaluated.

Conclusion: Oral contraceptive usage may play a positive role in increasing bone mineral density at lumbar spine.

Key words: Osteoporosis, oral contraceptive, menopause, bone mineral density

GİRİŞ

Osteoporoz yaşlı popülasyonda, özellikle kalça ve vertebra kemiklerinde kırıklara bağlı mortalite ve morbiditeyi arttıran ciddi bir sağlık problemidir. Osteoporoz için risk faktörleri kalıtsal faktörler, yetersiz kalsiyum ve D vitamini alınımları, aşırı alkol tüketimi, yetersiz egzersiz, seks hormon salınım miktarında veya süresinde azalma olarak sıralanabilir(1).

Erken postmenopozal dönemde hormon replasman tedavisi, osteoporozu önleyen en etkin yöntemdir ve sonradan oluşabilecek fraktürler üzerinde çok etkili olabilir(2). Yerleşmiş osteoporoz tedavisi, kemik dansitesinin fraktür sınırının altına düşmesi ve trabeküler elemanların kaybı söz konusu olduğu için zordur(2). Bu aşamada osteoporoz profilaksisi önem kazanmaktadır.

Bütün çalışmalarda olmasa bile, birçok araştırmada önceden oral kontraseptif kullanımının osteoporozu karşı

koruyucu olduğu öne sürülmektedir(3,4). Premenopozal eksojen östrojen uygulamasının kemik mineral dansitesi üzerine etkileri halen tartışmalıdır(5-7). Biz de çalışmamızda oral kontraseptif kullanımının osteoporozu karşı koruyucu etkisi olup olmadığını araştırdık.

MATERYAL VE METOD

Çalışmaya Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği polikliniğine Mart 1998-Mart 2000 arasında herhangi bir şikayet ile başvuran, randomize seçilen 20-65 yaşlar arasında (ortalama yaş $\pm$ standart sapma, 40.3 ± 12.6) toplam 178 hasta alındı. Bunlardan 128'i premenopozal, 43'ü postmenopozal, 7'si perimenopozal dönemde idi. Kemik kütlelerini etkileyen hastalık (tiroid, adrenal, renal) geçirmiş veya ilaç kullananlar, histerektomi sırasında bir veya iki overi korunanlar çalışma dışı bırakıldı. Araştırma sırasında kalsiyum metabolizmasını etkileyen hiçbir ilaç kullanımına izin verilmedi.

Anket araştırması ile jinekolojik anamnez, yaşam tarzı, diyetle veya ek olarak alınan kalsiyum miktarı, sigara ile alkol tüketimi ve oral kontraseptif kullanımı sorgulandı. Sigara kullanımı, yılda tüketilen paket sayısı (1paket/yıl=20 sigara/gün/yıl) olarak hesaplandı. Alkol alan ve düzenli egzersiz yapan (haftada en az bir defa, bir saat süren egzersiz) hiçbir denek olmadığından bu değişkenler gözönüne alınmadı. Spesifik olarak kalsiyum içeren yiyeceklerin tüketim sıklığı sorgulanarak diyetle veya ek olarak alınan kalsiyum miktarı tahmin edildi. Boy ve kilo, sırayla en yakın 0.1 cm ve 0.1 kg'a göre ölçüldü. Vücut kütle endeksi ise kg/m² olarak hesaplandı.

Kemik dansitesi (mg/cm²), supin pozisyonda, lordozu minimize etmek için bacaklar eleve şekilde, dual-enerji X-ışın absorpsiyometri ölçümü yapıldı. İncelenen kemik bölgeleri, L2-L4 düzeyinde vertebra, proksimal femur (femur boynu) ve ultradistal önkol idi.

Tüm hastalar ele alındığında oral kontraseptife maruz kalanlar (n=148) kalmayanlardan (n=30) daha genç ve uzun, vücut kütle endeksleri daha az idi. Düzeltilmemiş kemik menaral dansitesi incelenen tüm kemik bölgelerinde oral kontraseptife maruz kalanlarda daha fazla bulundu. Bu da yaşın etkisini göstermekteydi.

Kemik mineral dansitesi, vücut kütle endeksi ve yaşa göre düzeltildiğinde oral kontraseptif kullanımı ile kemik mineral dansitesi arasında pozitif ilişki saptandı. Oral kontraseptif kullananlarda lomber vertebra kemik dansitesi %3.4 daha fazla idi (parsiyel r² = 0.008, p=0.016). Oral kontraseptif kullanma yaşı 16-48 yaş arası (ortalama±standart sapma, 21.3±5.5) değişmekteydi; bu değişkenin kemik mineral dansitesi üzerine etkisi yoktu. Oral kontraseptife maruz kalan grubun %43'ü (n=64) 5 yıldan az, %57'si (n=84) ise 5 yıl veya daha fazla oral kontraseptif kullanmıştı. Vertebra düzeyinde, kullanım süresinde artışa paralel, düzeltilmemiş kemik mineral dansitesinde artış olmasına rağmen istatistiksel olarak süreler arası fark saptanmadı.

Tablo 1: Oral kontraseptife maruz kalan ve kalmayan tüm hastaların özellikleri ve Düzeltilmemiş kemik mineral dansiteleri (ortalama±standart sapma)

Tüm Hastalar	Oral kontraseptif (+)	Oral kontraseptif (-)
Yaş (yıl)	38.3±11.9 *	69.1±14.3 *
Kilo (kg)	66.2±13.2 *	67.5±14.0 *
Boy (cm)	160.5±4.3 *	158.5±4.1 *
Vücut kütle endeksi (kg/m ²)	24.6±5.0*	26.0± 6.0*
Ca ⁺⁺ (mg/gün)	650±349	703±376
Parite	2.3±1.2	2.6±2.5
Laktasyon (ay)	12.0±14.5	12.5±14.4
Sigara (Paket/yıl)	3.5±3.5	3.7±3.1
Menopoz yaşı	46.6±5.5 *	48.4±5.3 *
Kemik mineral dansitesi (g/cm ²)		
Vertebra	1.219±0.152 *	1.17±184 *
Proksimal femur	0.970±0.137 *	0.922±0.160 *
Ultradistal önkol	0.325±0.049 *	0.308±0.659 *

* P< 0 .05

İstatistikler çoğul regresyon yöntemleri ile değerlendirildi. Veriler tüm grup için ve ayrıca pre- ve postmenopoz gruplar için ayrı ayrı ele alındı. Oral kontraseptife maruz kalan ve kalmayanlar arasındaki farkı belirlemek için kontinü değişkenlerde iki-örnek t testi ve belirgin değişkenler için X² bağımsız testi kullanıldı.

BULGULAR

Oral kontraseptife maruz kalan ve kalmayan tüm hastaların özellikleri ve düzeltilmemiş kemik mineral dansiteleri (ortalama±standart sapma) tablo 1'de gösterilmiştir. (Tablo 1)

Kemik mineral dansitesi yaş ve vücut kütle endeksine göre düzeltildiğinde, 5 yıldan az oral kontraseptif kullananlarda %3.1, 5 yıl veya daha fazla kullananlarda ise %0.18 oranında anlamlı artış gözlemlendi (p<0.05). Menarş yaşı, kalsiyum alınımları, sigara kullanımı, parite ve laktasyon süresinin kemik mineral dansitesi ile oral kontraseptif kullanımı arasındaki ilişkiye etkisi saptanmadı. Vertebra dışında incelenen diğer kemik bölgeleri için böyle bir ilişki bulunamadı.

Premenopoz ve postmenopozal gruplarda oral kontraseptif alan ve almayanların

özellikleri ve düzeltilmemiş kemik mineral dansiteleri tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo2: Premenopozal ve postmenopozal oral kontraseptife maruz kalan ve kalmayan hastaların özellikleri ve düzeltilmemiş kemik mineral dansiteleri (ortalama± standart sapma)

	Premenopoz		Postmenopoz	
	OK* (+)	OK (-)	OK (+)	OK (-)
Yaş	34.1±8.0	32.6±10.3	55.6±6.4 **	58.7±4.5**
Kilo	67.1±13.1	70.0±18.5	71.1±15.8	70.6±12.8
Boy	16 1.2±5.7	161.6±5.5	159.3±5.8	158.3±6.1
VKİ***	24.3±5.3	25.4±6.5	25.6±5.7	25.5±5.4
Ca ⁺⁺	648±331	64.6±344	697±411	753±391
Parite	2.1±1.4	2.3±1.7	3.3±1.7	3.2±2.5
Laktasyon	12.2±15.3 **	8.6±10.9 **	10.6±14.7	12.5±16.0
Sigara	3.3±3.4	3.6±3.0	3.0±3.1	3.2±3.3
Menapoz yaşı	----	----	46.9±5.5 **	48.8±5.0**
KMD****				
Vertebra	1.243±0.131	1.211±0.167	1.091±0.180	1.059±0.181
Proksimal.				
.femur	0.989±0.123	0.016±0.154	0.875±0.161	0.864±0.145
Önkol	0.331±0.049	0.329±0.039	0.257±0.066	0.301±0.068

* OK (oral kontraseptif) ** P<0.05
*** VKİ (Vücut kütle endeksi) **** KMD (Kemik mineral dansitesi)

Premenopoz ve postmenopoz gruplar ayrı ele alındığında, premenopoz grubunda oral kontraseptife maruz kalanlarda laktasyon süresi daha uzundu; fizik özellikler yönünden gruplar arası fark yoktu.

Premenopoz grubunda oral kontraseptife maruz kalanlar ve kalmayanlar arasında düzeltilmemiş kemik mineral dansitesi yönünden fark saptanmadı; ancak kilo ve boya göre düzeltilindiğinde, vertebral düzeyde oral kontraseptif kullanımı ile kemik dansitesi arasında pozitif korelasyon mevcuttu. Oral kontraseptife maruz kalan premenopoz grubunda vertebral kemik mineral dansitesi %3.2 daha fazlaydı (parsiyel $r^2=0.009$, $p<0.05$). Bu alt grupta %36 hasta (n=46) halen oral kontraseptif kullanıyordu; ancak şu andaki veya önceki ilaç kullanımının kemik mineral dansitesine bir etkisi bulunamadı. Bu alt grup için oral kontraseptiflerin osteoporozu karşı koruyucu etkisi sadece vertebra düzeyinde tespit edildi.

Postmenopozal grup içinde oral kontraseptife maruz kalanlar daha genç, daha fazla sigara tüketen ve daha erken menopoza giren hastalardı. Bu alt grupta, hem düzeltilmemiş hem de düzeltilmiş kemik mineral dansitesi ile oral kontraseptif kullanımı arasında tüm grup için vertebral düzeyde saptanan ilişki bulunamadı.

TARTIŞMA

Postmenopozal osteoporoz tüm kadınların %30'unu etkiler(1). Osteoporoz gelişen kadınların yarısında osteoporotik fraktür gelişecektir(2). Premenopozal dönemde fizyolojik olarak hem trabeküler hem de kortikal kemik mineral içeriğinde

başlayan azalma menopozda maksimum düzeye ulaşır(8). Fraktür insidansı, direk olarak kemik mineral dansitesine bağlıdır. Maksimum erişkin kemik kütlesi ve postmenopozal kemik kaybı miktarı, kemik mineral dansitesini belirleyen faktörlerdir(2). Büyük oranda genetik olarak belirlenen maksimum erişkin kemik kütlesine karşın, postmenopozal kemik dansitesini menopoz sonrası geçen süre, gebelik sayısı, önceden oral kontraseptif kullanımı gibi hormonal faktörler belirler(2). Parite ve oral kontraseptif kullanımının kemik üzerine olumlu etkisi olduğu öne sürülmektedir(2). Vücut kilosu, egzersiz gibi hormonal olmayan faktörler ise ancak bazı kemik bölgelerinde mineral dansitesi ile korelasyon göstermektedir(2).

Genç adolesan dönemde maksimum kemik kütlesine erişilir; hemen sonra başlayan kemik kaybı ise vücudun değişik bölgelerinde farklı orandadır(2). Örneğin bu oran vertebrada yılda %1 iken proksimal femur ve distal ön kolda daha azdır(9). Özellikle yüzey alanı geniş olduğundan hormonal uyarılara daha duyarlı olan kalkanöz kemik bölgelerinde düşük doz oral kontraseptif kullanımı ile osteoporoz yavaşlatılabilir(10). Biz de çalışmamızda lomber vertebra düzeyinde oral kontraseptife maruz kalan kadınlarda daha fazla kemik mineral dansitesi saptadık. Bu ilişkiye diyetle alınan kalsiyum miktarı, sigara kullanımı, laktasyon süresi, parite ve ilk defa oral kontraseptif kullanım yaşının etkisi yoktu. Menopozda kemik kütlesinin laktasyon süresi kalsiyum alınımları (1.500 mg/gün), artmış parite ile pozitif, alkol ve sigara tüketimi ile negatif ilişkisi olduğunu bildiren yayınlar vardır(11).

Premenopozal grupta saptanan bu ilişki postmenopozal grup için söz konusu değildi.

Belki de oral kontraseptifin son kullanımından sonra geçen süre uzadıkça ilacın kemik mineral dansitesi üzerindeki etkisi de kaybolmaktadır. Lindsay ve arkadaşlarının çalışmasında da premenopozal grupta saptanan oral kontraseptiflerin kemik dansitesi üzerine olumlu etkisini postmenopozal grup için anlamlı olmadığı ortaya konmuştur (12).

Erken dönemde osteoporoz semptomu neden olmadığından, kırık riskinin saptanmasında önemli bir belirteç olan kemik mineral dansitesinin osteodansitometri ile tayini, erken tanısal yöntem olarak değer kazanmaktadır. Çalışmamızda L2-L4 lomber vertebra, proksimal femur ve ultradistal radius bölgeleri incelenmiştir. Biz oral kontraseptif kullanımının kemik mineral dansitesi üzerine olumlu etkisini sadece lomber vertebra düzeyinde belirledik. Ancak incelenen diğer bölgeler içinde bu ilişkiyi saptayan çalışmalarda vardır (5-13). Kleerekoper ve arkadaşları kullanım süresinin artmasıyla koruyucu etkinin arttığını bildirmişlerdir (12). Bizim çalışmamızda da kullanım süresi arttıkça kemik mineral dansitesinde artış saptanmıştır, ancak bu etki en fazla ilk 5 yılda olmuştur.

Fortney ve arkadaşları premenopozal kadınlarda anlamlı olmayan lomber vertebra kemik mineral dansitesinde artış saptamakla birlikte, perimenopozal kadınlarda oral kontraseptif kullanımının kemik dansitesi üzerine bir etkisini gösterememişlerdir (14). Looper ve arkadaşları da oral kontraseptif kullanımının sonradan gelişebilecek osteoporotik fraktürlere karşı koruyucu etkisi olmadığını bildirmişlerdir (15).

Çalışmamızda hastaların %64'ü kullandığı oral kontraseptifin adını hatırlamıyordu. Bu yüzden alınan östrojen miktarı veya sadece progesteron içeren preparat kullanımı netlik kazanmamıştır. Saptadığımız oral kontraseptiflerin kemik mineral dansitesi üzerine vertebral düzeydeki olumlu etkisinden sorumlu olan doz tam olarak belirlenememiştir. Belki de literatürde de farklı kemik bölgelerinde saptanan değişik cevaplardan benzer belirsizlikler sorumlu olabilir.

Oral kontraseptife maruz kalan kadınlarda anlamlı derecede yüksek kemik mineral dansitesi saptanmıştır. Oral kontraseptifler over disfonksiyonunu takiben artan kemik kaybını önleyerek kemik mineral dansitesinde artışa neden olabilir veya premenopozal daha fazla kemik mineral dansitesine ulaşılmasını sağlayabilir (10-16). Kemik mineral dansitesi üzerine oral kontraseptiflerin bu olumlu etkisinin hangi mekanizma ile oluştuğu ancak ileri çalışmalarla ortaya konacaktır.

KAYNAKLAR

- 1- Von Werder K. Estrogen treatment for prevention and therapy of osteoporosis. *Fortschr Med* 1997;115(29):44-9.
- 2- Stevenson JC. Pathogenesis, prevention and treatment of osteoporosis. *Obstet Gynecol* 1990; 75 (4 Suppl):365-415, discussion 515-525.
- 3- Perry W, Andersson M, Mortimer C. Osteoporosis in a largely self-referred population: high prevalence but low medical priority: why? *Miner Electrolyte Metab* 1994;20(5):287-93.
- 4- Boulanger JC, Gondry J, Devoldere K. At what age should oral contraceptives be stopped? *Rev Fr Gynecol Obstet* 1994;89(7-9):409-13.
- 5- KritzSilverstein D, Barret-Connor E. Bone mineral density in postmenopausal women as determined by prior oral contraceptive use. *Am J Public Health* 1993;83:100-2.
- 6- Murphy S, Khaw KT, Compston JE. Lack of relationship between hip and spine bone mineral density and oral contraceptive use. *Eur J Clin Invest* 1993;23:108-11.
- 7- Tuppurainen M, Kroger H, Saarikaski S, Honkanen R, Alhava E. The effects of previous oral contraceptive use on bone mineral density in perimenopausal women. *Osteoporos Int* 1994;4(2):93-8.
- 8- Volpe A, Amrom A, Cagnacci A, Battaglia C. Biochemical aspects of hormonal contraception: effects on bone metabolism. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1997;2(2): 123-6.
- 9- Duppe H, Gardsell P, Johnell V, Nilsson BE. Bone mineral content in women: trends of change: *Osteoporos Int* 1992;2:262-5.
- 10- Gambacciani M, Spinetti A, Taponco F, Cappagli B, Piaggese L, Fioretti P. Longitudinal evaluation of premenopausal vertebral bone loss: Effects of a low-dose oral contraceptive preparation on bone mineral density and metabolism. *Obstet Gynecol* 1994;83(3):392-6.
- 11- Hansen MA, Overgaard K, Riss BJ, Christiansen C. Potential risk factors for development of postmenopausal osteoporosis examined over a 12 year period. *Osteoporos Int* 1991;1(2):95-102.
- 12- Kleerekoper M, Brienza RS, Schultz LR, Johnson CC. Oral contraceptive use may protect against low bone mass. *Arch Intern Med* 1991;151:1971-6.
- 13- Lindsay R, Tohme J, Kanders B. The effect of oral contraceptive use on vertebral bone mass in pre-and post-menopausal women. *Contraception* 1986;34:333-40.
- 14- Fortney JA, Feldblum PJ, Tolmage RV, Zhang J, Godwin JE. Bone mineral density and history of oral contraceptive use. *J Reprod Med* 1994;39(2):105-9.
- 15- Cooper C, Hannaford P, Croft P, Kay CR. Oral contraceptive pill use and fractures in women: a prospective study. *Bone* 1993;14(1):41-5.
- 16- Cromer BA, Blair JM, Mahan JD, Zibner L, Naumouski Z. A prospective comparison of bone density in adolescent girls receiving depot medroxyprogesterone acetate (Depo-Provera), levonorgestrel (Norplant) or oral contraceptives. *J Pediatr* 1996;129(5):671-6.

HORMON REPLASMAN TEDAVİSİNDE MONİTORİZASYON

Monitoring of Women on Hormone Replacement Therapy

Dr. Şerife Esra Çetinkaya, Dr. Gülay Kurtay, Dr. Candan İltemir Duvar

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD

ÖZET

Hormon replasman tedavisi (HRT) postmenopozal kadınların çoğunluğunda yaşam kalitesini önemli ölçüde iyileştirmektedir. HRT, östrojen eksikliğine bağlı olarak görülen vazomotor semptomlarda hızlı düzelme sağlar ve uzun süreli tedavi ile osteoporozla bağlı kırıklar önlenmektedir. Alzheimer hastalığı riskini azaltabileceği veya hastalığın daha geç ortaya çıkmasını sağlayabileceği öne sürülmektedir. Öte yandan, yan etkiler ve kanser korkusu tedaviye uyumu ve devamlılığı engelleyen sebeplerin başında gelmektedir. Her hasta için en uygun tedavinin seçimi ve HRT sırasında monitorizasyonu büyük önem taşımaktadır. Bu derlemede HRT öncesinde ve takibinde kullanılan yöntemler özetlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Hormon replasman tedavisi, osteoporoz, meme, endometrium, karaciğer fonksiyonları, lipid profili

ABSTRACT

Hormone replacement therapy (HRT) improves quality of life in most postmenopausal women by relieving vasomotor symptoms due to estrogen deprivation. Long term treatment is thought to decrease osteoporotic fractures. It has also been suggested to decrease the risk or to delay the clinical presentation of Alzheimer's disease. On the other hand, adverse effects and fear of cancer is one of the major reasons for noncompliance of therapy. Thus, treatment should be individualized for each woman and women on HRT should be monitored well. Monitoring of HRT is discussed in this review.

Key words: Hormone replacement therapy, osteoporosis, breast, endometrium, liver functions, lipid profile.

GİRİŞ

Hormon replasman tedavisi postmenopozal kadınların çoğunluğunda yaşam kalitesini önemli ölçüde iyileştirmektedir. HRT, östrojen eksikliğine bağlı olarak görülen vazomotor semptomlarda hızlı düzelme sağlar (1) ve uzun süreli tedavi ile osteoporozla bağlı kırıklar önlenmektedir (2). Bazı gözleme dayalı ve klinik çalışmalarda da Alzheimer hastalığı riskini azaltabileceği veya hastalığın daha geç ortaya çıkmasını sağlayabileceği öne sürülmektedir (3,4). Öte yandan, özellikle meme kanseri ile HRT arasındaki ilişki daha belirsizdir. Yan etkiler ve kanser korkusu tedaviye uyumu ve devamlılığı engelleyen sebeplerin başında gelmektedir (5). İlk değerlendirmede HRT açısından her hangi bir kontrendikasyonun olup olmadığının ve var olan sağlık problemlerinin saptanması için iyi bir öykü alınmalı, genel fizik ve pelvik muayene yapılmalıdır. Hormon profili (FSH, E2, tiroid fonksiyon testi) özellikle perimenopozal dönemdeki kadınlarda ve HRT'ye başlama kararı vermede yararlıdır. Rutin biyokimya, özellikle lipid profili, karaciğer fonksiyon testleri ve açlık kan şekeri değerlendirilmelidir. Hastanın menopoz kliniğinde görülmesi over patolojilerini tarama açısından fırsat kabul edilerek tümör belirteçlerine bakılmalıdır. Transvajinal ultrasonografi ile overlerin, uterusun ve endometriumun değerlendirilmesi faydalıdır.

HORMON DÜZEYLERİ

Menopoz dönemindeki kadınların çoğunda menopoz tanısı koymak için hormon profili veya FSH düzeyi ölçümü gerekmemektedir. Estrojen eksikliğini gösteren semptomlar ve bir yıldan fazla süredir var olan amenore öyküsü tanıyı koymada

yeterlidir. Yüksek serum FSH düzeyi (>40 mIU/ml) menopoz tanısı için güvenilir bir laboratuvar yöntemidir (6). Serum FSH ölçümü prematür menopoza belirlemede, uterusu olmayan kadınlarda ovaryan yetmezliği doğrulamada veya semptomların nonspesifik olduğu, vazomotor semptomların olmadığı ve tanının kesin olmadığı durumlarda gereklidir (7). Estrojen replasmanının yeterli olup olmadığının izlenmesinde FSH ölçümleri yardımcı değildir. Estrojen replasmanı FSH seviyelerini premenopozal seviyelere getirmemektedir (8). Estrojen dozunun uygun olup olmadığını belirlemede en iyi yol hastanın semptomlarını değerlendirmektir. Serum östradiol seviyelerinin 200pg/ml, tercihen de 100 pg/ml altında tutulması önerilmektedir. Diyet, egzersiz ve östradiol metabolizmasındaki bireysel farklılıkların serum düzeylerini etkilemesi, kullanılan preparatların östradiolden konjuge östrojenlere kadar değişen içerikleri ve laboratuvar farklılıkları serum östradiol seviyelerinin ölçümünde güçlükler neden olmaktadır.

HRT VE KARACİĞER

HRT'nin karaciğer metabolizması üzerine etkisi 45 ve 30 hastayı içeren iki çalışmada incelenmiştir. Kombine HRT (östradiol, konjuge östrojen içeren ancak etinilöstradiol içermeyen) alan ve düzenli karaciğer fonksiyon testleri ile izlenen kadınların hiçbirinde serum alkalen fosfataz, bilirubin ve transaminaz artışı ile değerlendirilen kolestaz veya hepatotoksisite görülmediği bildirilmiştir (9, 10). HRT alan primer bilier sirozlu hastalarda serum bilirubin değerlerinin almadığı olanlara göre yüksek olmadığı ve kemik mineral dansitelerinin anlamlı ölçüde daha fazla olduğu bildirilmiştir (11).

Sarılığı olan kadınlar HRT sonrası artmış kolestaz riskine sahip olduklarından tedavi öncesinde serum bilirubin ve karaciğer enzimlerine (SGOT, GGT, ALP) bakılması ve tüm kadınlarda tedaviye başladıktan bir ay sonra tekrarı önerilmektedir. Serum bilirubin düzeyleri normal ise ve GGT ve ALP düzeyleri %100 artmamış ise HRT'ye devam edilebileceği belirtilmektedir. Karaciğer fonksiyonları stabil ise 6 ayda bir, değilse daha sık takip önerilmektedir. Bir aylık tedavi sonunda enzim artışı %100'den fazla ise en az 3 ay aylık karaciğer fonksiyon testlerine bakılması ve belirgin bozukluk varlığında tedavinin kesilmesi önerilmektedir (12).

Kemik kaybı kronik karaciğer hastalığının önemli bir komplikasyonu olduğundan kronik karaciğer hastalığı olan postmenopozal kadınlara HRT verilmesi önerilmektedir. Etinöstradiol yerine östradiol, tercihen de transdermal yolla uzun süreli verilmesi önerilmektedir. Bilirubin ekskresyonundaki bozukluklara bağlı (familiyal konjuge hiperbilirubinemi, gebeliğin intrahepatik kolestazı gibi) sarılık öyküsü veya aile öyküsü olan kadınlarda HRT'nin karaciğer fonksiyonları izlenerek dikkatli bir şekilde kullanılabileceği belirtilmektedir (12).

HRT VE OSTEOPOROZ

Günümüzde osteoporoz ve kırık riskinin saptanmasında kullanılan primer teknik kemik mineral dansitesi ölçümüdür; yüksek riskli hastaların erken tanınmasını sağlamakta ve böylece uygun önleyici tedavinin başlanmasına olanak tanıyan primer tanı yöntemidir. İdeal dansite ölçümü güvenilir, hata payı düşük, ucuz tekrarlanabilir, radyasyon dozu düşük olmalıdır ve kemik kaybı oranını, yerini gösterebilmeli, trabeküler ve kortikal kemikleri ayrı ayrı değerlendirebilmelidir (13, 14).

Kemik mineral dansitesi ölçüm endikasyonları (15,16):

1. Premenopozal dönemde yüksek risk grubundaki kadınlar
2. HRT'ye başlamadan önce bazal değerlendirmenin yapılması amacıyla
3. Tedaviye cevabın izlenmesi amacıyla
4. Uzun süreli steroid, heparin, antikonvulzan, tiroid hormonu, metotreksat kullanımı
5. Radyografilerde osteopeni tespit edildiğinde
6. 65 yaş üzerinde

Kemik mineral içeriği ölçümünde kullanılabilecek bir çok güvenilir teknik geliştirilmiştir (13). En sık kullanılanlar single-photon absorptiometry (SPA), dual-photon absorptiometry (DPA), dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA) ve quantitative computed tomography (QCT)'dir. DEXA ile okült kompresyon kırıkları, faset hipertrofisi veya skleroz, skolyoz, ateroskleroz varlığında kemik dansitesi yanıltıcı olarak olduğundan fazla; destrüktif bir lezyon veya geçirilmiş laminektomi varlığında da olduğundan az ölçülebilir (16,17,18).

Kantitatif ultrason, longitudinal bir ultrasonik dalga kemikten geçerken dalgada oluşan değişikliklerin kemiğin yapısal ve mekanik özelliklerini ve mineral içeriğini yansıtmayı prensibine dayanır. Radyasyonsuz, ucuz, hızlı, kullanımı kolay bir yöntemdir. Patella, tibia, kalkaneus ve falankslerden ölçüm yapılmaktadır. Daha çok tercih edilen bölge kalkaneustur, çünkü %95 oranında kortikal kemiğe göre hızlı değişime uğrayan trabeküler kemikten oluşmaktadır. Ayrıca kalkaneal US ile DEXA ölçümlerinin yüksek korelasyon gösterdiği bildirilmektedir. (19). Manyetik rezonans, trabeküler yapıyı değerlendirebilen radyasyonsuz bir yöntemdir. Uzun sürmesi ve pahalı olması dezavantajıdır. Kullanımı yaygın değildir.

Kemik mineral dansitesi ölçümlerinin yorumlanması

Kemik mineral dansitesi sonuçlarının değerlendirilmesinde T-skoru ve Z-skoru denilen istatistiksel kavramlar kullanılmaktadır.

T-skoru: Hasta ile genç erişkin pik kemik kitlesi arasındaki farkın standart sapma olarak tanımlanmasıdır. Hastanın aynı cins ve ırktan 20-40 yaş genç erişkinlerin beklenen ortalama pik kemik kitlesine göre durumunu belirler.

Z-skoru: Hasta ile aynı yaş ve ağırlıktaki kadınların ortalama kemik kitlesi farkının standart sapma olarak ifadesidir. Bu sayı çok düşük veya yüksekse veya açıklanamıyorsa metabolik çalışma önerilmektedir. Hastanın Z-skoru 2.0'dan daha düşükse osteoporozun diğer nedenleri araştırılmalıdır. İleri araştırma gerektiren diğer hastalar BMD'si normal ancak travmatik kırığı olanlar, BMD'si düşük ve renal taşı olanlar ve osteoporoz için tedavi altında olan ancak BMD'si azalan hastalardır. Kırık oluşma riskini genç erişkin yüzdesi belirlemektedir (18).

Dünya sağlık örgütünün 1994 yılında tanımladığı osteoporoz için kemik mineral dansitesi kriterlerine göre, T-skoru -1 SD üzerinde olanlar normal, -1 ile -2.5 SD arasında olanlar osteopeni, -2.5 SD altında olanlar osteoporoz, -2.5 SD altında olup patolojik kırıkları olanlar ciddi osteoporoz olarak sınıflanmıştır (15). Mutlak kemik mineral dansitometrisi ölçüldüğü bölgeden bölgeye değişmektedir. Ölçülen en düşük T-skoru hastanın toplam kırık riskini belirlemektedir. Ölçümün yapıldığı bölgede en yüksek prediktif değere sahiptir. Örneğin kalça dansitesinde her bir standart sapma azalma ile kalça kırığı riskinde 2.8 kat iken lomber vertebra kırığı riskinde 1.7 kat, distal radius kırığı riskinde ise 1.8 kat artma vardır (20). Takiplerin bir yıl ara ile yapılması önerilmektedir. Hasta risk faktörlerini taşııyorsa iki hatta üç yıl ara ile yapılabilir (15,18).

Kemik döngüsünün biyokimyasal belirleyicileri

Kemik yapımının belirleyicileri; Total alkalen fosfatın büyük bir kısmı osteoblast ve karaciğerden, daha az oranda da barsak, böbrek, plasentadan kaynaklanır. Kemiğe spesifik alkalen fosfat ise osteoblast membranlarında bulunur ve osteoblast aktivasyonu ile dolaşıma salınır. Kemik alkalen fosfatının osteoblast fonksiyonu hakkında total alkalen fosfatadan daha iyi bilgi vermektedir (21).

Postmenopozal ve senil osteoporozda total ALP normalken, özellikle hızlı döngülü postmenopozal kadınlarda kemiğe spesifik ALP artmaktadır. Total ALP Paget hastalığı, hiperkalsemi ile seyreden hiperparatiroidizm, osteomalazi, renal osteodistrofi, kemik maligniteleri, kırıklardan sonra, hepatobilyer hastalıklar, altın tuzları, NSAID, allopurinol, antibiyotikler, ve oral hipoglisemiklerin kullanımı ile artmaktadır. Kemik alkalen fosfatazı 1.25 vitamin D ile tedavi edilen hastalarda ve 1.25 vitamin D seviyesi normal olmayanlarda kemik yapımı ile korelasyon göstermez (22).

Osteokalsin, belirgin miktarda sadece osteoblastlar tarafından sentezlenir. Ancak bu, kemik yapımı için spesifik bir belirleyici olduğunu göstermemektedir. Değişen oranlarda (%60-90) kemik matriksinde depolanmaktadır. Renal klirens intakt osteokalsin seviyesini etkilemektedir. Kemik rezorpsiyonunda da osteokalsin fragmanları dolaşıma salınmaktadır (23). Kırık, hiperparatiroidi, hipertiroidi, renal osteodistrofi gibi kemik döngüsünün arttığı durumlarda yüksekken hipoparatiroidi, hipotiroidi, multiple myelom, malign hiperkalsemi ve glukokortikoid kullanımı sırasında serum düzeyi azalır. Postmenopozal dönemde serum düzeyleri farklılıklar gösterir. Klinik pratikteki kullanımı serum örneklerinde hızla yıkılması nedeniyle kısıtlanmaktadır. Ayrıca serum osteokalsin düzeyleri diurnal değişiklik gösterdiği için kan örneklerinin alınma zamanına ve kontrollerde aynı saatte kan alınmasına dikkat edilmelidir (22).

Prokollajen peptidler, prokollajen tip I C-terminal propeptid (PICP) ve prokollajen tip I N-terminal propeptid (PINP) prokollajenin kollajene dönüşümü sırasında dolaşıma salınırlar. Çoğu klinik modelde PICP kemik ALP veya osteokalsinden daha az spesifik ve sensitif görünmektedir (23). Bu durum kemikten başka dokuların katılımı yanında değişken metabolik klirensden kaynaklanabilir. Menopozda PICP seviyeleri artmaktadır. PICP düzeyleri de diurnal değişkenlik göstermektedir. Tip I kollajene spesifik oldukları için vitamin D tedavisi veya düzeylerinden etkilenmemektedir (22).

Kemik yıkımının belirleyicileri; Üriner hidroksiprolin, kollajen aminoasit içeriğinin %13'ünü oluşturur ve kemik yıkımında kollajenin parçalanması ile dolaşıma geçer. Kemik yıkımı için spesifik olmadığı düşünülmektedir (23). Paget hastalığı, hiperparatiroidizm, multiple myelom, metastatik kemik hastalıkları ve yüksek döngülü postmenopozal kadınlar gibi kemik yıkımının arttığı durumlarda düzeyi artar. Galaktozil-hidroksilizin ve glukozil-galaktozil-hidrolizin, kollajenin posttranslasyonel modifikasyonu sırasında lizinden oluşur. Bir kaç çalışmada idrar galaktozil-hidroksilizinin hidroksiprolinden daha spesifik ve sensitif olduğu gösterilmiştir (24).

Piridinolin ve deoksipiridinolin, fibril oluşumu sırasında komşu kollajen moleküllerinin helikal ve nonhelikal bölgeleri arasındaki indirgenemeyen çapraz bağlardır. Kemik rezorpsiyonu sırasında matür kollajenden salınırlar ve idrarla serbest (%40-50) veya bağlı (%50-60) şekilde atılırlar.

Menopozda %50-100 oranlarında artmaktadır. Total üriner piridinolin ve deoksipiridinolin HPLC (yüksek performanslı lipid kromatografi) ile ölçülebilir(23). Piridinolin ve deoksipiridinolinin gün boyu idrarla atılımları değişiklikler gösterdiği için 24 saatlik idrarda ölçüm yapılması tercih edilmektedir.

Tip I kollajenin telopeptidlerinin idrardaki düzeylerinin kemik yıkımı için spesifik ve duyarlı oldukları, HPLC ile ölçülen piridinolinlerden daha dinamik değişiklikler gösterdikleri görülmüştür. Buna karşın, tip I kollajenin karboksi terminal telopeptidinin serum düzeyinin kemik yıkımı için spesifik olmadığı gösterilmiştir. Kemik yıkımının bir diğer belirleyicisi olan tartrata rezistan asit fosfatazdır ,kemik yıkımı için nonspesifiktir(23).

Biyokimyasal belirleyicilerin uzun dönemde kemik kaybı hakkında tahmine imkan verip vermediği tartışmalıdır. Bölgeye spesifik bilgi vermemekte, total iskelet yanıtını yansıtmaktadır. Bunun yanında akut değişiklikleri daha hızlı yansıtmaktadırlar. Tedavi öncesi bazal bir değer elde ederek 3, 6 veya 12 aylık takiplerle, 3-4 belirleyicinin birlikte değerlendirilmesi ile tedaviye yanıt izlenebilir (25, 26). Monitorizasyon sıklığı osteoporoz düzeyi , kemik kaybı hızı, risk faktörü ve tedaviye yanıtı göre belirlenmelidir.

HRT VE MEME

Meme kanseri sık rastlanan malign hastalıklar içinde prevalansı en yüksek olanlardan biridir ve tüm dünyada prevalansı giderek artmaktadır. Kadınlarda hayatları boyunca meme kanseri gelişme riski % 8'dir ve perimenopozal dönemde bu risk artmaktadır.

Hayvan modelleri ve in vitro çalışmalardan elde edilen veriler estrogenlerin meme tümörleri oluşumu ve progresyonunda rol oynadıklarını göstermektedir. Premenopozal kadınlarda yapılan çalışmalar endojen progesteron düzeyi yüksek olduğunda meme mitotik aktivitesinin pik yaptığını göstermektedir; bu da meme dokusunda epitelyal hücre proliferasyonuna estrogen ve progesteronun sinerjistik etki ettiklerini düşündürmektedir (27). Meme Ca insidansı ve HRT ilişkisi ile ilgili pek çok epidemiyolojik çalışma vardır. The Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer'in metaanalizine göre 5 yıldan uzun süre HRT alan kadınlarda hiç almamış olanlara göre relatif risk 1.35 bulunmuştur. (%95 CI 1.21-1.49). Bu artmış risk hala HRT alanlarda ve tanılan 1-4 yıl önce tedaviyi bırakanlarda görülmüştür. 5 yıl veya daha uzun süre önce tedaviyi bırakanlarda riskin artmadığı görülmüştür (28). HRT alan kadınlarda meme taraması 50 yaş üzeri genel populasyon için önerilenin aynısıdır ve periyodik klinik muayene ile her yıl mammografiyi içermektedir(29).

Hastaların kendileri tarafından yapılan meme muayenesi konusu çelişkilidir. Kendi kendine meme muayenesi her ay aynı zamanda (tercihen menstrüel periyod sonrasında)

memenin inspeksiyon ve palpasyonunu içeren, hastanın kendisinin yaptığı sistematik bir yöntemdir. Bu yöntemin meme kanseri mortalitesini azalttığına dair kanıt gösterilememiştir ve dahası çok sayıda yanlış pozitif muayene gereksiz araştırmalara ve anksiyeteye yol açmaktadır. Bununla beraber memedeki kitlelerin büyük çoğunluğu, %70-75'i, kadınların kendileri tarafından fark edilirken, daha az sayıda hastada rutin meme muayenesi ve taramada tespit edilmektedir (30). Bu yöntemin sadece seçilmiş kadınlara, meme Ca riski olan kadınlara önerilebileceği de öne sürülmektedir (30).

Menopozal kadınlarda meme görüntülemesinin temel tanı yöntemi mammografi'dir. Memede ele gelmeyen çok küçük kitlelerin saptanmasında en etkin yöntemdir. % 10 meme kanseri tanısı atlanmasına rağmen, mammografik tarama ile meme kanserine bağlı mortalitede %30 oranında düşüş sağlandığı bildirilmiştir (31). İyi bir görüntü sağlamanın yanında çok daha düşük doz radyasyonun verildiği film screen mammografi tercih edilen yöntemdir. 1990 yılından itibaren kullanılan mammografi yöntemlerinin meme kanseri için getirdiği ek risk 20 yılda % 0.2'dir (32). İki yönlü mamografi tek yönlü mammografiye göre daha sensitif bulunmuştur (33). Meme dokusu estrojene duyarlı bir dokudur. Premenopozda meme dansitesi postmenopozal kadınlarınkinden daha fazladır. Yaşla birlikte hormonların ve dolayısıyla meme üzerindeki etkilerinin azalmasına bağlı olarak memenin fibroglandüler dokusu azalır veya değişmeden kalır. HRT mammografik meme dansitesinde artışa ve postmenopozal kadınların önemli bir kısmında (%17-73) meme parenkiminde değişikliklere yol açmaktadır. HRT kullananlarda kullanmayanlara göre mammografi sensitivitesinin 1 ve 2 yıldan sonra sırasıyla %10 ve %15 azaldığı bildirilmiştir (34). Yapılan çalışmalar HRT'nin mammografi sensitivitesini % 6 - 25 oranlarında azalttığını göstermektedir (34, 35, 36).

HRT sonrası meme dokusunda meydana gelebilen değişiklikler diffüz multifokal dansite artışı, asimetrik dansite artışı, kist oluşumu, fibroadenom ve kistlerin boyutlarında artmadır. En erken mammografik değişikliklerin 4 aylık tedavi sonrası görüldüğü bildirilmektedir (37). Tedavi tipinin (kesintili kontinü) ve dozunun mammografik değişiklikler üzerindeki etkisi açık değildir. Kontinü-kombine HRT ile tedavi edilen kadınlarda mammografi spesifitesinin diğer tedavi şekillerine göre daha fazla azaldığı bildirilmiştir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada sadece estrogen alan kadınların %18'inde, estrogen+aralıklı progesteron alan kadınların %13'ünde, kontinü estrogen+progesteron alanların ise %52'sinde mammografik meme dansitesinde artış olduğu gösterilmiştir (38). Yine başka bir çalışmada kombine estrogen-progestin alan hastalarda sadece estrogen alanlara göre ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında mammografide dansite artışının daha fazla olduğu bildirilmiştir (OR 2.3, %95 CI, 1.4-3.7) (43). Progestin dozunun da meme dansitesi üzerinde etkili olabileceğini gösteren çalışmalar vardır; düşük doz alan grupta meme dansitesinin % 4.8, yüksek doz alanlarda % 9.3 arttığı bildirilmiştir (39). Raloksifenin ve tibolonun meme dokusu üzerine etkisi plasebo ile eşit bulunmuştur (44, 45). 3 hafta gibi

kısa bir süre tedavinin bırakılması ile hormona bağlı mammografik değişikliklerin gerileyebileceği ve böylece gereksiz biyopsilerden kaçınılabileceği gösterilmiştir (46).

Meme ultrasonografisi mamografiye ek ve tamamlayıcı bir yöntemdir. Başlangıçta tarama yöntemi olarak mamografiye alternatif olarak gösterilmişse de, özellikle 0.7 cm'den küçük tümörlerin saptanmasında sensitivitesi düşüktür ve meme kanserinin en önemli erken bulgularından biri olan mikrokalsifikasyonların gösterilmesi mümkün değildir. US'nin yalancı negatiflik oranı ortalama %20 olarak bildirilmektedir (40). Mamografi ile görülmeyen pek çok benign yapı da yalancı pozitif sonuçlara neden olmaktadır. Bu nedenlerden dolayı tarama için tek başına kullanılmamalıdır. En önemli kullanım alanlarından biri mamografide saptanan düzgün sınırlı lezyonların kistik ya da solid olduğunun ayırımı yapmak ve mamografi ile kesin tanımlanamayan palpe edilebilen kitlelerin değerlendirilmesidir (41). Ultrasonun mammografiye eklenmesi ile meme kanserinin daha erken dönemde saptanabileceği bildirilmiştir (42).

HRT VE ENDOMETRİUM

Progesteron ile karşılanmamış estrogen tedavisinin endometrium üzerindeki proliferatif etkileri iyi bilinmektedir. Tek başına estrogen verilmesi ile endometrial kanser riskinde 3 kat artış olduğu ve 10 yıldan fazla süreli tedavide ise riskin 10 kata çıktığı bildirilmektedir (47). Progestojenlerin endometrial hiperplazi gelişimini ve atipili kompleks hiperplazi ve kansere progresyonunu önlediği savunulmaktadır. PEPI çalışması ve bir metanalizden elde edilen bilgiye göre kombine HRT (yeterli doz ve sürede progestinlerin kullanıldığı) alan menopozal kadınlarda endometrial kanser riskinin genel populasyon ile aynı olduğu belirtilmektedir (47, 48). Sonuç olarak da asemptomatik kadınlarda endometriyumun periyodik olarak araştırılmasının gerekli olmadığı belirtilmiştir. Ancak son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda kesintili HRT ile endometrial kanser riski ile ilgili çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Estrojenlere eklenen yeterli miktarda progestinlere rağmen hiperplazi görülebilmektedir ve yeterli bir kesintili HRT rejimine rağmen 5 yıl sonunda endometrial kanser riskinin arttığı bildirilmiştir (49). Endometrium hormonlar açısından önemli bir hedef organ olduğundan, düzensiz kanamalar ve kanser korkusu nedeniyle tedaviye uyumda sorunlar yaşandığından ve erken tanı ile yüksek kür şansı olduğundan tedavi öncesinde ve takipte yakından izlenmelidir.

Progesteron yükleme testi: Postmenopozal kadınlarda endometriumlarında estrogen uyarımı olup olmadığının belirlenmesi için geliştirilmiş bir yöntemdir. Kanamanın olması endometriumun estrogen uyarımı altında olduğunu ve endometrial değerlendirmenin gerekli olduğunu göstermektedir. Testin endometrial aktivite tespitinde sensitivitesi % 76, spesifitesi % 77.1, pozitif belirleyici değeri % 44, negatif belirleyicilik değeri % 94 olarak bildirilmiştir. Atrofik endometriumlu tüm kadınlarda progesteron yükleme testi negatif bulunmuştur (50).

Transvajinal ultrasonografi: Transvajinal US menopoz sonrasında HRT sırasında endometriumun kalınlığının, ekojenitesinin değerlendirilmesinde önemli rol oynamaktadır. Endometriumun transvajinal US ile değerlendirilmesi endometrial biyopsi ve histeroskopiye göre daha basit, ucuz, iyi tolere edilebilen non-invaziv bir yöntemdir (60).

Endometrial kalınlık ölçümü postmenopozal kadınlarda endometrium Ca taraması için rutin olarak kullanılmaktadır. HRT almayan ve kanaması olan postmenopozal kadınlarda 4 mm ve altındaki endometrial kalınlık atrofik olarak değerlendirilmekte, sınır değer olarak kabul edilmekte ve atlanan endometrium kanseri oranının endometrial biyopsi ile benzer olduğu bildirilmektedir. (51,52). Endometrial kanser riskinin 4 mm'nin üzerinde lineer olarak arttığı bildirilmiştir (52). Bazı çalışmalarda sınır değer 5 ve 6 mm olarak alınmış ve 4 mm'lik değer ile benzer oranlarda endometrial anormallikler saptanmıştır (53,54). Klinik pratikte, bu değerlerde de dikkatli olunması gerektiği ve 5 mm ve üzerinde endometrial kalınlığa sahip postmenopozal hastaların, özellikle öykülerinde düzensiz kanamalar varsa HRT öncesinde endometrial biyopsi ile değerlendirilmeleri önerilmektedir (51). İntrauterin sıvı, özellikle geç menopozda görülebilir ve genellikle senil servikal stenoza bağlı olarak sekresyonların boşalamamasına bağlıdır. Ancak intrauterin sıvı varlığı endometrium Ca ile de ilişkili olabilmekte ve araştırılması gerekmektedir (55).

HRT kullanımı ile endometrial kalınlık artmaktadır. Endometrial kalınlık tedavinin kesintili veya sürekli oluşuna göre de değişmektedir. Kesintili tedavi alanlarda endometrial kalınlık premenopozal kadınlardakine benzer değişiklikler gösterir ve 4 -8 mm arasında değişirken, sürekli tedavi alanlarda 5 mm civarındadır (56, 57). HRT alan kadınlarda, kesintili veya sürekli, endometrium kalınlığının 1-15 mm arasında değiştiği ve 5 mm ve altındaki endometrial kalınlıkların güvenli olduğu bildirilmektedir (58, 59). Bu değerlerin üzerinde anormal kanama varlığında biyopsi önerilmektedir. Kesintili tedavi alan kadınlarda, siklus günü ultrasonografi ile endometrial kalınlığın ölçümünü etkilediğinden ölçümün progesterin fazının sonuna doğru veya siklusun başında yapılması önerilmektedir (61). Ultrasonografik olarak kalın endometriumun biyopsi ile yetersiz materyal olarak değerlendirildiği durumlarda genellikle polip veya submüköz myomlardan şüphelenilmektedir(61); bu durumda ultrasonografi sırasında kaviteye izotonik verilerek tanı kolaylaştırılabilir.

Endometrial biyopsi: Endometrial biyopsi pipelle, z-sampler ve karman kanülleri ile anesteziye gerek duyulmadan yapılabilir. Örnek almada ve tanının kesinliğinde D&C ile benzer sonuçlar vermektedir. Bilinen endometrium kanseri olan hastalarda pipelle kanüller ile histerektomi materyalleri karşılaştırılmış ve sensitivitesinin % 97 olduğu gösterilmiştir (62). Diğer çalışmalar da endometrial hiperplazi ve kanser saptanmasında % 95'e varan oranlarla bu bulguları desteklemiştir. Komplikasyonlar karşılaştırıldığında endometrial biyopsi D&C'ye göre daha az kanama, enfeksiyon ve uterus

perforasyonu oranlarına sahiptir (63). Daha ucuz ve güvenli olması nedeniyle rutin kullanımı artmıştır. HRT alacak bütün kadınlardan tedavi öncesinde endometrial biyopsi alınması tartışmalı bir konudur(64). Asemptomatik peri ve postmenopozal kadınlarda endometrial biyopsi ile endometrial neoplazi oranı çok düşük olduğu için rutin olarak uygulanmaması gerektiği savunulmaktadır.

Tedavi öncesi biyopsi endometrial değişiklikler için yüksek risk taşıyan hastalara yapılmalıdır; obez kadınlar, öykülerinde anovulasyon, infertilite, hirsutizm, disfonksiyone uterin kanama, karşılanmamış ekzojen estrogen kullanımı, endometrial hiperplazi, karaciğer hastalığı, diabetes mellitus, hipotiroidi gibi kronik estrogen maruziyeti olan kadınlara yapılmalıdır.

Takipte hangi kadınlara endometrial biyopsi yapılmalıdır? Endometrium Ca erken dönemde anormal kanama ile ortaya çıktığından asemptomatik kadınların taranması semptomlar ortaya çıktığında değerlendirmeye göre bir üstünlük sağlamamaktadır (64).

Kesintili kombine HRT'de kadınların %80-90'ında siklik çekilme kanaması görülür. Düzenli bir çekilme kanaması HRT'nin endometrium üzerindeki etkisinin izlenmesinde bir yol olarak önerilmiştir. Ancak, kesintili HRT sırasında düzenli kanama paternlerinin endometrium patolojilerini kesin olarak ekarte etmediği iyi bilinmektedir. Çekilme kanamasının zamanı takipte bir yol olarak gösterilmiştir; buna göre, progesterin verilmesinin 11.günüden sonra olan kanamaların endometriumun etkin bir şekilde korunduğunun göstergesi olarak kabul edilmiştir (65). Ancak, HRT alan 413 kadında daha sonra yapılan bir çalışmada kanamanın zamanı ile endometrial histoloji arasında bir korelasyon gösterilememiştir. Kompleks endometrial hiperplazi saptanan 11 kadında (%2.7) kanamanın 11.günden sonra başladığı belirtilmiştir (66). HRT sırasında beklenmeyen ara kanamalar, fazla ve uzun süreli kanamalar endometrial biyopsi ile değerlendirilmelidir. Sürekli kombine HRT alan kadınların yaklaşık %40-60'ında ilk 6 ayda düzensiz ara kanamalar görülmektedir. Bu oran 1 yılın sonunda %10-20'ye düşmektedir (67). Normal takip 6 ay ara ile ultrasonografi ve gerekirse endometrial biyopsiyi içermektedir. Amenore geliştikten sonra beklenmeyen anormal kanamaların varlığında endometrial biyopsi yapılmalıdır.

Histeroskopi: Histeroskopi endometriumun doğrudan görülerek anormal alanların biyopsisine veya eksizyonuna olanak sağlar. Ultrasonografide endometriumun kalın olarak saptandığı, endometrial biyopsinin negatif olarak değerlendirildiği persistan kanamalı vakalarda histeroskopinin çok önemli bir yeri vardır. Dezavantajları servikal stenozu ve aktif kanaması olan hastalarda kullanımının kısıtlı olması ve pahalı olmasıdır.

LİPİD VE LİPOPROTEİN DÜZEYLERİ

Lipid ve lipoprotein düzeylerinin kardiyovasküler hastalıkla ilişkisi: Total kolesterol düzeyleri ve koroner arter hastalığı arasındaki ilişki iyi bilinmektedir. Total kolesterolün

büyük kısmını düşük dansiteli lipoproteinler (LDL) oluşturmaktadır ve artan LDL düzeyleri ile koroner arter hastalığı riski de artmaktadır (68). LDL'ler büyüklüklerine göre alt gruplara ayrılmış ve küçük yoğun LDL'lerin daha aterojenik oldukları öne sürülmüştür. Bunun nedeni muhtemelen apoB100 reseptörleri yerine makrofajlar tarafından tutulmaları ve oksidatif hasara daha açık olmalarıdır (69). Bazı çalışmalarda apoB ve apo(a) içeren ve LDL türlerinden biri olan lipoprotein(a)'nın koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Yüksek düzeylerinin sadece LDL düzeylerinin de yüksek olması durumunda koroner arter hastalığı riskini artırdığı belirtilmiştir (70). Kadınlarda koroner arter hastalığı için en önemli faktör HDL düzeylerinin düşük olmasıdır. HDL'deki 10 mg/dl'lik düşüşün koroner arter hastalığı riskini %40-50 oranında artırdığı belirtilmektedir. Kadınlarda ortalama HDL düzeyi 55-60 mg/dl'dir. HDL düzeyleri yüksek olan kadınlarda total kolesterol düzeyleri yüksek olsa bile koroner arter hastalığı riski artmamaktadır (71).

Trigliseridler de kadınlarda koroner arter hastalığı için önemli risk faktörüdür; bununla beraber koroner arter hastalığı riskini HDL düzeyleri düşük olduğunda artırmaktadır (72).

HRT'nin lipid ve lipoproteinler üzerindeki etkileri:

Estrojenlerin lipidler üzerine etkileri: Estrojenler, verilen estrojen tipine veya veriliş yoluna bağlı olmaksızın total kolesterolü düşürmektedir. Kolesteroldeki düşüş esas olarak apolipoprotein B 100 reseptörlerindeki artışa ve bunun sonucunda da LDL kolesterol seviyelerindeki düşüşe bağlıdır (73). Estrojen lipoproteinlerin oksidasyonunu engelleyerek LDL'nin okside olarak daha aterojenik hale gelmesini önlemektedir (74). Oral yolla verilen estrojen, hepatik lipaz aktivitesini inhibe ederek ve apolipoprotein A 1'in karaciğerdeki sentezini artırarak HDL'nin ateroskleroza karşı en koruyucu fraksiyonu olan HDL2'yi artırmaktadır. Transdermal estradiolün HDL üzerindeki etkisi daha az belirgindir (75).

Estrojenlerin trigliseridler üzerine olan etkileri verilen estrojenin tipine ve veriliş yoluna bağlıdır. Oral estrojenler karaciğerden ilk geçiş etkisine bağlı olarak trigliseridlerde artışa yol açarken, transdermal yoldan uygulanan estrojenler trigliseridleri etkilememektedir (75).

Progestinlerin lipidler üzerine olan etkileri: Progestojenlerin lipidler üzerine olan etkileri androjenik özelliklerine ve veriliş süresine bağlıdır. LDL sentezini artırmalarına rağmen klirensi de artırdıkları için tedaviye eklenmeleri estrojenlerin LDL düşürücü etkilerini pek fazla etkilememektedir (76). Norgestrel gibi testesteron türevleri hepatik lipaz aktivitesini artırdıkları için estrojenlerin HDL yükseltici etkilerini tersine çevirmektedir. Androjenik steroidler lipoprotein a 'yı azaltmaktadır. Progestojenler androjenik özelliklerine bağlı olarak VLDL sekresyonunu azaltarak trigliseridleri azaltmaktadır. Bu etki androjenik olmayan progestojenlerle görülmemektedir. Progestojenlerin veriliş süresi de önemli olabilmektedir; norgestrel'den daha az androjenik olan desogestrel'in estradiol ile birlikte sürekli uygulandığı hastalarda HDL2'nin % 26 azaldığı, bunun yanında konjuge estrojenlerle beraber siklik norgestrel verilen hastalarda HDL2'nin % 10 azaldığı gösterilmiştir (75).

Yakın zamana kadar gözleme dayalı çalışmaların ışığında estrojenin kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu etkisi olduğu ve bu etkinin de %50'ye varan oranda lipid profili üzerindeki olumlu etkilerine bağlı olduğu düşünülmekte idi. İki büyük randomize, kontrollü prospektif çalışma olan WHI (Women's Health Initiative) ve HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study)'te serum lipidlerindeki olumlu değişikliklere rağmen koroner arter hastalığı riskini azaltmadığı, primer veya sekonder koruma amaçlı verilmemesi gerektiği bildirilmiştir (77,78). Estrojenlerin VLDL ve CRP düzeylerini artırdığı ve bu artışın trombotik riski ve aterojenik küçük yoğun LDL'lerin düzeylerini artırıyor olabileceği belirtilmiştir. Estrojen reseptörleri, tromboz ve fibrinoliz ile ilgili genetik varyasyonların da estrojen+progestin tedavisinin riskleri ile ilişkili olabileceği, koroner arter hastalığı ve inme riskindeki artışın VLDL düzeylerindeki ve trombotik artışa bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (79). Kuşkusuz lipid profili kardiyovasküler hastalık gelişiminde tek faktör değildir, ancak koroner arter hastalığı için önemli risk faktörlerinden birisidir ve HRT kullanımı sırasında 6 ay ara ile tüm lipid profili değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Karlberg J, Mattsson LA, Wiklund I. A quality of life perspective on who benefits from estradiol replacement therapy. Acta Obstet Gynecol Scand 1995; 74: 367-372.
2. Cowley JA, Seeley DG, Ensrud K. Estrogen replacement therapy and fractures in older women: study of osteoporotic fractures research group. Ann Intern Med 1995; 122:9-16.
3. Sherwing BB. Estrogenic effects on memory in women. Ann New York Acad Sci 1994; 734: 213-230.
4. Doraiswamy PM, Krishen A et al. Gender, concurrent oestrogen use and cognition in Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychopharmacol 1997; 40: 34-7.
5. Kenemans P, Scheele F, Burger CW. Hormone replacement therapy and breast cancer morbidity, mortality and recurrence. Eur J Obstet Gynecol reprod Biol 1997; 71(2): 199-203.
6. Johnson Sr. Menopause and hormone replacement therapy. Med Clin North Am 1998; 82(2):297-320.
7. Speroff L. Treating the perimenopausal patient. Contemp Obstet Gynecol 1993 May; 124-141.
8. Castelo-Blanco C, de Osaba M, Van Reze JA, Fortung A, Gonzales Merlo J. Effects of oophorectomy and hormone replacement therapy on pituitary gonadal function. Maturitas 1993; 17:101.
9. Moore B, Paterson M, Sturdee D. Effect of oral hormone replacement therapy on liver function tests. Maturitas 1987;9:7-15.

- 10.Darj E, Axelsson O, Carlstrom K, Nilsson S, von Schoultz B. Liver metabolism during treatment with estradiol and natural progesterone. *Gynecol Endocrinol* 1993; 7:11-114.
- 11.Crippin JS, Jorgensen RA, Dickson ER, Lindor KD. Hepatic osteodystrophy in primary biliary cirrhosis: effects of medical treatment. *Am J Gastroenterol* 1994; 84:47-50.
- 12.O'Donahue J. Hormone replacement therapy in women with liver disease. *Br J Obstet Gynecol* 1997; 104: 1-3.
- 13.Compston JE, Cooper C, Kanis JA. Bone densitometry in clinical practice. *BMJ* 1995; 310: 1507-10.
- 14.Cooper C. Femoral neck bone density and fracture risk. *Osteoporosis Int* 1996; 3(suppl2): S56-8.
- 15.World Health Organisation. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1994; no 843.
- 16.Bone KW, Reid DM, Cooper C. Is screening for osteoporosis worthwhile? *Br Med Bull* 1998; 54 (4):915-27.
- 17.Long P, Steiger P, Faulter K, Glüer C, Genant HK. Current techniques and recent developments in quantitative bone densitometry. *Radiol Clin North Am* 1991; 29:49-76.
- 18.Leffler SG, Vaccaro JP. Bone mineral density assessment medicine and health. *Rhode Island Apr* 2000; 83 (4): 123-26.
- 19.Phillipov G, Holsman M, Phillips PJ. The clinical role of quantitative ultrasound in assessing fracture risk and bone status. *MJA* Aug 2000; 173: 208-11.
- 20.Cummings SR, Black DM, Nevitt MC. Bone density in various sites for prediction of hip fractures. *Lancet* 1993; 341: 72-5.
- 21.Blumsohn A, Hannon RH, Wrufe R, Barton J, Al-Dehaimi AW, Colwell A. Biochemical markers of bone turnover in girls during puberty. *Clin Endocrinol* 1994; 40: 663-70.
- 22.Sepici V. Osteoporozda tanı yöntemleri. Ulusal menopoz ve osteoporoz derneği. *Menopoz ve Osteoporoz* 2000; 391-406.
- 23.Blumsohn A, Eastell R. Performance and utility of biomarkers of bone turnover: do we know enough to use them in clinical practice? *Ann clin Biochem* 1997;34:449-59.
- 24.Blumsohn A, Eastell R. Biochemical assessment of skeletal activity. *Phys Med Rehab Clinics N Am* 1995; 6: 483-505.
- 25.Bjarnason NH, Christiansen C. Early response in biochemical markers predicts long term response in bone mass during hormone replacement therapy in early postmenopausal women. *Bone* June 2000; 26 (6):561-569.
- 26.Delmas PD, Hardy P, Garnero P. Monitoring individual response to hormone replacement therapy with bone markers. *Bone* June 2000; 26 (6): 553-60.
- 27.Cline JM, Soderqvist G, von Schoultz E, et al. Effects of hormone replacement therapy on the mammary gland of surgically postmenopausal cynomolgus macaques. *Am J obstet Gynecol* 1996; 174: 93-100.
- 28.Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: Collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52705 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047-59.
- 29.Sismondi P, Biglia N, Giai M, Ponzone R, Roagna R, Sgro L, Campagnoli C. Hormone replacement therapy, breast and endometrial cancers: strategies and intervention options. *Maturitas* 32 (1999): 131-139.
- 30.Page C, Glasier A. Monitoring of women on hormone replacement therapy: what should we be doing? The management of the menopause, *Millenium review* 2000; 49-57.
- 31.Dershaw DD. Breast cancer screening. Syllabus of breast imaging seminar. Oct 1993, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York.
- 32.Sabel M, Aichinger U, Schulz-Wendtland R. Radiation Exposure in X-ray mammography. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 2001 Feb; 173 (2):79-91.
- 33.Blanks RG, Moss SM, Wallis MG. A comparison of two view and one view mammography in the detection of small invasive cancers: results from the National Health Service Breast Screening Programme. *J Med Screen* 1996; 3: 200-3.
- 34.Kavanagh AM, Mitchell H, Giles GG. Hormone replacement therapy and accuracy of mammographic screening. *Lancet* 2000; 355: 270-74.
- 35.Litherland JC, Stallord S, Hole D, Cordiner C. The effect of hormone replacement therapy on the sensitivity of screening mammograms. *Clin Radiol* 1999; 54: 285-88.
- 36.Laya MB, Larson EB, Taplen SH, White E. Effect of estrogen replacement therapy on the specificity and sensitivity of screening mammography. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 643-49.
- 37.Marugg RC, van der Meoren MJ, Hendriks JH, Rolland R, Renisz S. Mammographic changes in postmenopausal women on hormone replacement therapy. *Eur Radiol* 1997; 7: 749-55.
- 38.Lundström E, Wilczek B, von Palffy Z, Soderqvist G, von Schoultz B. Mammographic breast density during hormone replacement therapy: differences according to treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 348-52.
- 39.Laya MB, Gallagher C, Schreimad J, et al. Effect of postmenopausal hormone replacement therapy on mammographic density and parenchymal pattern. *Radiol* 1995; 196:433-7.
- 40.Jackson VP. The role of US in breast imaging. *Radiol* 1990; 177: 305-11.
- 41.Sickles EA, Filly RA, Callen PW. Benign breast lesions: ultrasound detection and diagnosis. *Radiol* 1984; 151: 467.
- 42.Kolb TM, Licky J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination and breast ultrasound and evaluation of factors that influence them: analysis of 27825 patient evaluations. *Radiol* 2002 Oct; 225 (1): 165-75.
- 43.Vachon CM, Sellers TA, Vierkort RA, Wu FF, Brandt KR. Case control study of increased mammographic breast density response to hormone replacement therapy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002 Nov; 11 (11): 1382-88.
- 44.Lundström E, Christian A, Kesemaekers W, Svane G, Azavedo E, Soderqvist G, Mol-Arts M, Barkfeldt J, von Schoultz B. Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on mammographic breast density. *Am J Obstet Gynecol* 2002 Apr; 186 (4): 717-22.
- 45.Christodoulakos GE, Lambrinoudaki IV, Vourtsi AD, Ponoulis KP, Kelekis DA, Creatsas GC. Mammographic changes associated with raloxifene and tibolone therapy in postmenopausal women: a prospective study. *Menopause* 2002 Mar-Apr; 9 (2): 110-16.
- 46.Colacurci N, Fomaro F, De Franciscis P, Palermo M, del Vecchio W. Effects of a short term suspension of hormone replacement therapy on mammographic density. *Fertil Steril* 2001 Sep; 76 (3): 451-55.

47. Grady D, Gebretsadile T, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a metaanalysis. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 304-13.
48. The Writing Group for PEPI trial. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial. *J Am Med Assoc* 1996; 275 (5): 370-75.
49. Beresford SAA, Weiss NS, Voigt LF. Risk of endometrial cancer in relation to use of estrogen combined with cyclic progestogen therapy in postmenopausal women. *Lancet* 1997; 349: 458-61.
50. Bortoletto CCR, Baracat EC, Goncalves WJ, Lima GR, Stavale JN. Transvaginal ultrasonography and the progestogen challenge test in postmenopausal endometrial evaluation. *Int J Gynecol Obstet* 58 (1997); 293-98.
51. Gull B, Carlsson SA, Karlsson B, Ylöstalo P, Milson I, Granberg S. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding: Is it always necessary to perform an endometrial biopsy? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 509-15.
52. Karlsson B, Granberg S, Wikland M, Ylöstalo P, Kiserud T, Marsal K. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding: a Nordic Multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1488-94.
53. Briley M, Lindsell D. The role of transvaginal ultrasound in the investigation of women with postmenopausal bleeding. *Clin Radiol* 1998; 53: 502-5.
54. Mateos F, Zarauz R, Seco C, Rayward JR, del Barrio P, Aguirre J. Assessment with transvaginal ultrasonography of endometrial thickness in women with postmenopausal bleeding. *Eur J Gynecol Oncol* 1997; 18: 504-7.
55. Pardo J, Kaplan B, Nitke S, Ovadia J, Segal J, Neri A. Postmenopausal intrauterine fluid collection: correlation between ultrasound and hysteroscopy. *Ultrasound Obstet Gynaecol* 1994; 4: 224-6.
56. Affinito P, Palamba S, Pellicano M, Sorrentino C, Di Carlo C, Morgera R, Arienzo MP, Nappi C. Ultrasonographic measurement of endometrial thickness during hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998 May; 11 (5): 343-6.
57. Hanggi W, Bersinger N, Altermalt HJ, Birkhauser MH. Comparison of transvaginal ultrasonography and endometrial biopsy in endometrial surveillance in postmenopausal hormone replacement therapy users. *Maturitas* 1997 Jun; 27 (2): 133-43.
58. Holbert TR. Transvaginal ultrasonographic measurement of endometrial thickness in postmenopausal women receiving estrogen replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1997 Jun; 176 (6): 1334-39.
59. Exacoustos C, Lello S, Caperale E, Minghetti MC, Angelozzi D, Arduini D, Romanini C. Monitoring of hormone replacement therapy in postmenopausal women by transvaginal sonography and color flow doppler: study in different phases of sequential therapy. *Fertil Steril* Mar 1999; 71 (3): 536-43.
60. Bourne T, Homberger L, Hahlin M, Granberg S. Ultrasound in gynecology: endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 1997 Feb; 56 (2): 115-27.
61. Gull B, Karlsson B, Milson I, Wikland M, Granberg S. Transvaginal sonography of the endometrium in a representative sample of postmenopausal women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7: 322-27.
62. Stovall TG, Photopoulos GJ, Poston WM, Ling FW, Sardles LG. Pipelle endometrial sampling in patients with known endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1991; 77:954-56.
63. Gynecology Audit Project in Scotland 2. Endometrial Sampling and dilatation and curettage. Feedback Report. Scottish Executive Committee of RCOG, Jun 1996.
64. Archer DF, et al. Endometrial morphology in asymptomatic postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 317-22.
65. Padwick ML, Pryse-Dawres J, Whitehead M. A simple method for determining the optimal dosage of progestin in postmenopausal women receiving estrogens. *N Engl J Med* 1986; 315:930-34.
66. Sturdee DW, Barlow DH, Ulrich LG, Wells M, Gydesen H, Campbell M, O'Brien K, Vessey M. Is the timing of withdrawal bleeding a guide to endometrial safety during sequential estrogen-progestogen replacement therapy? *Lancet* 1994; 343: 979-82.
67. Korhonen MO, Symons JP, Hyde BM, Rowan JP, Wilborne WH. Histologic classification and pathologic findings for endometrial biopsy specimens obtained from 2964 perimenopausal and postmenopausal women undergoing screening for continuous hormones as replacement therapy (CHART 2 study). *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 377.
68. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Lancet* 1994; 344: 1383-89.
69. Tribble DL, Holl LG, Wood PD, Krauss RM. Variations in oxidative susceptibility among six low-density lipoprotein subfractions of differing density and particle size. *Atherosclerosis* 1992; 93: 189-99.
70. Maher VMG, Brown BG. Lipoprotein (a) and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 1995; 6: 229-35.
71. Jacobs Jr DR, Mebane IL, Bangdiwala SI, Criqui MH, Tyrolas HA. High density lipoprotein cholesterol as a predictor of cardiovascular disease mortality in men and women: the follow up study of the Lipid Research Clinics prevalence study. *Am J Epidemiol* 1990; 131: 32.
72. Castelli WP. The triglyceride issue: a view from Framingham. *Am Heart J* 1986; 112: 432.
73. Whitcroft SI, Crook D, Marsh MS, Ellerington MC, Whitehead MI, Sturensen JC. Long term effects of oral and transdermal hormone replacement therapies on serum lipid and lipoprotein concentrations. *Obstet Gynecol* 1994; 84:222-26.
74. Sack MN, Rader DJ, Cannon RO. Oestrogen and inhibition of oxidation of low density lipoprotein in postmenopausal women. *Lancet* 1994; 343: 269-70.
75. Crook D, Cust MP, Gangar KF. Comparison of transdermal and oral estrogen/progestin hormone replacement therapy: effects on serum lipids and lipoproteins. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 950-55.
76. Wolfe BM, Huff MW. Effect of low dosage progestin-only administration up on plasma triglycerides and lipoprotein metabolism in postmenopausal women. *J Clin Invest* 1993; 92:456-61.
77. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
78. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. *JAMA* 1998; 280: 605-13.
79. Kuller LH. Women's Health Initiative. Hormone replacement therapy and risk of cardiovascular disease: Implications of the results of the WHI. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003 Jan 1; 23 (1): 11-6.

AGRESİF SEYREDEN BİR OVARYAN YASSI EPİTEL HÜCRELİ KARSİNOM VAKASI

An Aggressive Squamous Cell Carcinoma of the Ovary

Dr. F.Atalay, Dr. I.Pak, Dr. H.Dervişoğlu, Dr. A.Bacınoğlu

Abdurrahman Yurtarslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hast. Jinekoloji Kliniği

ÖZET

Overin primer yassı epitel hücreli karsinomu nadir görülür. Vakaların çoğu benign kistik teratomun malign dejenerasyonundan gelişir. İnsidansı tam olarak bilinmemekle birlikte tüm vakaların %2'sinden az olduğu söylenmektedir. Kötü prognozlu tümörlerdir. Literatürde nadir rastlanan maligniteler oldukları için tedavileri hakkında sağlanmış bir konsensus yoktur.

Nadir görülen bir malignite olması nedeniyle, hızla büyüyen, optimal cerrahi tedaviye rağmen hızla nüks eden, ince barsağa metastaz yapan cisplatin bazlı kemoterapiye direnç gösteren, matür kistik teratom zemininde gelişmiş ovaryan yassı epitel hücreli karsinom vakasını sunarak, bu konudaki güncel literatürü gözden geçirdik.

Anahtar Kelimeler: Overin yassı epitel hücreli karsinomu, kemoterapi, sitoreduktif cerrahi

ABSTRACT

Primary squamous cell carcinoma of the ovary is rare. The majority of cases develop as a malignant degeneration in benign cystic teratoma. Although the incidence of primary squamous cell carcinoma of the ovary is unknown, its less than 2% of all cases. The prognosis is poor. Because of the rarity of such malignancies in the literature, there is no established model of therapy.

We report a case of rapidly growing squamous cell carcinoma of the ovary that quickly metastasized to bowel, sigmoid colon after maximum cytoreductive surgery and review the literature about primary squamous cell carcinoma of the ovary.

Key Words: Squamous cell carcinoma of the ovary, cytoreductive surgery, chemotherapy

Vaka Takdimi

Elli yedi yaşında, 9 yıldır menopozda olan hastaya akut batın tanısıyla Mart 2002'de başka bir merkezde sol salpingoofektomi yapılmış, patolojisi immatür teratom olarak rapor edilince hasta hastanemize refere edilmiş. Postoperatif 10. günde kliniğimize başvuran hastaya, fertilitatesini tamamladığı ve daha önceki operasyonda evrelendirme yapılmadığı için laparotomi yapılması planlanarak preoperatif tetkikleri istendi. Patoloji preparatları hastanemiz patoloji laboratuvarında konsülte edildi ve matür kistik teratom zemininde gelişmiş yassı epitel hücreli karsinom olarak rapor edildi. 26.03.2002 tarihinde hasta operasyona alındı. TAH + BSO + sağ USO + omentektomi + sitoreduksiyon yapılan hastada rezidü kitle kalmadı. Omentum ve sigmoid kolon üzerinden alınan kitlelerde yassı epitel hücreli karsinom metastazı tespit edildi. Hasta evre IIIc over ca kabul edilerek paclitaxel+cisplatin kemoterapisine başlandı. Hasta 4.kür kemoterapisini alırken yapılan abdominopelvik USG'de sol böbrekte hidronefroz, sol adneksiyal alanda düzensiz, lobule konturlu, solid alanlar içeren 110x55 mm boyutlarında hipoekojen kitle, komşuluğunda 23 mm solid nodüler lezyon (LAP? Met?) ve sağ adneksiyal alanda içinde dejenerasyon alanları bulunan 29x33 mm hipoekojen solid nodüler yapı tespit edilince hasta tümör konseyine sunuldu ve laparotomi kararı alındı. Hastaya 15.8.2002'de tekrar laparotomi yapıldı. Peroperatuar yapılan genel cerrahi konsültasyonunda kitle nonrezektabl olarak kabul edildi, ince barsak üzerindeki kitleden biyopsi alındı. Patoloji yassı epitel hücreli karsinom metastazı olarak geldi. Tekrar medikal onkoloji konsültasyonu yapıldı. CAP önerildi. Birinci kemoterapisini alan hastada 09.09.2002'de yüksek debili ince barsak fistülü tespit edildi ve tedavisine başlandı. Hasta fistül için tedavisine devam edilirken postoperatif 6. ayında eksitus oldu.

Tartışma

Overin primer yassı epitel hücreli karsinomu nadir görülen vakalardır. Vakaların büyük çoğunluğu matür kistik teratomun malign transformasyonundan gelişir, tüm vakaların %2'sinden azını oluşturur. En sık 40-60 yaş arası görülür ve vakaların çoğu postmenopozaldır(1,2). Matür kistik teratomlar vakaların %10-17'sinde bilateral görülür ancak bilateral dermoid kistlerde malign değişiklik sık rastlanılan bir olay değildir(3).

Matür kistik teratom her üç germ yaprağından iyi diferansiye olmuş dokulardan oluştuğu için değişik tip maligniteler gelişebilir(4). % 80 ile en sık gelişen malignite yassı epitel hücreli karsinomdur. Epidermal orjin suçlanmasına rağmen teratomlardan yassı epitel hücreli karsinom gelişmesinin nedeni çok açık değildir(3).

Matür kistik teratom zemininde gelişmiş olan yassı epitel hücreli karsinom çok agresif seyredir. Nadir istisnalar dışında evre I'den ileri evrelerdeki hastalarda survi çok uzun değildir. İleri evrelerde prognoz çok kötüdür(3,5).

Evre I hastalık için önerilen tedavi unilateral salpingoofektomidir. Adjuvan tedavi önerilmez. Operasyon esnasında eğer metastaz varsa malign transformasyonun tanısını koymak kolaydır, fakat rüptüre olmamış bir kistte tanı koymak oldukça zordur. Burdan yola çıkarak tanının preoperatif konulması önem arz etmektedir. Suzuki ve arkadaşları malign transformasyon saptanan 16 hastanın preoperatuar squamous cell ca antijeninin evre ve tümör volumüyle anlamlı bir bağlılık gösterdiğini rapor etmişlerdir(6).

Overin primer yassı hücreli kanserinin postoperatif tedavisi hakkında deneyimler sınırlıdır. Yassı epitel hücreli kanser radyosensitif olarak bilindiğinden, bazı otörler hastalarını postoperatif yalnız radyoterapi veya radyoterapi + kemoterapi kombinasyonu ile tedavi etmişlerdir. Ancak bu hastalarda da radyoterapinin surviyi iyileştirdiği gösterilmemiştir(7).

Nadir görülmesi nedeniyle, matür kistik teratom zemininde gelişen over kanseri için adjuan kemoterapi belirli bir sistematik içinde yeterli hastada denenmemiştir. Cisplatinin etkili olabileceğini gösterir az sayıda rapor mevcuttur(8). Epitelyal over kanserinde 5 yıllık survi üzerine olumlu etkileri olan cisplatinin bu kanser için de etkili olması beklenebilir ayrıca cisplatinin son yıllarda ileri evre serviks kanserlerinin tedavisinde de kullanılıyor olması bu kanser için de tercih edilme nedenlerinden bir tanesidir (9).Bununla birlikte, Kikkawe'nin çalışmasında cisplatin veya cisplatin bazlı kemoterapi ile tedavi edilen 13 evre III hastadan 12'si 20 ay içinde exitus olmuştur(4). Burdan yola çıkarak cisplatinin, bu kanser tipi üzerine epitelyal over kanseri kadar etkili olmadığını söylemek mümkündür. Bizim vakamızda da optimal sitoredüksiyonun ardından hastaya cisplatin + paclitaxel kemoterapisi başlanmış ancak 4 ay içinde kemoterapi devam ederken hastada nüks gelişmiştir.

Yapılan çalışmalarda değişik prognostik faktörlerin primer yassı epitel hücreli kanser olan hastalarda surviye etkili oldukları gösterilmiştir. Survî ve hastalıksız sağkalım üzerine anlamlı etkileri olan prognostik faktörler olarak; evre, grade, sitoredüksiyon sonrası rezidü tümör ve tümör infiltrasyonu rapor edilmiştir(5,10).

Bizim hastaya yaptığımız ilk laparotomide batin içi yaygın hastalık mevcuttu, bunu kötü bir prognostik faktör olarak kabul etmek mümkündür, ancak hasta bize başvurmadan önce başka bir merkezde opere edildiği için ilk opere edildiğinde kistte rüptür olup olmadığını söylemek mümkün değildir.

Peterson'un literatürü gözden geçirdiği yazısına göre, gözle görülür metastazı olan veya kistin rüptüre olduğu 177 vakadan yalnız üçü 5 yıl veya daha fazla yaşamıştır. Bu üç hastadan 1'isi adjuan radyoterapi ile tedavi edilmiştir (11). Bu bulgulara dayanarak prognozün tümörün yaygınlığıyla ilişkili olduğu ve belki de radyoterapinin tedavide etkili olabileceği söylenebilir. Bununla birlikte, raporlarda postoperatif radyoterapi ile tedavi edilen 4 hastanın 24 ay içinde öldüğünün görülmesi de bu tedavi modalitesinin etkinliğini tartışılır kılmaktadır(4,8,11,).

Bazı yazarlar (4,7) servikal displazi veya insitu karsinom ile overin primer yassı epitel hücreli karsinomu arasında birliktelik olabileceğini söylemektedir. Bizim vakamızda böyle bir birliktelik gözlemedik.

Optimal sitoredüksiyonun survi oranlarını artırdığı dökümente edilmiştir. Tavsiye edilen tedavi; agresif bir sitoredüktif cerrahiden sonra radyoterapi ile kombine veya yalnız cisplatin bazlı kombine kemoterapiler olmalıdır. Ekstraovaryan hastalık lokal veya pelviste sınırlı ise radyoterapinin etkili olduğunu ifade eden yazarlar mevcuttur(5,12).



Over stramasında invaziv yassı epitel alanları ve kıl kesitleri 20x

Yorum

Matür kistik teratom zemininde gelişen overin yassı epitel hücreli karsinomu agresif seyreden, kötü prognozlu bir over tümörüdür. Preoperatif tanı konulmasının güç olması tedavi ve survi açısından kötü bir faktördür. Tüm over tümörlerinde olduğu gibi tedavinin esası agresif sitoredüktif cerrahidir. Nadir görülen vakalar olması nedeniyle adjuan tedaviler için henüz bir konsensus sağlanmış değildir. Fakat tüm epitelyal over kanserlerinde 5 yıllık survi üzerine oldukça etkili olan ve aynı zamanda son yıllarda ileri evre serviks kanserinde de kullanılması nedeniyle cisplatin ve cisplatin bazlı kemoterapiler tercih edilmektedir. Fakat ne yazık ki epitelyal over kanserlerindeki gibi etkili olmadığı gözlenmektedir. Diğer bir seçenek radyoterapidir ancak onun da etkinliği tartışmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- Stamp GWH, McConnell EM. Malignancy arising in cystic ovarian teratomas. A report of 24 cases. Br J Obstet Gynecol 1983, 90:671-675
- 2- Miyazaki K, Tokunaga T, Katabuchi H et al. Clinical usefulness of serum squamous cell carcinoma antigen for early detection of squamous cell carcinoma arising in mature cystic teratoma of the ovary. Obstet Gynecol 1991, 78:562-566
- 3- Ribeiro G, Hughesdon P, Wiltshow E. Squamous carcinoma arising in dermoid cysts and associated with hypercalcemia: a clinicopathologic study of six cases. Gynecol Oncol 1988, 29:222-230
- 4- Kikkawa F, Ishikawa H, Tamakoshi K et al. Squamous cell carcinoma arising from mature cystic teratoma of the ovary: A Clinicopathologic analysis. Obstet Gynecol 1997, 89(6):1017-1022
- 5- Tseng CJ, Chou HH, Huang KG et al. Squamous cell carcinoma arising in mature cystic teratoma of the ovary. Gynecol Oncol 1996, 63:364-370
- 6- Suzuki M, Kobayashi H, Sekiguchi I et al. Clinical evaluation of squamous cell carcinoma antigen in squamous cell carcinoma arising in mature cystic teratoma of the ovary. Oncology 1995, 52:287-290
- 7- Eltabbakh GH, Hempling RE, Recio FO et al. Obstet Gynecol 1998, 91(5):844-846
- 8- Singh P, Yordan EI, Wilbanks GD et al. Malignancy associated with benign cystic teratomas (dermoid cysts) of the ovary. Singapore Med J 1988, 29:30-34
- 9- Kuehnle H, Meerpohl HG, Eiermann W et al. Neoadjuvant therapy for cervical cancer. Semin Oncol 1992, 1:94-98
- 10- Pins MR, Young RH, Daly WJ et al. Primary squamous cell carcinoma of the ovary. Report of 37 cases. Am J Surg Pathol 1996, 20: 823-833
- 11- Peterson WF. Malignant degradation of benign cystic teratomas of the ovary. A collective review of the literature. Obstet Gynecol 1957, 12:793-830
- 12- Advanced stage squamous cell carcinoma arising from mature cystic teratoma of the ovary. Acta Obstet Gynecol Scand