KADIN DOĞUM DERGİSİ - TERMİNAL 2002

kadın doğum dergisi

THE TURKISH JOURNAL OF OBSTETRICS and GYNECOLOGY

CİLT : **I** SAYI : **4** YIL: **2003**
VOLUME:I NUMBER:4 YEAR:2003

EDİTÖR

Doç.Dr.Ferit SARAÇOĞLU
editor@kadindogumdergisi.com

EDİTÖRLER KURULU

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

ISSN: 1304-1002

PERİNATOLOJİ VE ENDOKRİNOLOJİ DERNEĞİNİN YAYIN ORGANIDIR

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

Yayın Peryodu : Yılda 4 sayı olarak yayınlanır.
Bir yıllık abone ücreti 2002 yılı için 50.000.000 TL (35 US $) dır.
Bir sayı 16.500.000 TL dir (10 US $).
Abonman Şartları : Abone olmak için abone ücreti
Garanti Bankası Kızılay Şubesi ,TL. Hesap No: 6688495 - 682043
USD Hesap No: 9095704 - 682043
hesabına yatırıp havale makbuzu yada fotokopisini fakslayınız
yada posta ile gönderiniz.

Baskı : Karaca Matbaası , Ankara Tel: 431 89 56 - 230 19 97

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

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

İÇİNDEKİLER

Kadın Sağlığına Alternatif Yaklaşımlar..... 244
Dr. Ayla Kabalak, Dr. Aykut Urfalıoğlu
Preeklamptik ve Sağlıklı Gebelerde Serum ve İdrar Nitrik Oksit Düzeylerinin Karşılaştırılması.....251
Dr. Başak Baksu, Dr. İnci Davas, Dr. Alparslan Baksu, Dr. Tevfik Yoldemir, Dr. Ahmet Varolan, Dr. Atıf Akyol ve Ark.
Preeklampsi Olgularında Rasgele İdrarda Protein/Kreatinin Oranı ile Günlük Protein Atılımı Arasındaki İlişki 255
Dr. Ragıp Atakan Al, Dr. İsmail Dölen, Dr. Özlem Karaçayır, Dr. Serdar Yalvaç, Dr. Serpil Altun, Dr. Orhan Gelişen
Doğum Eyleminin İndüksiyonu Amacıyla Oral ve Vajinal Misoprostolün Randomize Bir Çalışmada Karşılaştırılması..... 258
Dr. Ragıp Atakan Al, Dr. İsmail Dölen, Dr. Serdar Yalvaç, Dr. Murat Ülger, Dr. Okyar Erol, Dr. Orhan Gelişen
Yüksek Riskli Gebe Populasyonunda Fetal Kardiyak Hiperekojen Odağın Klinik Önemi.....262
Dr. Yalçın Kimya, Dr. Mümin Karahasan
Preterm Eylemde Magnezyum Sülfat Tokolozi: Fetal Kalp Hızı Paterni Üzerine Etkisi.....266
Dr. Çiğdem Soğuk, Dr. Ömer Lütfi Tapısız, Dr. Gamze Çağlar, Dr. Tamer Mungan, Dr. Nuri Danışman
Akrania-Ekzensefali-Anensefali Sekuensinin, 3 Boyutlu Ultrasonografi ile Gösterilmesi ve İkiz Gebeliklerde Yaklaşım.....270
Dr. Ulun Uluğ, Dr. Esra Aksoy Jozwıak, Dr. Ali Mesut, Dr. Mustafa Bahçeci
Gestasyonel Diyabetes Mellitus, Hipertiroidi ve Erken Doğum Tehdidi Olan Bir Gebede Tekrarlayan Emboli Ataklarının Önlenmesi: Olgu Sunumu.....274
Dr. Alparslan Baksu, Dr. Mehtap Taşkın, Dr. Nimet Göker
Gebelik ve Meme Kanseri: Olgu Sunumu.....277
Dr. Cem Dane, Dr. Banu Dane, Dr. Murat Erginbaş, Dr. Murat Semiz, Dr. Emine Kalli, Dr. Ahmet Çetin
Polikistik Over Sendromunda İnsülin Resistansı.....280
Dr. R. Sinan Karadeniz, Dr. M. Metin Altay, Dr. Eylem Ünlübilgin, Dr. Bülent Kahraman, Dr. Berna Dilbaz, Dr. İsmail Dölen, Dr. Ali Haberal
Polikistik Over Sendromlu Kadınlarda Metformin ile Kombine Siproteron Asetat + Etinil Östradiol Tedavilerinin Etkilerinin Karşılaştırılması.....286
Dr. Veysel Fenkci, Dr. Semin Fenkci, Dr. Mehmet Yılmazer
Endoservikal Örneklerde Chlamydia Trachomatis Prevalansı..... 290
Dr. Tevfik Yoldemir, Dr. Başak Baksu, Dr. İnci Davas, Dr. Ali Yazgan, Dr. Ahmet Varolan, Dr. Atıf Akyol
Yurtta Kalan Üniversiteli Kız Öğrencilerin Vajinal Candida'dan Korunma Konusundaki Bilgi ve Uygulama Düzeyleri..... 293
Hem. Filiz İlgü, Hem. Hatice Karahançer, Dr. Mine Bekar
Eş Zamanlı Over ve Endometrium Tümörlerinin Klinik ve Histopatolojik Özellikleri.....296
Dr. Gözde Kır, Dr. Ateş Karateke, Dr. Fügen Aker
Rudimenter Hornda Gelişen Hematometra ve Tek Taraflı Renal Agenezi..... 300
Dr. Didem Bayar, Dr. Dilek Uygur, Dr. Banu Yüksel, Dr. Melike Doğanay, Dr. Tuncay Küçüközkan
Amniyotik Sıvı Miktarının Sonografik Değerlendirilmesi ve Klinik Önemi..... 302
Dr. Ilgın Türkçüoğlu, Dr. Feride Söylemez
Preeklamptik Gebelerde Kardiyak Troponin I..... 307
Dr. Gönül Erden, Dr. Cemal Atalay, Dr. Turan Turhan, Dr. Gülbin Yıldıran, Dr. Yüksel Koca, Dr. Murat Kalemli, Dr. Ferit Saraçoğlu

HAKEM HEYETİ LİSTESİ

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

YAZARLARIN DİKKATİNE

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

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

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

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

4- Bütün yazılarda aşağıdaki sıra gözetilmelidir.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Özet Örneği

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

Örnek

Özet:
Amaç: Gebelikte asemptomatik bakteriüri ve postpartum endometrit arasındaki ilişkiyi araştırmak.
Materyal ve Metod: Rastgele seçilmiş 132 gebeden doğum öncesi , orta idrarı kültür yapmak amacıyla alındı. Son bir ayda antibiyotik kullanan , infeksiyon bulguları olan ve operatif doğum uygulanan olgular çalışmaya alınmadı. 1 ml idrarda 10^5 bakteri varlığı bakteriüri olarak değerlendirildi. Tüm olgularda doğumdan 48 saat sonra endometrial sürüntüden kültür yapıldı. 38 ^{0}C üzeri ateş , uterin hassasiyet , kötü kokulu loşi ve pozitif kültür endometrit olarak değerlendirildi.
Bulgular : Asemptomatik bakteriüri saptanan 14 olgunun 9 tanesinde endometrit saptandı.
Sonuçlar : Vajinal doğum yapan olgularda intrapartum bakteriüri postpartum endometrit ile anlamlı şekilde ilişkiliydi ($p<0.001$).
Anahtar Kelimeler: Asemptomatik bakteriüri, postpartum endometrit.

Abstract :

Objective : The association between asymptomatic bacteriuria and postpartum endometritis in pregnant women was assesed.
Materials and Methods: Midstream urine was taken for bacterial culture from randomly selected 132 pregnant women in labor. Excluding criteria were antibiotic usage in the last month, 5existence of a clinical infectious disease ,and operative delivery. Existence of 10^5 bacteria in one mililiter urine was accepted as bacteriuria. Also endometrial swab for bacterial culture was taken from these cases ,48 hours after delivery. The diagnosis of endometritis was based on a temperature greater than 38 ^{0}C , uterine tenderness, malodor in lochia and positive culture.
Results: Postpartum endometritis developed in 9 of the 14 women who diagnosed asymptomatic bacteriuria .
Conclusions: Intrapartum bacteriuria was significantly associated with postpartum endometritis in women delivering vaginally ($p<0.001$).
Key Words : Asymptomatic bacteriuria , Postpartum endometritis.

YAZIŞMA ADRESİ

KADIN DOĞUM DERGİSİ
Mithatpaşa Caddesi No 49/8 , Yenişehir Ankara 06420
Tel : (312) 435 4594 , Fax: (312) 435 0357
e-mail: editor @kadindogumdergisi.com

Lütfen yazılarınızla birlikte aşağıdaki formu da doldurup yollayınız.

KADIN DOĞUM DERGİSİ

Tarih :

Kayıt No :

Makale Başlığı :

Sayın Editör

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

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

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

.....
İmza

Yazışma Yazarı :

Adresi :

Tel:
Faks:
e-mail:

EDİTÖRÜN KÖŞESİ

Özellikle son 20 yılda, batı toplumlarında çalışma yerinin güvenliği ve çalışanların ruhsal ve fiziksel sağlığı yönünden önemli değişiklikler olmuştur. Hatta bu konuda İş Güvenliği ve Sağlığı (Occupational Health and Safety) uzmanlık dalı oluşmuştur. Tıp fakültesi mezunlarına 4 yıllık bir asistanlığı takiben bu uzmanlık verilmektedir. Ülkemizde ise henüz uzmanlığın ötesinde yeterince bilinmemektedir.

Hekimlerin çalışma koşullarının etkisiyle, uygunsuz fiziki koşullar nedeniyle çeşitli muskuloskeletal sorunların, bulaşıcı hastalıklar nedeniyle kronik enfeksiyonlara yakalanmanın (hepatit vb) , radyoloji departmanlarındaki çalışmayla sürekli x ışınlarıyla karşı karşıya kalmanın, kemoterapötiklerle karşılaşmanın vb etkileriyle kısa yada uzun vadede sağlık sorunları ortaya çıkmaktadır. Hastane koşullarının özellikle reprodüktif fonksiyonlar üzerine olumsuz etkileri de bilinmektedir. Ancak en önemli sorun doktorların çalışmaları sırasında karşılaştıkları stress dir. Bazı diğer faktörlerin ve kişisel psikososyal yapınında etkisiyle bu stress dahada artmakta yada azalmaktadır.

Sağlık personelinde stresse neden olan başlıca faktörler ;

1- İşle ilgili
- Tekrarlayan monoton iş yükü
- İşle ilgili aşırı istemler
- Kısıtlı zamanda yapacak çok iş olmasının baskısı
- Yapacak iş olmaması
- İş koşullarını yeterince kontrol edememe
- Aşırı sorumluluk
- Hatalı uygulamalar (malpraktis) sorunları

2- Organizasyondaki bozukluklar
- Karar verme aşamasına katılamama
- Bürokrasi ve Otoriter liderlik
- Yönetim bozuklukları

3- İşteki Rol
- Rolün belirsizlikleri veya rol çatışmaları

4- Kariyer sorunları
- İlerleyememe

5- Uygunsuz çalışma saatleri
- Sık gelen nöbetler ve nöbet sonrası çalışmas

6- Kötü kişisel ilişkiler

7- İş alternatiflerinin azlığı

8- Fiziksel (x ışını vs) ve kimyasal zararlılarla (kemoterapi vs) çalışma

9-İşle ilgili evde eş yada çocuklarla yaşanan çatışmalar

10-Maaşların azlığı
- Muayenehane açma zorunluluğu
- Yatırım zorunluluğu
- Geç saatlere kadar çalışma
- Mesai saatleri dışında ameliyatlar , doğumlar
- Hasta bulmada yaşanan zorluklar (yüksek rekabet)
- Vergi sorunları
- Geçim sorunları
- Mesleki gelişimde zorluklar (kitap alamama, kongrelere katılamama vb)

İşteki bu yoğun strese karşı verilen psikolojik cevaplar;

1- Kognitif Fonksiyonlarda
- Algılama zorlukları
- Konsantrasyon zorlukları
- Hafıza bozuklukları
- Karar vermede tereddütler
- Düşünce kapsamında değişiklikler
- Yaratıcılığın azalması

2- Emosyonel reaksiyonlar
- Tükenmişlik hissi, suçluluk, baskı, anksiyete, gerginlik , irritasyon, endişe, mutsuzluk, kötümserlik , geleceğe yönelik umutsuzluk
- apati

3- Öz Güven
- Kendine güvenin azalması, geleceğe yönelik planlarla başarabilme duygusu arasında açılma

4- Biyokimyasal değişimler
- Nöroendokrinolojik fonksiyonlar
- İmmün mekanizmalar
- Kanda yağlar ve karbonhidratlar
- Esansiyel amino asitlerin ve yağların atılım

5- Aktivite değişikliği
- Beyin elektriksel aktivitesi
- kaslar
- cilt : elektrodermal fonksiyonlar
- Gastrointestinal sistem
- Kardiyovasküler sistem
- Üreme sistemi
- Cinsel fonksiyonlar
- Göz bebekleri

Verilen davranış değişikliği cevapları;

1- Genel
- Aşırı sigara , kahve , çay , alkol ve ilaç kullanımı
- Yeme alışkanlıklarında değişiklik
- Uyku bozuklukları
- Fiziksel eksersizlerin ihmal edilmesi
- Sosyal olaylara ve aktivitelere katılım azlığı
- Kendini hasta hissetme
- Sağlık kontrollerini ihmal etme yada hastalık hastası olma
- Genel yaşam tarzında değişiklikler
- Sürekli dışarı çıkma yada eve kapanma istemi
- Arkadaşlık bağlarının yada seksuel ilişkilerinin azalması
- intihar

2- İşte

- İşe gitmeme , geç kalma yada görevlerin sürekli ertelenmesi
- Kalite ve kantite açısından iş performansının düşmesi
- Kişisel çekişmelerin artması
- Risk alıcı davranışların artması

İşteki strese bağlı ortaya çıkan semptom ve bulgular;

1- Fiziksel fonksiyon bozuklukları;
- Kas gerginlikleri,ve ağrıları (başağrısı, bel ağrısı vs)
- Vertigo ve kulaçk çınlaması
- Gastrointestinal sistem semptomları
- Kardiyovasküler semptomlar (çarpıntı, göğüs ağrısı vs)
- Solunum sistemi semptomları (nefes darlığı, hava açlığı vs)

2- Ruhsal durumla ilgili bozulmalar ;
- Depresyona veya diğer reaktif nevrozlara eğilimin artması
- Mental ve somatik hastalıklar

Tüm bu sorunlara karşı koyabilmek için kişisel tedbirlerin tek başına yeterli olabilmesi mümkün değildir. Ancak yinede kişisel duyarlılığı azaltabilmek ve strese karşı koyabilmek için aşağıdakilerin yapılması gerekmektedir;

1-Psikolojik
- Yaratıcılığı artıran hobiler edinmek
- problem çözme yeteneğini, artıran aktivitele yapmak
- ego gücünü artırmak
- fleksibil olmak
- sosyal yeteneklerin artırılması
- öz güvenin yükseltilmesi
- içe dönüklükten dışa dönüklüğe geçme
- geleceğe yönelik olarak kötümser değil iyimser olmak
- ego savunmalarını artırmak
- dış kontrol yerine iç kontrolü geliştirmek

2- Kişiler arası ilişkilerde
- Yakın arkadaşlık ilişkileri kurmak
- Grup yada sosyal desteği artırmak

3- Biyolojik olarak
- Fiziksel ekzersizleri artırmak
- Düzenli seks hayatı

4- Behaviour
- Yeme, uyku vb alışkanlıklarını düzene sokmak
- Kendisi için vakit ayırmak

Esas değişiklerinse kurumsal bazda yapılması gerekmektedir. Kurum amirlerinin (başhekim, klinik şefi, bölüm başkanı vb) meslektaşlarına yardımcı olabilmek için bir ekip kurarak

a- İş yerindeki stresin kaynakları nelerdir?
b- İş yerindeki stres ne gibi sağlık problemlerine yol açıyor ve işi nasıl etkiliyor ?
c- Kişisel faktörler (kişilik yapısı, iş tatmini, sağlık durumu, arkasındaki sosyal destek vb) iş yerindeki stres ve sağlığı nasıl etkiliyor?
d- İş yerinde stresi azaltıcı ne gibi tedbirler alınabilir?

sorularının cevabını aramalıdır. Şurası açıktır ki mutlu insan daha verimli olan insandır. Amacımız sadece işin yapılması değil aynı zamanda çalışanların mutluluğu da olmalıdır. Sağlık personelinin maddi ve manevi yönden son derecede hırpalandığı bir dönemde en azından meslektaşlarımızdan bunu esirgememeliyiz. Artık hepimizin sadece sağlık hizmetinin verilmesini düşünmekten vazgeçip mesleğimiz ve meslektaşlarımızla ilgili sosyal ve psikolojik konuları da değerlendirmemiz gerekmektedir. Konuyla ilgili olarak meslek odalarının da dikkatinin çekilmesi ve Türk Tabipler Birliği Merkez Konseyi bünyesinde böyle bir birimin kurularak gerekli araştırmaları yapması uygun olacaktır.

Doç.Dr.Ferit Saraçoğlu
Editor@kadindogumdergisi.com

Kadın Doğum Dergisi
2003;1(4) : 244-250

KADIN SAĞLIĞINA ALTERNATİF YAKLAŞIMLAR

Alternative Approachs to the Women's Health

Dr. Ayla Kabalak, Dr. Aykut Urfalıoğlu
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ÖZET

Son yıllarda, sağlık problemleri yaşayan kadınların, kültürlerine ve ilgilerine göre bir takım alternatif tedavi yöntemlerine yöneldiği görülmektedir. Özellikle hormon replasman tedavisine karşı duyulan korku, bu yöntemlere olan ilginin artmasında önemli rol oynamıştır. Alternatif yöntemlerin bazılarının yararları ve tıbbi tedaviyi destekler nitelikleri bilinmektedir. Ancak doz, yan etki ve ilaç etkileşimleri konusunda yeterli bilimsel yayın yoktur ve artan bilinçsiz kullanım nedeniyle çeşitli komplikasyonlar, ilaç etkileşimleri görülmeye başlanmıştır. Bu nedenle, mutlaka doktor-hasta işbirliği yapılmalı, kontrolsüz kullanım engellenmelidir. Bu da alternatif yöntemleri reddetmemekle, bilgi ve deneyimlerimizi artırmakla ve klinik çalışmalarla desteklenen bir tedavi protokolü oluşturmakla olacaktır. Böylece hastalarımızın bizlere olan güveni ve onlara sunabileceğimiz tedavi seçeneklerimiz artacaktır.

Anahtar kelimeler: Alternatif tedavi, premenstrüel sendrom, dismenore, gebelik, laktasyon, menapoz

ABSTRACT

In the past few years an interest has arisen in alternative therapy treatments to treat women's health problems. Due to fear of hormonal replacement therapy a very important interest has been noticed. It is known that some alternative therapies give support to medical therapies. Due to lack of scientific publication of the dosage, side effects and effect on medication, complications have been noticed. For this reason a patient and doctor co-operation must be formed to prevent uncontrolled usage. In this way alternative therapies will not be rejected but clinical therapy protocols will be put into effect. In this manner patients trust will be enforced and different methods can be presented.

Key words: Alternative therapy, premenstrual syndrome, dysmenorrhea, pregnancy, lactation, menopause.

GİRİŞ

Menarşla başlamak üzere gebelik, laktasyon ve menapoz dönemlerinde farklı sorunlar yaşayan kadınların, kültürlerine ve ilgilerine göre bir takım alternatif yöntemlere yöneldiği görülmektedir. Bu yönelişin en önemli nedenleri, tıbbi tedaviye olan güvenin azlığı, tıbbi tedavinin pahalı oluşu ve ayrıca kanser olma endişesidir (1). Özellikle hormon replasman tedavisine (HRT) duyulan korku, alternatif ilaçlara olan ilgiyi artırmıştır (2,3). Amerika'da her beş yetişkinden biri bitkisel ilaç, homeopatik, vitamin ve mineral kullanmakta ve bunlardan 15 milyonu özellikle tıbbi tedavi ile birlikte kullanımdan doğan yan etki ve risklere maruz kalmaktadır. Bu nedenle Amerika'da yan etkisiz olarak lanse edilen ve büyük bir pazara sahip olan bu ürünlerin kullanımına ve satışına FDA aracılığı ile kısıtlama getirilmeye çalışılmaktadır (4). Ancak toksik etkileri iyi bilinen ephedrine, aconitum, yohimbine, pennyroyal oil, germander, mistletoe, chapparal, pyrrolizidine satışında bile henüz tam bir kontrol sağlanamamıştır (5). İngiltere'de Guy's ve St. Thomas Hastaneleri Medikal Toksikoloji Ünitesi, 1991-1996 yılları arasındaki zehirlenme olgularının çoğunun geleneksel tedaviler, bitkisel ilaçlar ve beslenme destekleri ile olduğunu rapor etmişlerdir. İngiltere İlaç Kontrol Bürosu bu rapora dayanarak bu ilaçların satışının tek bir merkezden olması gerektiğini bildirmiştir (6). Türkiye'de ise 1999'da Resmi Gazete'de "Tıbbi Farmasötik Ruhsatlandırma Yönetmeliği'nde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik" yayınlanmış, ancak henüz işlerlik kazanmamıştır (7). 1999 yılı içinde Amerika'da, sadece menapozal kadınlarda alternatif tedaviler için 600 milyon dolardan fazla harcama yapıldığı, genel olarak da 8 milyar dolarlık bir pazarın söz konusu olduğu görülmektedir (3). Böylesi büyük bir sektöre karşı direnmek, ancak bu tür tedavilerin etkinliğini ve yan etkilerini, bilimsel çalışmalarla göstermekle olacak ve elde edilen veriler getirilecek yasal denetimlere de dayanak teşkil edecektir.

Premenstrüel Sendrom (PMS)

Bu sendromda en sık tercih edilen alternatif yöntemler bitkiler, homeopatikler, akupunktur ve meditasyonla tedavidir.

Bitkisel tedavi

İnsanlık tarihi kadar eski ve günümüze kadar aktarılmış, özellikle Çin, Hint, Avusturalya, Afrika, Mısır, Roma ve Anadolu kültürlerinde önemli yer tutan bir tedavi biçimidir. Mısır papirüslerinde, özellikle kadınlarda bitkisel iyileştirme yöntemlerinin uygulayıcısı olarak tanrıça İsis gösterilmektedir. Geleneksel tedavi yöntemlerinin bilimsel kullanımına ve bu yöntemler üzerinde bilimsel çalışmalara ise bu yüzyıl içinde başlanmıştır (8).

Evening primrose oil (EPO):

Premenstrüel sendromda (PMS) en çok önerilen, evening primrose (*Oenothera biennis L*) bitkisinin tohumlarından elde edilen yağdır. Tohumlar % 65 oranında linoleik asit, % 8-10 oranında gamma-linoleik asit içermektedir. Bu yağ asitleri, bir antiinflamatuar prostoglandin olan PGE_1'in prekürsörüdürler (9). PMS'lu kadınlarda anormal yağ asidi profili olduğu (esansiyel yağ asitleri yüksek, araşidonik ve linoleik asit metabolitleri düşük) ve EPO ile bu yağ asitlerinin normale döndürülebildiği bildirilmiştir. Aynı zamanda gamma-linoleik asit seviyeleri de düşük bulunmuş, bu durum linoleik asitin gamma-linoleik asite dönüşümündeki defekte bağlanmıştır (10).

EPO'nun genel PMS semptomlara yararı tam olarak gösterilemese de, mastalji üzerine etkili olduğu bulunmuştur (9). Bir çalışmada, mastaljili 291 kadında, progestin, bromokriptin, danazol, EPO ve plasebonun etkileri karşılaştırılmış, 3 g EPO uygulanan kadınların % 45'inde mastalji klinik olarak düzelmiş, bunların % 21'inde tekrarlamış, yan etki olarak % 2 oranında hafif bulantı olmuştur. Danazol'de % 70 başarı sağlanmış fakat yan etki oranı % 22 olarak bulunmuştur. EPO ve bromokriptin etkileri benzer bulunmuş, yan etki oranı bromokriptin de % 33 olmuştur. Yan etkinin azlığı nedeniyle mastaljide tercih edilebileceği sonucuna ulaşılmıştır (11). Mastaljili hastalarda önerilen günlük doz 2-4 g EPO'dur. EPO, aynı zamanda PMS ile bağlantılı diğer semptomlar (örneğin irritabl kolon sendromu) için de kullanılmaktadır (8). Ancak henüz uzun süreli kullanıma ait yeterli bilimsel veri bulunmamaktadır.

Chaste treeberry (Vitex agnus-castus):

Hippocrates ve Discorides tarafından kadınların üreme fonksiyonlarını artırmada kullanılmıştır. Aktivitesi tam olarak bilinmeyen vitex'in modern analiz yöntemleri ile flavonoidler, esansiyel yağ asitleri ve progesteron, testesteron, androstenedion gibi birkaç hormon içerdiği tesbit edilmiştir (8,12). Ayrıca ön hipofizde dopaminerjik reseptörlere bağlanarak TRH ve prolaktin salınımını azalttığı gösterilmiştir (13). Prolaktinde azalmayla beraber menstrüel siklusta progesteronun artışı, PMS'ları azaltmaktadır (14). PMS'lu 175 kadında vitex ve pridoksin etkisi karşılaştırılmış ve ikisinde de yaklaşık % 77,1 oranında semptomatik düzelme elde edilmiştir. Vitex' de yan etki olarak yalnızca hafif bulantı ve döküntü rapor edilmiştir (15). Ancak vitex'in overlerde hiperstimülasyon yapabileceği ve bunun hayati tehlike yaratabileceği unutulmamalıdır (16). Vitex, prolaktin inbisyonu ile oral kontraseptiflerin etkinliğini azaltabileceğinden birlikte kullanımları önerilmemektedir (14). Spesifik olarak, progesteron eksikliğinden şüphe edilen PMS'lu ve anormal mensli kadınlarda tercih edilebilir. Günlük doz; su/alkolde 20-40 mg taze bitki ya da 175-225 mg lık preparat formudur (17).

Dong quai:

Angelica sinensis bitkisinin köküdür. Çin tıbbında dong quai adıyla bilinir, genel vücut toniği ve kadın ginseng'i olarak kabul edilir. Dekonjestan özelliğe sahiptir. PMS, dismenore, düzensiz mentrüasyon, abdominal ağrı, konstipasyon, anemi, menapoz başlıca kullanım alanlarıdır. Çin tıbbında diğer bitkilerle kombine kullanımı (*Angelica root, Paeoniae root, Hoelen, Astractylodes lanceae, Alismatis, Cnidii*) tercih edilirken batıda genellikle tek olarak kullanılır (18). Köklerinde B_{12} vitamini, folik asit ve nikotinik asit bulunur ve bunlar anemideki yararını açıklamaktadır. İçerdiği ferulik asit, antiinflamatuar ve analjezik etkiden sorumludur. Suda çözünen fraksiyonu uterusu stimule ederken, alkolde çözünen fraksiyonu uterusu gevşetir. Direkt östrojenik aktivite gösterilememiştir. Ancak progesteron benzeri etki yaptığı ve bununda PMS'da (özellikle kombine kullanımda) fayda sağladığı ileri sürülmüştür (18,19). Dikkat edilmesi gereken nokta antikoagülan, antiagregan olması nedeniyle kanamalara yol açabilmesidir (18).

Homeopatikler

Benzeri benzerle tedavi etmek anlamındadır. Kişide aynı semptomları oluşturan hayvansal, bitkisel ve mineral kaynaklı ilaçların verilmesi ile semptomların ortadan kaldırılması esasına dayalı bir tedavi yöntemidir. Homeopatikler dünyada 28 farklı ülkede kullanılmakta olup 1997'de Amerika'da yoğun bakım doktorlarının % 49'u bu alanda eğitilmiştir (4). PMS'da önerilen homeopatikler *Sepia officinalis, Lachesis mutus, Natrum muriaticum, Chamomilla, Colocynth, Sabina, Ignatia amara* dır (20,21). Dozaj, etki ve yan etkiler konusunda yeterli bilimsel veriler yoktur.

Diğerleri

Akupunktur, akupressur, masaj, şiroprakti, refleksoloji ve meditasyon tekniklerinin stres ve anksiyete semptomlarını azalttığı ileri sürülmektedir (22,23). Ayrıca B6, C ve E vitaminleri, kalsiyum, magnezyum, potasyum ve çinko desteği de öneriler arasındadır (21).

Dismenore

Bitkisel tedavi

Dong quai ve black cohosh en çok tercih edilen bitkisel preparatlardır.

Black cohosh:

Cimicifuga racemosa, bir Kuzey Amerika bitkisidir. Uzun yıllar yerli Amerikalılar tarafından yılan sokmaları, malaria, dismenore ve romatizmada kullanılmıştır. Etki mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Triterpen glikozid ya da saponinler aktif bileşenlerdir. Diğer önemli bileşenler, formononetin, isoflavon, organik asitler, isoferulik ve salisilik asittir. Bu bitki LH seviyelerini azaltırken, FSH, prolaktin ya da östrojen seviyelerini etkilemez. Antiöstrojenik etkileri nedeniyle meme kanserinde tek ya da tamoksifenle birlikte kullanımı önerilmektedir. Asıl kullanımı menapozal semptomları önlemek amaçlıdır. 6 aydan uzun süreli kullanım, kanamaya eğilim yaratabileceğinden sakıncalıdır (8,24).

Diğerleri

Egzersiz, yoga, akupunktur, akupressur, refleksoloji ve şiroprakti kullanılabilir. B vitaminleri, magnezyum ve potasyum öneriler arasındadır (21,22).

Gebelik

Gebelikte bitkilerin güvenli kullanımları ile ilgili bilgiler sınırlıdır. Genel olarak hepsi toksik kabul edilmelidir. Bir çalışmada, gebe ve hiperemesisi olan 27 kadına antiemetik etkili ginger verilmiş ve başarılı sonuç alınmıştır. Ayrıca herhangi bir yan etki gözlenmemiştir (25). Ancak testosteron bağlayıcı ve tromboksan sentezini artırıcı etkisinden dolayı kullanımı önerilmemektedir (26). Akupunktur ve akupressür otonom sinir sistemi ve endokrin sistemi uyarabileceğinden kontrendikedir. Masaj, yoga, egzersiz, vitamin ve mineral desteği uygun alternatif yöntemlerdir (21).

Laktasyon

Genel olarak tüm bitki aktif bileşenlerinin anne sütüne geçtiği bilinmektedir. Chaste treeberry, raspberry, rauwolfia, fenugreek gibi bazı bitkilerin laktasyonu artırdığı ileri sürülse de santral sinir sistemini uyarıcı, laksatif, hormonal ve genel toksik etkileri nedeniyle kullanımları sakıncalıdır (27). Annenin stres ve yorgunluğunu azaltıp süt üretimini artıran; hafif egzersiz, yoga, masaj, akupunktur en fazla tercih edilen yöntemlerdir. Ayrıca vitamin ve mineral desteği, dengeli gıda alımı öneriler arasındadır (21).

Menapoz Dönemi

Menapozla bağlantılı koroner arter hastalığı (KAH) ve osteoporozun primer tedavisi östrojen ve/veya progesteronla yapılan hormon replasman tedavisidir (HRT). Ancak retrospektif taramalarda, kadınların çoğunun yan etkiler ve meme kanseri olma endişesi nedeniyle HRT'ni reddettiği ya da tedaviyi yarım bıraktığı gözlenmiştir. Son yıllarda pazarlamacıların, alternatif tedavinin yan etkisiz olduğuna dair propagandalarının artışı da HRT'nin popüleritesinin azalmasında etken olmuştur (8).

Vitamin ve mineraller

Kalsiyum ve D vitamini:

Osteoporozun önlenmesi ve tedavisi için alternatif olarak ne kullanılırsa kullanılsın asıl yapılması gereken, yeterli kalsiyum ve D vitamini desteğinin sağlanmasıdır. "Kalsiyum ve D vitamini desteği kemik kaybını inhibe eder, ancak östrojen kullanımı kadar etkili olmadığı unutulmamalıdır". Menapozda, günlük kalsiyum kaybı 28 mg olup, bu kayıp osteoporoz ile sonuçlanmaktadır. Kaybı karşılayabilecek günlük kalsiyum gereksinimi 900 mg dır. Kalsiyum absorbsiyonunu engelleyen faktörler varsa 1200 mg a çıkılmalıdır (28). Amerika'da, günlük 700 IU D vitamini ve 500 mg kalsiyum alımıyla, 65 yaş ve üstü yetişkinlerde, uzun kemik kırıklarının azaldığı bulunmuştur (29).

E vitamini (tocopherol):

Güçlü antioksidan özelliği ve aterosklerozu önlemedeki rolü iyi bilinmektedir. Aterosklerozu, LDL kolesterolün oksidasyonunu ve trombosit agregasyonunu inhibe ederek önlemektedir. Kan lipidlerini ve insülin konsantrasyonlarını azalttığı gösterilmiştir (3). Ayrıca sıcak basması, baş ağrısı, baş dönmesi, yorgunluk, sinirlilik, çarpıntı sıklığını azaltmakta ve kalsiyum metabolizmasında rol almaktadır (30). KAH'nın önlenmesinde, 22 ile 50 yaşları arasında 400 IU, 50 yaş üzerinde 600 IU E vitamini önerilmektedir (31).

B_6, B_{12} vitaminleri ve Folik asit:

B vitaminlerinin KAH ve osteoporozu önlemede çok önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Süt, süt ürünleri ve kırmızı et, metiyonin aminoasidinin esas kaynağıdır. Yeterli B_6, B_{12} ve folat varlığında metiyonin, homosisteine ve en sonunda zararsız sistatyonin aminoasidine dönüşür. Eğer bu dönüşüm yetersiz olursa homosistein seviyeleri yükselir ve vasküler endotele direkt toksik etki yapar. Menapozda homosistein seviyelerinde artış söz konusudur ve bu durumda B_6, B_{12} , folik asit ve östrojen desteği gerekir (3,30). Ayrıca B_6, B_{12} vitaminlerinin mental durum ve sinir sistemi üzerine olumlu etkileri vardır ve B_{12} vitaminin osteoporozda tedaviyi destekleyici özelliği bulunmaktadır (30).

Magnezyum:

Amerika Tarım Araştırma Servisi'nce diyetin içerdiği kalsiyum /magnezyum oranının yaklaşık olarak 2/1 olması gerektiği ve ihtiyaç artışlarıyla alınması gereken magnezyum miktarının yaklaşık 600 mg olduğu bildirilmiştir. Bu mineralin eksikliğinde LDL yükselmekte, HDL düşmekte ve KAH riski artmaktadır. Ayrıca yeterli magnezyum alımının osteoporozu önlemede kritik öneme sahip olduğu bilinmektedir. Magnezyum eksikliği parathormon sekresyonunu bozar, bu da kalsiyum sekresyon ve absorbsiyonunu etkiler ve anormal kemik kalsifikasyonu oluşur (3). Kemiklerdeki yeterli rezervi korumak için günde 1600 mg magnezyum alınması gerekmektedir. Bu miktardaki magnezyum trabeküler kemik kaybını önemli derecede azaltır. Daha yüksek dozlarda kullanım ise özellikle kalsiyum eksikliğinde kalsiyum/ magnezyum dengesini bozacağından önerilmemektedir (32).

Diğerleri:

C, K, P (bioflavonoid) vitaminleri, manganez, boron, selenyum, çinko menapoz döneminde eksikliği görülen, osteporoz ve KAH yönünden önemli olan diğer vitamin ve minerallerdir. Bu nedenle kemik yapıyı ve damarları korumak için diğer ana vitamin ve minerallerle birlikte alınması önerilmektedir (3,30).

Egzersiz

Prospektif, çift kör, randomize, plasebo kontrollü çalışmalarda egzersizin osteoporoz ve KAH'nın tedavisi ve önlenmesinde etkili olduğu gösterilmiştir (33). Ayrıca depressif semptomları, sıcak basmasını azaltmakta, hafıza ve uyku kalitesini artırmakta, seksüel arzuyu düzenlemekte, kilo alımını önlemekte, lipid profilini düzeltmekte ve biyolojik yaşı 10-20 yaş geriye götürmektedir (2,33,34). Yeterli egzersizin yapılmaması, kalp hastalıkları riskini % 190 oranında artırmaktadır. Bu nedenle egzersiz menapozal kadınlarda, alternatif yöntemlerin başında gelmektedir (3).

Diyet ve yaşam tarzı modifikasyonları

Diyet ve yaşam tarzlarının kültürel farklılık göstermesi nedeniyle menapoza yaklaşımda farklı olmaktadır (35). Ancak genel olarak dikkat edilmesi gereken birkaç temel unsur söz konusudur; yüksek fiber içeren diyetler kardiovasküler hastalık riskini azaltır, düşük yağ içerikli diyet kolesterol profilini düzeltir, yüksek antioksidan içeren diyet ve özellikle soya ürünlerinin alımı ise sıcak basması ve diğer menapozal semptomları azaltır (2). Protein ve sodyum içeren diyetlerle beraber, zorunlu idrar kayıplarını önlemek amacıyla yüksek kalsiyum içeren diyetler alınmalıdır (28).

Amerika Tarım Araştırma Servisi, şeker ve kafein gibi negatif vitamin-mineral dengesi oluşturan ve homosistein içeren gıdalardan uzak durulması gerektiğini bildirmiştir (3). Yaşam tarzı yönünden en çok önerilen sigara içiminin azaltılmasıdır. Bu şekilde kardiak hastalıklar, osteoporoz ve sıcak basmaları belirgin ölçüde azalacaktır. Aynı şekilde alkol alımının düşük tutulması da önemlidir. Düzenli seksüel aktivitenin, vajinal kuruluğu ve depressif semptomları önlediği düşünülmektedir. Günlük güneşe maruz kalma osteoporozu ve depressif semptomları önlemektedir (36). Yine depressif semptomların azaltılması için stres faktörlerinden uzaklaşma, hayat tarzını ve kimliğini değiştirme, gevşeme tekniklerinin uygulanması öneriler arasındadır (35).

Bitkisel kaynaklı hormonlar

Bitkisel östrojenler (Fitoöstrojenler):

Yapısal ve fonksiyonel olarak 17-â-östradiol içeren veya benzer östrojenik aktiviteye sahip bitki bileşenleridir. İsoflavon ve lignan olarak adlandırılırlar (37). İsoflavonlar (genistein, daidzein); soya, nohut gibi baklagillerde ve kırmızı yoncada yüksek konsantrasyonlarda bulunurlar. Aktiviteleri, endojen östrojenlerden 500-1000 kat daha zayıftır (2). Lignanlar (enterolactone, enterodiol); yağlı tohumlarda bulunurlar. Fitoöstrojenlerin, hayvan çalışmalarında değişik aktivitelerinin olduğu gösterilmiştir: Östrojenik, antiöstrojenik, antiviral, bakterisidal, antifungal, antioksidan, antikarsinojenik, antimutajenik, antihipertansif, antiinflamatuar, antiproliferatif etkiler (36).

Özellikle Japon ve Çin diyetlerinde olduğu gibi yüksek isoflavon içeren diyetlerde, menapozun vazomotor belirtilerinde gözle görülür bir azalma olduğu görülmektedir. Aynı zamanda kardiovasküler hastalıklar, osteoporoz, kolon, meme, endometrium ve over kanseri insidanslarında da azalma söz konusudur (36,37). Albertazzi ve ark., soya proteinin 2 hafta süreyle, günde 60 g kullanımı ile sıcak basması ve diğer menapozal semptomların, plasebo grubuna göre belirgin ölçüde azaldığını bulmuşlardır (38). Potter ve ark ise 6 ay boyunca, günde 40 g soya proteini verdikleri gönüllülerde kemik dansitesinde % 2,2 artış saptamışlardır (39). Aynı şekilde 38 klinik kontrollü meta- analiz çalışmada, günde ortalama 47 g soya proteini kullanımı ile, hayvansal proteinlere oranla serum kolesterol ve trigliserid konsantrasyonlarında belirgin azalma olduğu görülmüştür (40). Bu sonuçlara dayanarak isoflavonların, ileride menapozal sendromun tedavisinde kullanılabileceğini ve soya proteinin ideal günlük alımının 40-60 g olduğunu söyleyebiliriz (3).

Bir diğer hormon içeren bitki ginseng olup son yıllarda yaşlanmayı geciktirici, mental, fiziksel ve seksüel aktiviteyi artırıcı olarak kullanımı hızla artmıştır (41). Ancak uzun süreli ve yüksek doz kullanımı, östrojenik etkiyle postmenapozal vajinal kanama yapabilir (42). Dozaj, kullanım süresi ve yan etkiler konusunda net bilgiler yoktur. Genellikle önerilen günlük doz 500-1000 mg dır (41).

Bitkisel progesteron:

Doğal progesteron, wild yam (*Dioscorea villosa*) ve chaste tree berry'de (*Vitex agnus-castus*), bulunmakta olup, premenstrüel ve menapozal semptomları düzeltmekte etkilidir (2). Leonetti ve ark. randomize kontrollü çalışmalarında cilde progesteron içeren krem uygulamışlar, 1 yılın sonunda kemik dansitesi üzerine koruyucu bir etkinin olmadığını, ancak vazomotor semptomların oldukça düzeldiğini gözlemişlerdir (43).

Non-hormonal bitkisel tedaviler

Bir çok bitkisel preparatın menapozal semptomları önlediği ileri sürülse de bunlar hakkında çok fazla bilimsel veri bulunmamaktadır. Ayrıca osteoporozu önleyen ya da tedavi eden belirli bir bitkisel derive gösterilememiştir (2).

Menapozal semptomlar çok geniş olup tek bir bitki ile tedavi sağlanamadığı için genellikle multiherbal formlar tercih edilmektedir. Bu formlarda en sık kullanılan kombinasyonlar; black cohosh (*Cimicifuga racemosa*), gingko (*Gingko biloba*), *hyperzia serrata*, damiana (*Turnera diffusa*), chaste treeberry (*Vitex agnus-castus*), licorice (*Glycyrrhiza glabra*), wild yam (*Dioscorea villosa*), sarsparilla (*Smilax*), kava kava (*Piper methysticum*), St. John's Wort (*Hypericum perforatum*), valerian (*Valeriana officinalis*) ve motherwort (*Leonurus cardiaca*) dur (3). Tek başına kullanımda en çok tercih edilen preparat, black cohosh olup menapozal semptomları hafiflettiği ileri sürülmektedir, ancak antikoagülan özelliği göz ardı edilmemelidir. (44). Gingko biloba, en iyi araştırılan, anksiyete ve depresyonun hafifletilmesinde, demansın engellenmesinde en çok kullanılan bitki olup, 3-6 ay kullanımı ile Alzheimer hastalığında belirgin gerilemeler sağladığı tesbit edilmiştir (45). Hyperizine A, *Hyperzia serrata* bitkisinden elde edilen ve doğal kolinesteraz inhibitörü olan bir alkaloiddir. Yapılan çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada Alzheimer'da hastanın davranışları üzerine düzeltici etkide bulunduğu saptanmıştır (3). Licorice nin menapozal semptomlara etkisinden daha fazla yan etkileri daha iyi bilinmektedir. Aldosteron benzeri etkiyle hipernatrami ve hipokalemi yapmakta, bu da hipertansiyon ve ventriküler aritmi ile sonuçlanmaktadır (5). Damiana, alkaloid yapıdadır ve testestoron benzeri etkisi olduğu düşünülmektedir. Klitoriste vazokonjesyon yaparak seksüel aktiviteyi canlandırmaktadır (4). St John's Wort, valerian ve kava kava anksiyolitik ve sedatif etkileri nedeniyle tercih edilen bitkisel preparatlar olup, St John's Wort için doğal prozac tabiri kullanılmaktadır (41).

Tüm bitkilerin şiddetli diare, allerjik ve toksik reaksiyonlar, halüsinasyonlar, kanama eğilimi, enzim blokajı yapabileceği unutulmamalı, dozaj ve diğer ilaçlarla etkileşimler yönünden dikkatli olunmalıdır (2,41).

Homeopati

Menapozal semptomları önlemede 70'in üzerinde homeopatik ilaç kullanılmaktadır (46). Vazomotor semptomları önlemeye yönelik en sık kullanılanlar *Sepia, Calcarea carbonica,*

Lachesis, Pulsatilla, Sanguinaria, sülfür ve fosfordur.

Avrupa'da, multihomeopatik formüllerden olan Feminon N'in 6 kullanımından sonra postmenapozal semptomlarda iyileşme olduğu saptanmıştır (3). Ancak homepatiklerin yeterliliği konusunda kesin kanıtlar bulunmamaktadır (46).

Aromaterapi

Hoş ya da hoş olmayan kokuların gevşeme etkisi yaratmasına dayalı bir tedavi yöntemidir. Aromatik yağlarla yapılan masajla menapozal anksiyetenin azaldığı ileri sürülmektedir (33).

Şiropraktı

19 yy'da ortaya çıkan, hastalıkların spinal manüplasyonlarla tedavi edilebileceğine inanılan bir tedavi yöntemidir. Bu teknik menapozal semptomları azaltmasına rağmen, bunu nasıl yaptığı bilinmemektedir (33).

Geleneksel Çin tıbbı yöntemleri

Geleneksel Çin tedavisi, 2000 yıllık deneyime dayanan; akupunktur, akupressur, moksibisyon, bitkisel tedavi ve özel egzersiz tekniklerinin bileşiminden oluşan bir sistemdir. En sık kullanılan ve en popüler olan akupunkturdur. Yapılan kontrolsüz çalışmada, 300 kadının % 97'sinde menapozal semptomların akupunkturla iyileştiği gözlenmiştir (47). Sandberg ve ark, 30 postmenapozal kadına klimakterik semptomları ve stresi önlemek amaçlı iğne akupunkturu ve elektro-akupunktur uygulamışlar ve her iki grupta da kontrol grubuna göre semptomlarda anlamlı azalmalar tesbit etmişlerdir (48). Bitkisel tedavide en sık tercih edilen dong quai dir. Menapozal semptomlara etkisi, etki mekanizmaları ve yan etkileri konusuna açıklık getirilememiştir (19,49).

Hindistan tıbbı

Ayurvedik tıp:

Bilinen en eski Hint tedavi sistemidir. Bu sistem; diyet, masaj, kusma, boşaltım, lavmanla toksin atılımı ve meditasyonu içerir. Bunlardan meditasyon ve gevşeme teknikleri, stresi ve vazomotor semptomları azaltmak amaçlı menapozda kullanılmaktadır (33).

Yoga:

Ayurvedik tedaviye alternatif olarak uygulanır. Bu meditasyon tekniği; özel fiziksel postür ve solunum egzersizlerini içerir. Yapılan çalışmalar, yoganın stresi, kalp hızını ve kan basıncını azalttığını ve sağlığı olumlu etkilediğini göstermektedir (33, 49).

Gevşeme teknikleri (Davranışsal tedavi)

Stresle başa çıkmanın öğretilmesi diğer bir alternatif tedavi yöntemidir. Bunun için güçlü fizyolojik değişim sağlayan diyet ve destek tedavisi, egzersiz önerilmektedir. Stresin bazı formlarında vücutta bazı değişikliklerin olduğu gözlenmiştir. Bunlar; trombosit agregasyonunda, epinefrin düzeyinde, vitamin ve mineral tüketiminde, kolesterol düzeyinde artma şeklindedir (3). Bu nedenle sempatik aktivasyonu azaltan gevşeme tekniklerinin kullanılması, sıcak basması gibi semptomları önlemede yararlı olabilir (50). Derin soluk alıp verme, gevşeme tekniklerinin en basitidir. Yapılan çalışmalarda, diafragmatik solunum teknikleri ile benzer gevşeme cevaplarının alınabileceği, anksiyete, depresyon, kan basıncı artışı ve sıcaklık basmasının şiddetinin ve sıklığının azaltılabileceği gösterilmiştir (49,51).

Masaj

Bir çok kültürde, vücut dokunma terapisi ve masaj bilinmekte ve uygulanmaktadır. Çocuklarda masajın anksiyeteyi azalttığı, yaşlılarda kan basıncını düşürdüğü, kanser ve kronik ağrı sendromlarında analjezik gereksinimini azalttığı gösterilmiştir (33). Masajın, spesifik olarak menapozal semptomlara yönelik kullanıldığı bir çalışma yoktur.

Psikiyatrik Destek

Menapozal dönemde gelişebilecek anksiyete ve depresyonun tedavisinde psikolojik ve ilaç destek tedavisi önemlidir. HRT'nin kontrendike olduğu durumlarda, 3H-serotonin uptake inhibitörü olan trazodone kullanılmış, anksiyeteyi ve nörovejetatif klimakterik semptomları azalttığı gösterilmiştir (52). Trisiklik antidepressanlara benzer etkili doxepin'le, benzodiazepinlerden daha etkili sedasyon, daha kaliteli uyku sağlanabilmiştir (53). Aynı zamanda, hastalara bu dönemin fizyolojik bir süreç olduğu, hormonal dalgalanmalara karşı gelişen semptomların tedavi ile düzelebileceği, bu tedavilerin etki ve yan etkilerinin neler olduğu da anlatılmalıdır (35).

Kadınlar arasında en sık tercih edilen alternatif tedavi yöntemleri; bitkisel ilaçlar, homeopatikler, vitamin ve minerallerdir. Yan etkisiz olarak lanse edilen ve bu konuda büyük bir pazara sahip olan bu ürünlerin kullanımında, giderek hızlanan bir artış söz konusudur. Alternatif tedavilere ait yeterli bilimsel yayın yoktur ve hastalar bu konu ile ilgili bilgilere magazin dergileri, internet, alternatif tedavi kitapları aracılığıyla ulaşabilmektedirler. Bu tür ürünlerin reçetesiz, doktor ve doz kontrolsüz kullanımı, çeşitli komplikasyonlara ve ilaç etkileşimlerine neden olabilir. Özellikle son yıllarda, alternatif ilaç kullanan ve aynı zamanda HRT, antihipertansif, antikoagülan tedavi alan, anestezi ve cerrahi girişim uygulanan hastalarda bir takım problemlerle sık karşılaşılmaya başlanmıştır. (54,55). Bu nedenle tercihini alternatif tedavi yönünde kullanan kadınlar yalnız bırakılmamalı, alternatif tedavinin tıbbi tedaviden farkları, yararları ve riskleri anlatılmalıdır. Bu da alternatif yöntemleri reddetmemekle, bu konuda bilgi ve deneyimlerimizi artırmakla ve klinik çalışmalarla desteklenen bir tedavi protokolü oluşturmakla olacaktır. Böylece hastalarımızın bizlere olan güveni ve onlara sunabileceğimiz tedavi seçeneklerimiz artacaktır. Unutulmamalıdır ki uygun kullanılmadığında, dünya üzerinde toksik olmayan hiçbir şey yoktur, "anne sevgisi dahil".

KAYNAKLAR

1- Gruanwald J, Brendler T, Jaenicke C, scientific eds. PDR for Herbal Medicine. 1.baskı, Montvale, NJ: Medical Economics Co 1998;276-332.

2- Jones KP. Menopause and cognitive function: estrogens alternative therapies. Clin Obstet Gynecol 2000;43:198-206.

3- Kass-Annese B. Alternative therapies for menopause. Clin Obstet Gynecol 2000;43:162-83.

4- Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, Appel S, Wilkey S, Van Rompay M, Kessler RC. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997: Results of a fallow-up national survey. JAMA 1998;280:1569-75.

5- Nelson L, Perrone J. Herbal and alternative medicine. Emerg Med Clin North Am 2000;18:709-22.

6- Shaw D, Leon C, Kolev S, Murray V. Traditional remedies and food supplements. A 5-year toxicological study (1991-1995). Drug Saf 1997;17:342-56.

7- Tıbbi Farmasötik Ruhsatlandırma Yönetmeliği'nde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik. Resmi Gazete Ankara 25.11.1999 / 23887.

8- Hardy ML. Herbs of special interest to women. J Am Pharm Assoc 2000;40:234-42.

9- Larson B, Jonasson A, Fianu S. Evening primrose oil in the treatment of premenstrüel syndrome. Curr Ther Res 1989;46:58-63.

10-Brush M, Watson J, Horrobin D, Manku MS. Abnormal essential fatty acid levels in plasma of women with premenstrual syndrome. Am J Obstet Gynecol 1984;150:363-6.

11-Pye JK, Mansel RE, Hughes LE. Clinical experience of drug treatment for mastalgia. Lancet 1985;ii:373-7.

12-Du Mee C. Vitex agnus-castus. Aust J Med Herbalism 1993;5:63-5.

13-Sliutz G, Specier P, Schultz AM, Spona J, Zeillinger R. Agnus castus extracts inhibit prolactin secretion of rat pituitary cells. Horm Metab Res 1993;25:253-5.

14-Mayo J. Premenstrual syndrome: a natural approach to management. Clin Nutr Insights 1997;5:1-8.

15-Laurtzen C, Reuter HD, Repges R. Treatment of premenstruel tension syndrome with Vitex agnus castus. A controlled, double-blind study versus pyridoxine. Phytomedicine. 1997;4:183-9.

16-Cahill DJ, Fox R, Wardle PG. Multiple follicular development associated with herbal medicine. Hum Reprod 1994;9:1469-70.

17-Klepser T, Nisly N. Chaste tree berry for premenstruel symptoms. Altern Med Alert 1999;64-7.

18-Belford-Courtney R. Comparison of Chinese and Western uses of Angelica sinensis. Aust J Med Herbalism 1993;5:87-91.

19-Sheu SJ, Ho YS, Chen YP. Analysis and processing of Chinese herbal drugs. IV. The study of Angelica radix. Planta Medica 1987;53:377-8.

20-Singh BB, Berman BM, Simpson RL, Annechild A. Incidense of premenstrual syndrome and remedy usage: a national probabilty sample study. Altern Ther Health Med 1998;4:75-9.

21-Kirschmann GJ, Kirschmann JD. Normal life cycle. Nutrition Almanac. McGraw-Hill Yayınevi, dördüncü baskı, NewYork 1996;321-335.

22-Habek D, Habek JC, Barbir A. Using acupuncture to treat premenstrual syndrome. Arch Gynecol Obstet 2002;267:23-6.

23-Stevinson C, Ernst E. Complementary / alternative therapies for premenstrual syndrome: a systematic reviev of randomized controlled trials. Am J Obstet Gynecol 2001;185:227-35.

24-Foster S. Black cohosh: A literature review. Herbalgram. 1999;Winter:35-49.

25-Fisher-Rasmussen W, Kjaer S, Dahl. Ginger treatment for hyperemesis gravidarum. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1990;38:19-24.

26-Backon J. Ginger in preventing nausea and vomiting of pregnancy; a caveat due to its thromboxane synthetase activity and effect on testosterone binding. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1991;42:163-4.

27-Yarnell E. Botanical medicine in pregnancy and lactation. Altern & Compl Ther 1997:93-100.

28-Nordin B. Nutrition and osteoporosis. J Br Menopause Soc 2000;6:48-53.

29-Dawson-Hughes B, Harris SS, Dallal GE, Lancaster DR, Zhou Q. Calcium supplement and bone medication use in a US Medicare health maintenance organization. Osteoporos Int 2002;13:657-62.

30-Kirschmann GJ, Kirschmann JD. Nutrients. Nutrition Almanac. McGraw-Hill Yayınevi, dördüncü baskı, NewYork 1996;27-143.

31-Gey KF, Puska P, Jordan P et al. Inverse correlation between plasma vitamin E and mortality from ischemic heart disease in cross-cultural epidemiology. Am J Clin Nutr 1991;53(1 Suppl):326S-34S.

32-Rude RK, Olerich M. Magnesium deficiency: possible role in osteoporosis associated with gluten-sensitive enteropathy. Osteoporos Int 1996;6:453-61.

33-Schnare SM. Complementary and alternative medicine: A primer. Clin Obstet Gynecol 2000;43:157-61.

34-Kirschmann GJ, Kirschmann JD. Exercise. Nutrition Almanac. McGraw-Hill Yayınevi, dördüncü baskı, NewYork 1996;7-18.

35-Ewies AA. A comprehensive approach to the menopause: so far, one size should fit all. Obstet Gynecol Surv 2001;56:642-9.

36-Cutson TM, Meuleman E. Managing menopause. Am Fam Phys 2000;61:1391-400; 1405-6.

37-Whitehead M. Isoflavones in the management of the menopause. J Br Menopause Soc 2001;7(S1):3.

38-Albertazzi P, Pansini F, Bonaccorsi G, Zanotti L, Forini E, De Aloysio D. The effect of dietary soy supplementation on hot flushes. Obstet Gynecol 1998;91:6-11.

39-Potter SM, Baum JA, Teng H, Stillman RJ, Shay NF, Erdman JW Jr. Soy protein and isoflavones: Their effects on blood lipids and bone density in postmenopausal women. Am J Clin Nutr 1998;68(6 Suppl): 1375S-79S.

40-Anderson JW, Johnstone BM, Cook-Newell ME. Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. N Engl J Med 1995;333:276-82.

41-Kirschmann GJ, Kirschmann JD. Herbs. Nutrition Almanac. McGraw-Hill Yayınevi, dördüncü baskı, NewYork 1996;337-61.

42-Hopkins MP, Androff L, Benninghoff AS. Ginseng face cream and unexplained vaginal bleeding. Am J Obstet Gynecol 1988;159:1121-2.

43-Leonetti HB, Longo S, Anasti JN. Transdermal progesterone cream for vasomotor symtoms and postmenopausal bone loss. Obstet Gynecol 1999;94:225-28.

44-Lieberman S. A rewiev of the effectiveness of Cimicifuga racemosa (black cohosh) for the symptoms of menopause. J Womens Health 1998;7:525-9.

45-Oken B, Storzbach D, Kaye J. The efficacy of Ginkgo biloba on cognitive function in Alzheimer disease. Arch Neurol 1998;55:1409-15.

46-Gardner C. Ease through menopause with homeopathic and herbal medicine. J Perianesth Nurs 1999;14:139-43.

47-Wu L, Zhou X. 300 cases of menopausal syndrome treated by acupuncture. J Tradit Chin Med 1998;18:259-62.

48-Sandberg M, Wijma K, Wyon Y, Nedstrand E, Hammar M. Effects of electro-acupuncture on psychological distress in postmenopausal women. Complement Term Med 2002;10:161-9.

49-Kronenberg F, Fugh-Berman A. Complementary and alternative medicine for menopausal symptoms: a review of randomized, controlled trials. Ann Intern Med 2002;137:805-13

50-Freedman RR, Woodward S. Behavioral treatment of menopausal hot flushes: Evaluation by ambulatory monitoring. Am J Obstet Gynecol 1992; 167:436-9.

51-Irvin JH, Domar AD, Clarc C, Zuttermeister PC, Friedman R. The effects of relaxation response training on menopausal symptoms. J Psychosom Obstet Gynaecol 1996;17:202-207.

52-Pansini F, Albertazzi P, Bonaccorsi G, Zanotti L, Porto S, Dossi L, Campobasso C, Mollica G. Trazodone: a non-hormonal alternative for neurovegetative climacteric symptoms. Clin Exp Obstet Gynecol 1995;22:341-4.

53-Pinder RM, Brogden RN, Speight TM, Avery GS. Doxepin up-to-date: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy with paticular reference to depression. Drugs 1977;13:161-218.

54-Kabalak A. Bitkisel tedavi ve anestezi riskleri. Anestezi Dergisi 2002;10:75-82.

55-Miller LG. Herbal Medicinals: Selected criminal considerations focusing on unknown or potential drug-herb interactions. Arch Intern Med 1998;158:2200-11.

Kadın Doğum Dergisi
2003;1(4) : 251-254

PREEKLAMPTİK VE SAĞLIKLI GEBELERDE SERUM VE İDRAR NİTRİK OKSİT DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Comparison of Plasma and Urinary Nitric Oxide Levels in Preeclamptic and Normotensive Pregnant Women During the Third Trimester

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

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. ve 2. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

ÖZET

Amaç: Üçüncü trimesterde preeklamptik ve sağlıklı gebelerde plazma ve idrar nitrik oksit düzeylerinin karşılaştırılarak preeklampsi etyopatogenezindeki olası rolü araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Üçüncü trimesterde 50 preeklamptik ve 25 sağlıklı gebe çalışmaya alındı. Preeklampsi, diastolik kan basıncının 4 saat veya daha fazla ara ile ≥90 mm Hg veya tek ölçümde ≥ 110 mm Hg olması ve proteinürinin > 0,3 gr/gün veya 'dipstick' metodu ile ≥+1 olması şeklinde tanımlandı. Preeklamptik gebeler 'hafif ' (40 olgu) ve 'ağır' (40 olgu) olarak 2 gruba ayrıldı. Nitrik oksit, kemiluminens tekniği ile çalışıldı.

Bulgular: Ağır preeklamptiklerde, gebelik haftası anlamlı olarak düşüktü (p<0,05). Plazma ve idrar nitrik oksit düzeyleri, preeklamptiklerde sağlıklı gebelere göre anlamlı derecede düşük olup (sırasıyla: p<0,001, p<0,001), hafif ve ağır preeklamptikler arasında fark saptanmadı (sırasıyla: p=0,948, p=0,338).

Sonuç: Üçüncü trimesterde preeklamptik gebelerde hem plazma hem de idrar nitrik oksit düzeyleri normotansif gebelere göre anlamlı olarak düşüktür. Ancak hafif ve ağır preeklamptik gruplar arasında bir fark saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Nitrik oksit, Preeklampsi, Etyoloji

ABSRACT

Objective: To evaluate the possible role of nitric oxide in the etiopathogenesis of preeclampsia by comparing plasma and urinary nitiric oxide levels during the third trimester.

Materials-Methods: Fifty preeclamptic and 25 normotensive pregnant women in third trimester were recruited into study. Preeclampsia was diagnosed as diastolic blood pressure measured ≥90 mm Hg on two occasions at least 4 hours apart or ≥ 110 mm Hg on one occasion, proteinuria > 0.3 gr/day or ≥+1 with dipstick method. Preeclamptic group subdivided as mild (n:40) and severe (n:40). Nitric oxide was measured with chemiluminence method.

Results: Gestational weeks were significantly low in severe preclamptic group (p<0.05). Plasma and urinary nitric oxide levels were significantly lower in preeclamptic group when compared to normotensive controls (respectively: p<0.001, p<0.001); however, there was no difference between preeclamptic groups (respectively: p=0.948, p=0.338).

Conclusion: Both plasma and urinary nitric oxide levels were significantly low in preeclamptic women, but there was no difference between mild and severe preeclamptic groups.

Key Words: Nitric oxide, Preeclampsia, Etiology

GİRİŞ

Gebeliğin hipertansif bozuklukları sağlık ekibinin medikal ve obstetrik becerisini sınayan olgulardır, çünkü hem maternal riskler hem de fetusun intrauterin varlığına karşın ekstrauterin varlığının riskleri tartılmalıdır.

Gebeliğin hipertansiyona nasıl neden olduğu veya onu nasıl agreve ettiği birçok araştırmaya rağmen halen cevaplandılamamıştır ve hipertansif bozukluklar obstetride çözümlenmesi gereken en önemli sorun olmaya devam etmektedir.

Ondokuzuncu yüzyılın başında Zweifel'ın 'teoriler hastalığı' olarak adlandırdığı bu bozukluğun gelişiminde plasentanın çok önemli rol oynadığı bilinmektedir (1). Ovum veya plasentadan kaynaklanan toksik metabolitler yanında birçok renal, immunolojik, endokrinolojik, vasküler ve nütrisyonel faktörler, gebelikte hipertansiyon gelişiminden sorumlu tutulmuştur. Bugün için ağırlık kazanan düşünce ise feto-maternal immunolojik etkileşimdeki bozukluğa bağlı olarak normal plasentasyon için gerekli trofoblast invazyonunun oluşmaması veya yetersiz oluşması sonucu ortaya çıkan faktör veya faktörlerin uteroplasental ve sistemik dolaşımda endotel hasarına neden olmalarıdır (2,3). Böylece hastalık multisistemik bir bozukluk olup yaygın vazospazm, endotel hasarı ve değişik organlarda hipoperfüzyon ile karakterize bir sendromdur.

Bu çalışmada, endotel tarafından üretilen güçlü bir vazodilatatör olan nitrik oksidin (NO) serum ve idrar düzeyleri incelenerek preeklampsi patofizyolojisindeki rolü aydınlatılmaya çalışıldı.

MATERYAL ve METOD

Çalışmamıza Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2.Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne Nisan 2001 Mart 2002 tarihleri arasında başvuran ve gerekli tetkik ve muayeneler sonucu preeklampsi ve eklampsi tanısı alan 3.trimesterde 50 gebe ile maternal herhangi bir hastalık saptanmayan 3.trimesterde 25 sağlıklı, normotansif gebe (kontrol grubu) dahil edildi. Tüm gebelerin ayrıntılı anamnezleri alındı, sistemik muayeneleri ve ultrasonografik olarak gebelik kontrolleri yapıldı. Hastalardan tam kan, biokimya ve tam idrar tetkikleri veya 24 saatlik idrarda protein miktarı istendi.

Preeklampsi, diastolik kan basıncının dört veya daha fazla saat ara ile ≥ 90 mmHg veya tek ölçümde ≥110 mmHg olması ve üriner infeksiyon olmaması koşulu ile proteinürinin > 0,3 gr/gün veya dipstick metoduyla ≥1+ olması şeklinde tanımlandı. Preeklamptik gruptaki gebeler, ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) sınıflamasındaki kriterlere göre 'hafif' (25 olgu) ve 'ağır' preeklampsi (25 olgu) olarak alt gruplara ayrıldı. Eklampsi geçiren 4 olgunun verileri ağır preeklampsi grubuna dahil edildi.

Çalışmada bakılan parametreler için kullanılan metodlar şunlardır:

Plazma NO düzeyi: 'Chemiluminesence' tekniği ile bakıldı. Plazmada nitrit (NO_2) ve nitrat (NO_3) seviyeleri Ignarro metodu ile ölçülerek nitrit/nitrat oranından NO tayin edildi.

Üriner NO düzeyi: 'Chemiluminesence' tekniği ile bakıldı. Ultrasantrifüj edilen idrar numunelerinden elde edilen çökeltiden tampon çözelti ilavesi ile yeni numuneler hazırlandı. Bu numunelerde NO_2 ve NO_3 seviyeleri Ignarro metodu ile ölçülerek nitrit/nitrat oranından NO tayin edildi. Bu teste minimum deteksiyon limiti 0,01mikromol/L'dir.

BULGULAR

Yirmibeş sağlıklı, 25 hafif preeklamptik ve 25 ağır preeklamptik gebeden oluşan toplam 75 olguya ait demografik ve bazı klinik bulgular tablo 1'de gösterilmiştir. Üç grup arasında istatistiksel olarak yaş, gravida, parite ve doğum ağırlığı açısından fark yok; gebelik haftası ve kan basıncı açısından anlamlı fark vardır (Kruskall Wallis testi, p<0,05) (Tablo 1).

Aralarında anlamlı fark çıkan değişkenler, Mann-Whitney testi ile tekrar değerlendirildi. Gebelik haftası açısından, hafif ve ağır preeklamptik gruplar arasında (p=0.086) ve normal gebeler ile hafif preeklamptik gruplar arasında (p=0,058) fark yok iken ağır preeklamptik grup ile normal gebe grubu arasında anlamlı fark saptandı (p<0,001). Çalışma tarihleri sırasında hastanemiz Çocuk Hastalıkları Kliniği'nin tadilatta olması nedeniyle ağır olgular dışında hafif preeklamptik hastaların bir kısmının prematüre servisinde yer olmadığı zamanlarda, uygun şartlar varlığında başka bir hastaneye sevk edildiğini belirtmemiz gerekir. Bu yüzden sağlıklı gebeler ile hafif preeklamptik grup arasında gebelik haftası yönünden fark saptanmamıştır.

Sistolik kan basıncı incelendiğinde, hafif ve ağır preeklamptik gruplar, hafif preeklamptik grup ile normal gebeler ve ağır preeklamptik grup ile normal gebeler arasındaki farklar anlamlı idi (sırasıyla: p=0,003, p<0,001, p<0,001). Diastolik kan basıncı da aynı şekilde değerlendirildiğinde, gruplar arasındaki fark anlamlıydı (tüm karşılaştırmalar için: p<0.001).

Sağlıklı gebelere göre ağır preeklamptik grupta, gebelik haftası düşük; kan basıncı ise preeklamptik grupta yüksektir.

Plazma ve idrar NO değerleri ortalamaları ve gruplar arası farkın karşılaştırması tablo 2'de yer almaktadır (Tablo 2).

Tablo 1: Olgulara ait demografik özellikler

	Sağlıklı Gebe	Hafif PE	Ağır PE	P
Olgu sayısı	**25**	**25**	**25**	
Yaş(yıl)	**26,7±4,3**	**28,3 ±6,0**	**26,7±6,9**	**0,42**
Gravida	**2,2±1.3**	**3,3±2,2**	**2,3±2,1**	**0,11**
Parite	**0,7±0,7**	**1,8±1,8**	**1,2±2,0**	**0,07**
Gebelik Haftası	**39,0±1,0**	**37,7±2,8**	**36,6±2,6**	**<0,005[a]**
Doğum ağırlığı (gr)	**3155±365**	**2990±780**	**2635±7 60**	**0,05**
Sistolik TA (mm Hg)	**115±10**	**146±10**	**165±25**	**<0,001[a]**
Diastolik TA (mm Hg)	**70±10**	**95±5**	**105±10**	**<0,001[a]**

* PE=preeklampsi

* Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir; doğum ağırlığı ve kan basıncı son rakamları 0 veya 5 olarak yuvarlanmıştır. P değeri, a: üç grup arasında fark anlamlıdır (Kruskal Wallis testi).

Tablo 2: Plazma ve idrar NO düzeyleri

	Normal	Hafif	Ağır	pa	pb	pd	pc
Plazma NO	23,0±4.0	15,0±3.6	14,7±2.6	p<0,001	p<0,001	0,948	p<0,001
İdrar NO	0,6±0,2	0,4±0,3	0,3±0,2	p<0,001	0,009	0,348	p<0,001

* Veriler ortalama ± standard sapma olarak verilmiştir. Plazma NO birimi mmol/L, idrar NO mmol/L cinsindendir. P değeri, a: üç ana grup arasında ANOVA (tek yönlü varyans analizi) testi ile yapılan (p<0,05 ise anlamlıdır) karşılaştırmayı gösterir, b: grup 1 ve 2 arasında, c: grup 2 ve 3 arasında, d: grup 1 ve 3 arasında, farkın hangi grup/gruplardan kaynaklandığını saptamak amacıyla Scheffe testiyle (p<0.05 ise anlamlıdır) elde edilen sonuçları gösterir.

Hem plazma hem de idrar NO değerleri açısından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (ANOVA Testi, $p<0.05$). Bu farkın hangi grup / gruplardan kaynaklandığını belirlemek için Scheffe testi ($p<0,05$ ise anlamlı) kullanılmıştır.

Plazma NO değerleri (normal: 22,5-28,2 mmol/L), preeklamptiklerde sağlıklı gebelere göre anlamlı derecede düşük olup ($p<0.001$) preeklamptik gruplar arasında fark ($p=0.948$) saptanmadı.

İdrarda ise NO miktarı (normal: 0,5-0,8 mmol/L) preeklamptik grupta sağlıklı gebelere göre anlamlı derecede düşük saptandı ($p<0,001$); preeklamptik gruplar arasındaki fark ise anlamlı değildi ($p=0,338$).

Plazma NO düzeylerinin kan basıncı ile ilişkisi incelendiğinde her grup için sistolik ve diastolik kan basınçları ile plazma NO düzeyleri arasında korelasyon bulunmamıştır.

TARTIŞMA

Normal gebelik seyrinde vasküler refraktör durumun oluşmasında östrojenlerin rolü olduğu, NO'in de östrojenin indüklediği vazodilatasyonun mediatörü olduğu saptanmıştır (4). Gebelik sırasında NO sentezindeki değişiklikler ortaya konmuştur. İlk olarak Conrad ve arkadaşları gebe farelerde, plazma ve üriner NO düzeylerinin arttığını göstermişlerdir (5,6). Choi ve arkadaşları da artan gebelik haftasıyla serum NO düzeylerinin arttığını bildirmiştir (7). Çalışmamızda 3.trimesterde incelediğimiz sağlıklı gebelerin kan ve idrar NO düzeyleri de normal sınırlar içindeydi. Bunun yanında, sağlıklı gebelerde NO plazma ve idrar düzeylerinin değişmediğine dair veriler de vardır (8).

Vasküler endotel bütünlüğünün kaybolması ile potent vazodilatatörlerin üretilmediği, bunlardan birinin de NO olduğu bulunmuştur (3). İlk defa Seligman ve arkadaşları in vivo olarak preeklamptik hastalarda plazma NO düzeylerini düşük olarak saptamış, serum nitrit düzeyleri ile sistolik kan basıncı arasında korelasyon bulamamışlardır (9). Nitrik oksit sentezinin uzun süreli engellenmesinin preeklampsi benzeri tablo oluşturduğunu bildirmiştir (8). Çalışmamızda 3. trimesterde preeklamptik gebelerde normotansiflere göre anlamlı derecede düşük plazma ve idrar NO saptadık. Kan basıncı ile plazma NO değerleri arasında hiçbir grupta korelasyon bulamadık.

Fetoplasental kan akımının regülasyonunda da trofoblast kaynaklı NO'in rolü önemlidir. Önceden tromboksan ile konstrikte olmuş plasenta kotiledonunun, NO donörü ile perfüzyonu sonucu, vazodilate olduğu gösterilmiş ve fetoplasental dolaşımda NO'i uyaran faktörlerin, hidrodinamik, fiziksel ya da direk vazokonstriktörlerin spesifik uyarısı olabileceği vurgulanmıştır (10,11). Preeklampside umblikal damarlarda da NO salınımının azaldığı gösterilmiştir (12).

Buna karşın preeklampside fetoplasental dolaşımda NO konsantrasyonun kan akımını arttırmak, trombosit agregasyon ve adezyonunu azaltmak için kompansasyon amacıyla arttığını bildiren raporlar da vardır (13-17). Preeklampside maternal plazmada NO düzeyleri değişmezken, fetal dolaşımda toplam nitrat konsantrasyonunun arttığını, bunun belki de hatalı plasentasyona kompansatuvar cevap olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (13). Akar ve arkadaşları ise umblikal damarlarda NO üretim ve salınım kapasitesinin azalmadığını, fakat umblikal arterde olası reseptör fonksiyon değişikliğine bağlı bazı uyaranlar karşısında salınımın azaldığını bildirmişlerdir (18).

Preeklampsi etyolojisinde birçok mekanizma öne sürülmüş fakat hiçbiri üzerinde ortak bir kanıya varılamamıştır. Yine de, NO'in rolü bir kenara bırakılamaz. Preeklampside NO miktarının azalmasında birçok mekanizma söz konusu olabilir. Nitrik oksit sentezi azalmış ya da NO sentez inhibitörlerinin konsantrasyonu artmıştır. Fickling ve arkadaşları endojen NO inhibitörü olan dimetilarginin miktarının preeklampside arttığını bulmuşlardır (19). Belki de NO'in sentezlendiği amino asit olan L-arginin ya da nitric oksit sentetaz (NOS) ko-faktörlerinin eksikliği preeklampside NO salınımını azaltmaktadır. Gerçekten de L-arginin verilen gebe farelerde glomerüler tromboz azalmıştır (20). Preeklamptik hastaların serumunda NOS regulasyonunu yapan faktör/faktörler saptanmıştır (21). Endotelyal NOS'in preeklamptik hastalarda terminal villöz damarlar ve sinsisyotrofoblastlarda ekspresyonunda farklılıklar saptanmış, bunlar plasentadaki vasküler değişikliklere ya da hasara bağlanmış ve fetomaternal plasental yatakta kan akımı regülasyonundaki değişikliklerin nedeni olabilecekleri öne sürülmüştür (22). Patofizyolojik sonucu ise normal gebeliğe özgü olan vazodilatasyon ve vasküler reaktivitede azalmanın olmamasıdır.

İnsanlarda da prospektif olarak gebelikle ilişkili dokularda NO sentezini saptamak olası değildir. Bu yüzden preeklampside NO'in rolünü ancak normal ve preeklamptik hastalar arası NO düzeylerini karşılaştırarak tahmin edebiliriz. Ayrıca preeklampside NO eksikliği saptamak olayın primer ya da sekonder bir değişiklik olduğunu belirleyemez. Ne zaman ki prospektif olarak NO eksikliğinin preeklampsinin klinik bulgularından önce geliştiği gösterilir ancak, o zaman NO eksikliği preeklampsi nedeni olarak sıralanabilir. Şu ana kadar, preeklampside maternal ve fetoplasental NO üretimi ile ilgili çalışma sonuçları çelişkilidir.

Biz çalışmamızın verileri doğrultusunda, NO'in gebeliğin fizyolojik vazodilatatörü olduğuna inanıyoruz. Normal gebelerdeki NO üretimi idrar bulguları ile de desteklenmektedir. Preeklampsi etyolojisinde endotel hasarını işaret edecek şekilde vazodilatatör NO miktarında azalma söz konusudur. Endotel hasarı sonucunda NO üretimi azalmıştır. Preeklamptik gruplarda da bu azalma, hem plazma da hem de idrarda saptanmıştır. Ancak preeklampsinin şiddeti ile NO düzeyleri arasında ilişkisi bulunmamıştır. Temelde önemli olan endotel hasar varlığıdır. Ancak tüm gebelik seyri sırasında NO düzeylerinin düzenli olarak takibi ile belki de en doğru veriler elde edilecek ve preeklampsi etyolojisini net olarak aydınlatacak sonuca gidilecektir.

KAYNAKLAR

1- Steegers EAP, van der Post J. Hypertension in pregnancy. Kurjak A (Ed). Textbook of Perinatal Medicine. The Parthenon Publishing Group, Bath, UK 1998; 1889-99.
2- Redman CWG. Immunology of the placenta. Clin Obstet Gynecol 1986; 13(3): 469-99.
3- Roberts JM. Preeclampsia: An endothelial cell disorder. Am J Obstet Gynecol 1989; 161: 2000-4.
4- Van Buren GA, Yang D, Clark KE. Estrogen-induced uterine vasodilatation is antagonized by L-nitroarginine methyl ester, an inhibitor of nitric oxide synthesis. Am J Obstet Gynecol 1992; 167: 828-33.
5- Conrad KP, Vernier KA. Plasma level, urinary excretion and metabolic production of cGMP during gestation in rats. Am J Obstet Gynecol 1989; 257: 847-53
6- Conrad KP, Joffe GM, Kruszyna R, Rochella LG, Smith RP, Chavez JE ve ark. Identification of increased nitric oxide biosynthesis during pregnancy in rats. FASEB J 1993; 7: 566-71.
7- Choi JW, Im MW, Pai SH. Nitric oxide production increases during normal pregnancy and decreases in preeclampsia. Ann Clin Lab Sci 2002; 32(3): 257-63.
8- Molnar M, Suto T, Toth T, Hertelendy F. Prolonged blockade of nitric oxide synthesis in gravid rats produces sustained hypertension, proteinuria, thrombocytopenia and intrauterine growth retardation. Am J Obstet Gynecol 1994; 170: 1458-66.
9- Seligman SP, Buyon JP, Clancy RM, Young BK, Abramson SB. The role of nitric oxide in the pathogenesis of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1994; 171: 944-8.
10-Myatt L, Brewer AS, Brockman DE. The action of nitric oxide in the perfused human fetal-placental circulation. Am J Obstet Gynecol 1991; 164: 687-92.
11-Myatt L, Brewer AS, Langdon G, Brockman DE. Attenuation of the vasoconstrictor effects of thromboxane and endotheline by nitric oxide in the human fetal-placental circulation. Am J Obstet Gynecol 1992; 166: 224-30.
12-Pinto A, Sorrentino R, Sorrentino P, Guerritore T, Miranda L, Biondi A, Martinelli P. Endothelial-derived relaxing factor released by endothelial cells of human umblical vessels and its impairment in pregnancy-induced hypertension. Am J Obstet Gynecol 1991; 164: 507-13.
13-Lyall F, Young A, Greer IA. Nitric oxide concentrations are increased in the fetoplacental circulation in preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1995; 173: 714-8.
14-Vural P. Nitric oxide/endothelin-1 in preeclampsia. Clin Chim Acta 2002; 317: 65-70.
15-Ranta V, Viinikka L,Halmesmaki E, Ylikorkala O.Nitric oxide production with preeclampsia. Obstet Gynecol 1999; 93(3): 442-5
16-Steinert JR, Wyatt AW, Poston L, Jacob R, Mann GE. Preeclampsia is associated with altered Cs+2 regulation and NO production in human fetal venous endothelial cells. FASEB J 2002, 16(7): 721-3.
17-Baker PN, Davidge ST, Roberts JM. Plasma from women with preeclampsia increases endothelial cell nitric oxide production. Hypertension 1995; 26: 244-8.
18-Akar F, Akar M, Uydes BS, Soysal ME, Saraçoğlu F, Abacıoğlu N ve ark. Nitric oxide production by human umblical vessels in severe preeclampsia. J Hypertens 1994; 12: 1235-41.
19-Fickling SA, Williams D, Vallance P, Nussey SS, Whitley GS. Plasma concentrations of endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in normal pregnancy and preeclampsia. Lancet 1993; 342: 242.
20-Raij L, Coffe K, Guerra J, Holmes D. Glomerular thrombosis in pregnancy: role of hypoarginnemia and insufficient nitric oxide synthesis. Endothelium 1993; 1(suppl): 5.
21-Davidge ST, Baker PN, Roberts JM. NOS expression is increased in endothelial cells exposed to plasma from women with preeclampsia. Am J Physiol 1995; 269: 1106-12.
22-Ghabour MS, Eis ALW, Brockman DE, Pollock JS, Myatt LM. Immunohistochemical characterization of placental nitric oxide synthase expression in preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1995; 173: 687-94.

Kadın Doğum Dergisi
2003;1(4) : 255-257

PREEKLAMPSİ OLGULARINDA RASGELE İDRARDA PROTEİN/KREATİNİN ORANI İLE GÜNLÜK PROTEİN ATILIMI ARASINDAKİ İLİŞKİ

The Relation of 24-Hour Protein Excretion with Random Urine Protein-To-Creatinine Ratio in Preeclamptic Patients

Dr. Ragıp Atakan AL, Dr. İsmail Dölen, Dr. Özlem Karaçayır, Dr. Serdar Yalvaç, Dr. Serpil Altun, Dr. Orhan Gelişen
SSK Ankara Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi

ÖZET

Amaç: Rasgele idrar örneğinde bakılan proteinin kreatinine oranı ([P:C]) ve günlük protein atılımı arasındaki ilişkiyi araştırmak.
Materyal ve Metod: SSK Ankara Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesine Ocak 2002-Nisan 2003 yılında başvuran preeklampsi olguları çalışmaya dahil edildiler. Hastalardan 24 saatlik idrar toplandı ve rasgele idrar örnekleri alındı.
Bulgular: Toplam 46 hasta çalışmaya dahil edildi. 24 saatlik idrarda protein/kreatinin [P:C] oranı arasında güçlü bir korelasyon bulundu (r=0,68; p<0,001). [P:C] oranı ve 24 saatlik idrarda protein atılımı ile gestasyonel yaş ve anne yaşı arasında bir ilişki saptanmadı.
Sonuçlar: Çalışma rasgele idrarda bakılan [P:C] oranın 24 saatlik idrarda protein atılımını öngörebilecegini desteklemektedir.
Anahtar Kelimeler: Preeklampsi, proteinüri, gebelik, proteinin kreatinin oranı.

ABSTRACT

Objective : The aim of study was to validate the prediction of 24-hour urine protein excretion by a random voided urine protein-to-creatinine ([P:C])ratio.
Materials and Methods : The patients admitted with preeclampsia to perinatology clinic of SSK Maternity and Women Health Teaching Hospital at January 2002-April 2003 were recruited. A random, single voided urine specimen was obtained before completion of the 24-hour urine collection and analyzed for P: C ratio.
Results : Forty-six patients were included in the study. There was a significant correlation between the 24-hour urine collection and the [P:C] ratio (r=0.68, p<0.001). There was no correlation between 24-hour urine collection and the [P:C] ratio with maternal age and gestational weeks.
Conclusion : The study supports the use of single voided [P:C] ratio in preeclamptic pregnant patients to predict the 24-hours result.
Key words : Preeclampsia, proteinuria, pregnancy, protein-to-creatinine ratio.

GİRİŞ

Proteinüri preeklamsinin tanısını ve şiddetini belirleyen bulgulardan biridir. Gebelik sırasında günlük 200-300 mg protein atılımı fizyolojik kabul edilmektedir. Preeklamptik olgularda ≥300 mg/gün protein atılımı anormal, ≥5 gr/gün protein atılımı ise şiddetli protenüri olarak sınıflandırılmaktadır. Rasgele idrarda bakılan protein miktarına göre ise hafif proteinüri 30-100 mg/dl, şiddetli proteinüri 300-2000 mg/dl olarak sınıflandırılmıştır (1).

İdrarda protein miktarı sıklıkla rasgele idrar örneğinde semikantitatif üriner "dipstick" ile belirlenmektedir. Gözlemci farkının büyük olması ve gün içerisinde atılan protein miktarının değişiklik göstermesinden dolayı bu yöntemin tanısal geçerliliği düşüktür (2-5). Standart yöntem olan 24 saatlik idrarda protein ölçümü ise zaman alıcı olmasının yanısıra günlük idrarın tam toplanamamasından kaynaklanan subjektif hatalara açık olması nedeniyle değişken sonuçlar verebilmektedir. Gebe olmayan populasyonda rasgele idrarda protein kreatinin oranının ([P:C]) 24 saatlik protein atılımı ile kuvvetli korelasyon gösterdiği bildirilirken bu durumun gebelikte de geçerliliğini bildiren çalışmalar yayınlanmıştır (6-10). Bu araştırmanın amacı rasgele idrarda [P:C] oranına bakılarak 24 saatlik idrarda protein atlımının ne şekilde öngörülebileceğini araştırmaktır.

MATERYAL ve METOD

Çalışma 2002 yılında SSK Ankara Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi perinatoloji kliniğinde yatırılarak takip edilen preeklampsi olgularında yürütüldü. Bu amaçla kan basıncı 140/90 üzerinde ölçülen ve rasgele idrarda ≥30 mg/dl protein saptanan hastalar prospektif olarak çalışmaya dahil edildiler. Kronik böbrek hastalığı olan ve kronik hipertansif olgular çalışmaya dışı tutuldular. Hastalardan çalışma için sözel izin alındı.

Tüm olgularda 24 saatlik idrar toplanmasına sabah başlanıldı. Rasgele idrar ve serum örnekleri 24 saatlik idrar toplanmasından önce alındı. Rastgele idrar örneği için sabah elde edilen ilk idrar kullanılmadı. İdrarda protein ölçümü triklor asetik asit yöntemiyle yapıldı. Kreatinin düzeyleri ise Beckman Synchron CX Delta System (Beckman Instruments, USA) ile Jaffe metoduna göre ölçüldü.

24 saatlik idrarda protein atılımı ve rasgele idrarda [P:C] oranı arasındaki ilişkiyi araştırmak için Linear regresyon analizi kullanıldı. İlişkinin kuvveti Pearson korelasyonu ile analiz edildi. İstatistiksel işlemler için SPSS 10,0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) programı kullanıldı.

BULGULAR

Çalışma süresi boyunca toplam 151 hastadan 24 saatlik idrar toplandı. Bu hastalar içerisinde rasgele idrarda >30 mg/dl proteinüri saptanan 46 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 30,1±4,6 (22-38), ortalama gestasyonel hafta 32,3±5,4 (24-40) olarak bulundu. Otuz üç olgu (%71,7) primigravid idi. Dokuz gebe (%19,6) birinci trimesterde, 37 (%80,4) gebe ikinci trimesterdeydi.

Otuz hastada (%65,2) idrarda ≥300 mg günlük protein atılımı saptandı. Tablo 2'de hastalarda serum ve idrarda yapılan protein ve kreatinin ölçümleri verilmiştir. 24 saatlik idrarda 2 g ve üzerinde protein atılımı saptanan 7 olgu (%15,2) mevcuttu.

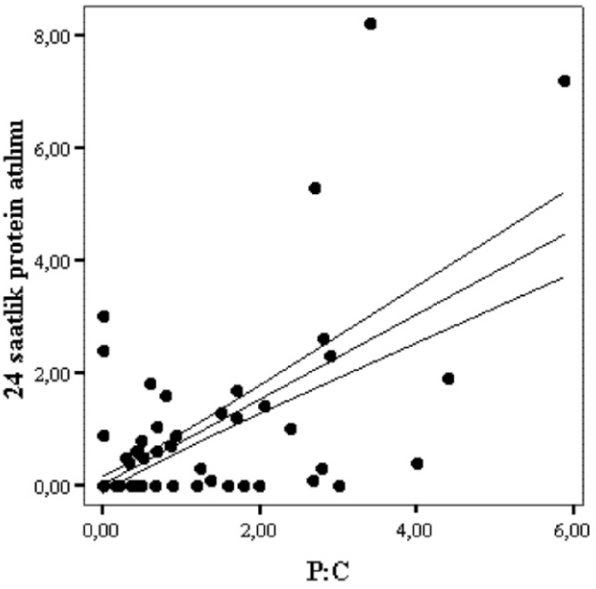
Tablo I. Serum ve idrarda protein ve kreatinin değerleri

	Sonuçlar	
	Ortalama±SS	**Medyan**
Serum kreatinin (mg/dl)	0,7±0,2	0,7(0,1-0,9)
24 saatlik idrar		
Hacim (L)	2,2±0,8	2,2(1,0-3,9)
Protein (g)	1,1±1,8	0,5(0-8,2)
Rasgele idrar		
Protein (mg/dl)	160±117	155(0-600)
Kreatinin (mg/dl)	140,53±100	105(37-368)
Rasgele idrar [P:C]	1,4±1,32	0,88(0-5,9)

Şekil 1 de P:C oranı ve 24 saatlik idrarda protein düzeyi arasında saptanan ilişki gösterilmektedir. İki ölçüm arasında güçlü bir korelasyon bulundu (r=0,68, p<0,001, R^2=0,45). [P:C] oranı ile gestasyonel yaş ve anne yaşı arasında; 24 saatlik idrarda protein ile gestasyonel yaş ve anne yaşı arasında herhangi bir ilişki bulunamadı (sırayla r=0,11 p=0,5; r=0,02 p=0,8; r=0,07 p=0,6; r=0,03 p=0,8). Multiple linear regresyon analizinde 24 saatlik protein atılımını öngören tek bağımsız değişken [P:C] oranıydı (r=0,53; p<0,001). Anne yaşı ve gestasyonel haftanın modele eklenmesi anlamlı bir katkı yaratmadı.

TARTIŞMA

Preeklampsi olgularında 24 saatlik idrar toplanarak protein atılımının ölçülmesi yaygın olarak kullanılan güvenilir bir yöntemdir. Ancak zaman alıcı bir test olması ve özellikle idrarın toplanma aşamasında hasta uyumsuzluğuna bağlı olarak hataya açık olması uygulanmasında güçlük arz etmektedir. Pratikte protein atılımını ölçmede en sık kullanılan yöntem rasgele idrarda dipstick ile protein bakılmasıdır. Ancak bu test düşük özgüllük ve duyarlığı nedeniyle günlük protein atılımını öngörmede güçlü değildir (3-5).



Şekil 1. Rasgele idrarda [P:C] oranı ve 24 saatlik idrarda protein miktarı arasındaki ilişki.
(24 saatlik protein (g)=0,70[P:C]+0,16; R^2=0,45; %95 CI aralığı ile verilmiştir.)

Rasgele idrarda [P:C] oranının gebe olmayan ve değişik derecelerde böbrek yetmezliği olan olgularda protein atılımını öngörmede kullanılabileceği önceki yayınlarda belirtilmektedir (6). Bu oranın <0,2 olduğu olguların normal populasyonu temsil ettiği, >3,5 ölçülen olguların ise nefrotik aralıkta olduğu bildirilmiştir (6,7,11,12). Yakın zamanda yapılan çalışmalarda, gebelerde de anne yaşı, gestasyonel hafta, hipertansiyon varlığı ve pariteden bağımsız olarak rasgele idrar örneğinde [P:C] oranı ve protein atılımı arasında korelasyon olduğu değişik araştırmacılar tarafından gösterildi (8-11, 13). Ancak bu çalışmalardan yalnız bir tanesinde örneklemin proteinüri prevelası belirtilmiş ve ilişki üzerine etkili olabilecek diğer değişkenler dikkate alınmıştır (13). Çalışmamızda rasgele idrar örneğinde protein atılımı tespit edilen bir grup hastada, rasgele idrar örneğinde [P:C] oranının geniş bir proteinüri aralığında günlük protein atılımını yüksek bir doğrulukta öngörebileceği tespit edildi. Günlük protein atılımı ve [P:C] oranı arasındaki ilişki anne yaşı ve gestasyonel haftadan bağımsız bulundu. Bu bulgular Neithardt ve ark. bulgularını desteklemektedir (13).

Tanısal bir testin klinik geçerliliği, testin prediktif değerleri ile belirlenmektedir. Prediktif değer ise testin duyarlık ve özgüllük verileri ile hastalığın prevelansına bağlıdır. [P:C] oranının bir test olarak pozitif ve negatif prediktif değeri için geçerli bir veri henüz mevcut değildir. Çalışmaların birçoğunda hastaların proteinüri aralığı ve incelenen populasyonun proteinüri prevelansı belirsizdir (8, 9, 13-15).

[P:C] oranının günlük protein atılımını öngörmede hızlı sonuç veren bir test olarak kullanılabilmesi için öncelikle günlük ≥300 g protein atılımını öngören güvenilir bir eşikdeğerin hesaplanması ve hedef populasyonda proteinurinin prevelansının bilinmesi gereklidir. Gebe populasyonda yapılmış birkaç çalışmada ≥300 mg/gün protein atılımını [P:C] oranının 0,2-0,3 aralığında bir eşikdeğeri ile öngörebileceği bildirilmektedir. Ancak güvenilir bir eşikdeğer henüz hesaplanmış değildir. Bu amaçla geniş proteinüri aralığında çok sayıda hasta içeren bir örneklem gereklidir. Bu bağlamda rasgele idrar örneğinde [P:C] oranı bir test olarak henüz klinik kullanıma uygun değildir.

Sonuç olarak, çalışmamız, preeklampsi olgularında gestasyonel yaş ve anne yaşından bağımsız olarak, [P:C] oranının günlük protein atılımı ile güçlü bir korelasyon gösterdiğine dair mevcut bulguları desteklemektedir.

KAYNAKLAR

1. Cunningham FG, Williams JW. Williams obstetrics. 21st ed. New York: McGraw-Hill; 2001:567-78.
2. Gleicher N, Buttino L. Principles & practice of medical therapy in pregnancy. 3rd ed. Stamford, Conn.: Appleton & Lange; 1998:1008-21.
3. Kuo VS, Koumantakis G, Gallery ED. Proteinuria and its assessment in normal and hypertensive pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1992;167(3):723-8.
4. Meyer NL, Mercer BM, Friedman SA, Sibai BM. Urinary dipstick protein: a poor predictor of absent or severe proteinuria. Am J Obstet Gynecol 1994;170(1 Pt 1):137-41.
5. Harrison NA, Rainford DJ, White GA, Cullen SA, Strike PW. Proteinuria-what value is the dipstick? Br J Urol 1989;63(2):202-8.
6. Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, Garella S. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. N Engl J Med 1983;309(25):1543-6.
7. Kristal B, Shasha SM, Labin L, Cohen A. Estimation of quantitative proteinuria by using the protein-creatinine ratio in random urine samples. Am J Nephrol 1988;8(3):198-203.
8. Jaschevatzky OE, Rosenberg RP, Shalit A, Zonder HB, Grunstein S. Protein/creatinine ratio in random urine specimens for quantitation of proteinuria in preeclampsia. Obstet Gynecol 1990;75(4):604-6.
9. Quadri KH, Bernardini J, Greenberg A, Laifer S, Syed A, Holley JL. Assessment of renal function during pregnancy using a random urine protein to creatinine ratio and Cockcroft-Gault formula. Am J Kidney Dis 1994;24(3):416-20.
10. Robert M, Sepandj F, Liston RM, Dooley KC. Random protein-creatinine ratio for the quantitation of proteinuria in pregnancy. Obstet Gynecol 1997;90(6):893-5.
11. Boler L, Zbella EA, Gleicher N. Quantitation of proteinuria in pregnancy by the use of single voided urine samples. Obstet Gynecol 1987;70(1):99-100.
12. Sessoms S, Mehta K, Kovarsky J. Quantitation of proteinuria in systemic lupus erythematosus by use of a random urine collection. Arthritis Rheum 1983;26(7):918-20.
13. Neithardt AB, Dooley SL, Borensztajn J. Prediction of 24-hour protein excretion in pregnancy with a single voided urine protein-to-creatinine ratio. Am J Obstet Gynecol 2002;186(5):883-6.

Kadın Doğum Dergisi
2003;1(4) : 258-261

DOĞUM EYLEMİNİN İNDÜKSİYONU AMACIYLA ORAL ve VAJİNAL MİSOPROSTOLÜN RANDOMİZE BİR ÇALIŞMADA KARŞILAŞTIRILMASI

Oral and Vaginal Misoprostol For Induction Of Labor: A Randomized Clinical Trial

Dr. R. Atakan Al, Dr. İsmail Dölen, Dr. Serdar Yalvaç, Dr. Murat Ülger, Dr. Okyar Erol, Dr. Orhan Gelişen

SSK Ankara Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi, Perinatoloji Ünitesi

ÖZET

Amaç: Oral ve vajinal misoprostol kullanımının etkinliğini ve güvenirliğini karşılaştırmak

Materyal ve Metod: Bishop skoru ?6 olan toplam 150 term gebe hastaya 50ìg vajinal yada 100ìg oral misoprostol 3 saat aralıkla verildi. Ana sonuç değişkeni olarak indüksiyon-doğum süresi değerlendirildi. Toplam 77 hastaya vajinal, 73 hastaya oral misoprostol uygulandı.

Bulgular: Ortalama indüksiyon-doğum süresi vajinal yolda 9,3 (3-27) saat oral yolda 10,3(3,8-32) saat bulundu ve fark istatistiksel olarak anlamsızdı. Oral yolda daha yüksek dozda misoprostol kullanıldı (2[1-4] vs. 1[1-3]; p<0,001). Vajinal ve oral yolda hiperstimülasyon oranı benzer iken (%5,2 vs %8,2) taşisistol oral yolda belirgin bir şekilde daha yüksek oranda izlendi (%4 vs %23,9; p=0,01). Oksitosin ile eyleme yardıma oral yolda vajinal yoldan daha gereksinim duyuldu (%38,3 vs. %18,2; p=0,01). Sezaryen oranları her iki grupta farksızdı (%24,7 vs %15,1, p=0,14). Her iki grupta da yenidoğan yoğun bakımda 24 saatin üzerinde takip edilen bebek yoktu.

Sonuçlar: Vajinal 50ìg ve oral 100ìg misoprostolün doğum eyleminin indüksiyonu amacıyla her 3 saatte bir kullanımı eşit etkinliğe sahiptir. Ancak yüksek taşisistol oranları özellile oral kullanımda güvenlik açısından sorun oluşturmaktadır.

Anahtar sözcükler. Misoprostol, doğum eyleminin indüksiyonu, servikal olgunlaştırma.

ABSTRACT

Objective: To compare the efficacy of oral and vaginal misoprostol for induction of labor.

Materials and Methods: One hundred fifty subjects with medical or obstetric indications for labor induction with Bishop =6 were randomly assigned to receive orally or vaginal administered misoprostol. One hundred µg oral misoprostol or 50 µg vaginal was administered in every 3 hours. Main goal was to evaluate the duration of induction to delivery time. Of the 150 subjects 77 received vaginally administered misoprostol and 73 received orally administered misoprostol. The time intervals from start of induction to delivery were same between two routes (9,3[3-27 hours] vaginal vs. 10,3[3,8-32] hours oral; p>0,05). Orally treated patients required significantly more doses than vaginally treated patients (2[1-4] vs. 1[1-3]; p<0,001). More women were required oxytocin augmentation in the oral group (38,3% vs. 18,2%; p=0,01)). Uterine hyperstimulation rate (5,2% vaginal vs. 8,2% oral, p>0,05) was similar in the two groups although there was a higher incidence of tachysystole (4,0% vaginal vs. 23,9%oral, p<0,01) in the oral misoprostol group. Cesarean section rates were also similar in the two groups (24,7% vaginal vs. 15,1% oral, p=0,14).

Conclusions: Oral misoprostol has equal efficacy with vaginal misoprostol however is associated with higher frequency of excessive uterine activity.

Keywords: Misoprostol, labor induction, cervical ripening.

GİRİŞ

Bir prostoglandin analogu olan misoprostolün oral veya vajinal yoldan kullanımının term gebelerde doğum eylemini indüklemede etkili bir ilaç olduğu bilinmektedir. Bu amaçla yapılmış çok sayıda çalışmaya karşın optimal doz, verilme sıklığı ve verilme yolu henüz belirlenememiştir.

Misoprostolün doğum eyleminin indüksiyonu amacıyla term gebelerde vajinal yoldan kullanımı geniş olarak araştırılmıştır (1-4). Bu amaçla 25µg vajinal misoprostolün 4-6 saatte bir uygulanması önerilmektedir (5). Ancak mevcut literatür, 50 µg dozda kullanıldığında eylemi daha kısa sürede ve muhtemelen benzer komplikasyon oranları ile etkin olarak indükleyebileceğini göstermektedir (4). Oral misoprostol kullanımı ise henüz etraflıca incelenmemiştir (6-15). Önceki çalışmalardan her iki yol için uygun doz ve şema kullanıldığında benzer sonuçlar alındığı izlenmektedir. Misoprostolün oral kullanımı hastalar tarafından daha kabul edilebilir bir yöntemdir ve invazif olmaması nedeniyle daha cazip gözükmektedir. Potansiyonel olarak daha az vajinal muayene gerektirmesi nedeniyle daha düşük oranda peripartum enfeksiyon yolaçabilir ve güvenilir olduğu gösterilebilirse hastanede izleme ihtiyaç duyulmadan kullanılabilr.

Oral misoprostol kullanımı ile igili daha fazla çalışmaya gereksinim vardır. Bu çalışmanın amacı 3 saatte bir 50 µg vajinal ve 100 µg oral misoprostol kullanımının etkinliğini karşılaştırmaktır.

MATERYAL ve METOD

Çalışma 2002 yılında SSK Ankara Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesine başvuran hastalar üzerinde yürütüldü. Araştırma yöntemi hastane etik komitesi tarafından onaylandı. Çalışmaya; 1) tek, canlı, membran rüptürü olmamış, 2) baş gelişi, 3) gestasyonel yaşı 36-43 haftalar arasında olan, 4) Bishop skoru >6, 5) parite ≤6, 6) tahmini fetal ağırlığı <4500 g, 7) NST reaktif, ve 8) saatte <6 kontraksiyonu olan gebeler dahil edildi. Çalışma dışı tutulma kriterleri ise ;

1) nonreassuring NST, 2) indüksiyona obstetrik kontraendikasyon, 3) açıklanamayan vajinal kanama,
4) prostaglandin allerjisi ve 5) geçirilmiş sezaryan öyküsü olarak kabul edildi.

Araştırma kriterlerine uygun olan tüm gebeler çalışmaya davet edildi ve bilgilendirilmiş onam formunu onaylayanlar çalışmaya dahil edildiler. Katılımcılar maksimum 6 dozu aşmamak üzere, her 3 saatte bir 50 µg vajinal yada 200 µg oral misoprostol kollarından birisine dahil edildiler. Randomizasyon rastgele sayılar tablosu kullanılarak oluşturulan bir liste ile yapıldı. Çalışmaya dahil edilen her hastaya boş olan ilk kayıt numarası verilerek, karşılığı olan kola alındı. Araştırmada 200 µg misoprostol tabletleri kullanıldı ve tabletler elde bölünmek suretiyle hazırlandı. Çalışma perinatoloji servisi ve doğumhanede yürütüldü.

Başlangıçta hastalara ultrasonografi, pelvik muayene, NST yapıldı ve uterin aktiviteleri değerlendirildi. Her dozdan önce ve sonra yaklaşık 30 dakika NST, her dozdan önce pelvik muayene yapıldı. Bishop skoru >10 olan, suyu gelen ya da 10 dakika içerisinde 3 ve üzerinde etkin kasılmaları olan hastalar, misoprostol dozu tekrarlanmayarak, doğumhaneye nakledildiler. Misoprostol, anormal fetal kalp trasesi (fetal taşikardi, bradikardi, geç deselerasyon, şiddetli varyabl deselerasyon, varyabilite kaybı) veya anormal uterin kontraksiyon (taşisistol, hipertonus, hiperstimülasyon) saptanan hastalarda tekrarlanmadı. Taşisistol birbirini takip eden iki peryotta 10 dakikalık sürede 6 ve üzerinde uterus kasılması; hipersitimülasyon kasılma ile birlikte fetal kalp atımlarında deselerasyon; hipertonus, 2 dakika ve üzerine süren kasılmalar olarak tariflendi (16). Hipertonik kasılmaları olan veya hiperstimule olan hastalara ritodrin ile müdahele edildi.

Yirmidört saat içerisinde aktif eyleme girmeyen, veya serviksi indüksiyona uygun olmayan hastalar indüksiyon başarısızlığı olarak kabul edildi. Çalışmanın ana değişkeni indüksiyondan doğuma kadar geçen süre olarak belirlendi. Bununla birlikte latent faz ve aktif faz süresi, taşisistol, hipersitümülasyon, eyleme yardım, sezaryen, fetal sıkıntıya bağlı sezeryan, yenidoğan yoğunbakım ünitesinde 24 saati aşan yatış oranı ve Apgar skorları değerlendirmeye alındı.

Hall ve arkadaşlarının bulgularına dayanılarak (9) ortalama indüksiyon-doğum süresinin standart sapması 480 dakika ve α=0,05 alındığında, iki yöntem arasında 4 saatlik bir farkın %80 doğruluk ile gösterilebilmesi için 122 hasta gerektigi tespit edildi. Sezaryen oranı yaklaşık %20-25 kabul edilerek örneklem büyüklüğü 150 olarak hesaplandı.

BULGULAR

Çalışma kriterlerine uygun 150 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların maternal ve neonatal demografik bilgileri Tablo 1'de özetlenmiştir. İki grup arasından bu açıdan fark bulunmadı.

İndüksiyon sonuçları tablo 2'de verilmiştir. Çalışmanın ana sonucu olan indüksiyon-doğum süresi iki yol arasında farksız bulundu (Tablo 2). Yalnız vajinal doğum yapan hastalar dikkate alındığında, iki grupta indüksiyon-doğum süreleri yine benzerdi. Vajinal yolda 3 (%3,4) oral yolda 5 (%6,8) hastada doğum 24 saattten daha geç gerçekleşti ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. İndüksiyon yalnız oral misoprostol uygulanan bir hastada başarısız oldu ve hasta sezaryen ile doğurtuldu.

Eylemin latent faz ve aktif faz süreleri karşılaştırıldığında iki grup arasında fark bulunamadı. Ancak oral ilaç alan hastalarda oksitosin ile eyleme yardım oranı ve ilaç dozu vajinal yola göre daha yüksekti. Hiperstimülasyon her iki grupta benzer sıklıkta izlenirken, taşisistol sıklığı oral yolda belirgin bir şekilde daha yüksekti. Sezaryen oranı ve fetal sıkıntıya bağlı acil sezaryen oranı her iki grupta benzer bulunudu. Vajinal misoprostol uygulanan 2, oral misoprostol uygulanan 5 hasta ritodrin ile engellenemeyen hiperstimülasyona bağlı olarak acil sezeryana alındı. Bu yedi hastanın ikisinde oligohidramniyoz mevcuttu ve bir gebe SGA bebek (tahmini fetal ağırlık <%3, umblikal arter dopleri normal)) tanısı ile takip edilmekteydi. Oral misoprostol kullanan hastalarda hiperstimülasyona bağlı sezaryen oranı yüksek bulunmakla birlikte, gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tablo I. Maternal ve neonatal demografik veriler. Veriler ortalama±ss, medyan (min-max) veya n(%) olarak sunulmuştur (ns= istatistiksel olarak anlamsız, p<0,05).

	Vajinal (n=77)	**Oral** (n=73)	***p***
Anne yaşı	24,5(18-38)	24(17-41)	ns
Gestasyonel yaş	40,9(37,7-44)	41(37-42,4)	ns
Bishop skoru	2 (1-5)	3(0-5)	ns
Nulliparite	44 (57,1)	45 (61,6)	ns
İndüksiyon endikasyonları			ns
Günaşımı (>41^0 hafta)	37(48,0)	39(53,5)	
IUGR	6(7,8)	4(5,5)	
Oligohidramniyon	20(26,0)	15(20,5)	
Diğer	14(18,2)	15(20,5)	
Neonatal doğum ağırlığı	3398±500	3371±483	ns

Tablo 2.
İndüksiyon sonuçları.
Veriler ortalama±ss,
medyan (min-max)
veya n(%) olarak sunulmuştur
(ns= istatistiksel
olarak anlamsız, p<0,05).

	Vajinal (n=77)	**Oral** (n=73)	***p***
Doz sayısı	1 (1¯3)	2(1-4)	<0,001
İndüksiyon-doğum zamanı	9,3(3-27)	10,3(3,8-32)	ns
İndüksiyon- vajinal doğum zamanı	9,4(5-24,5)	10,2(4,3-32)	ns
İndüksiyon-doğum zamanı			
Nullipar	10,5(3-27)	10,3(3,8-31)	ns
Multipar	8,0(3,8-24)	8,5(4,3-32)	ns
Latent faz süresi	295,3±123,6	339,1±164,1	ns
Aktif faz süresi	319,2±225,6	336,4±299,5	ns
<24 sa. doğum	74(96,1)	68(93,2)	ns
Oksitosin ile eyleme yardım	14(18,2)	28(38,3)	0,01
Hiperstimülasyon	4(5,2)	6(8,2)	ns
Taşisistol	3(4,0)	17(23,9)	<0,01
Mekonyum	5(6,5)	16(22)	<0,01
Sezaryen oranı	19(24,7)	11(15,1)	ns
Fetal distrese bağlı	11(14,3)	7(9,6)	ns
Hiperstimülasyon	2(2,6)	5(6,8)	ns
Başarısız indüksiyon	-	1(1,4)	ns

Mekonyum salınımı oral yolda vajinal yolda göre belirgin olarak daha sık izlendi (Tablo 2). Ancak hiçbir bebekte mekonyum aspirasyon sendromu tespit edilmedi. Apgar skoru 7 ve altında olan veya yenidoğan yoğun bakımda yirmidört saatin üzerinde yatırılan bebek mevcut değildi.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, oral ve vajinal misoprostolün etkinliği indüksiyon-doğum zamanı açısından karşılaştırıldı. 100 µg vajinal ve 50 µg oral misoprostol 3 saatte bir tekrarlanmak suretiyle uygulandığında her iki yolda da indüksiyon-doğum süresi benzer bulundu.

İngilizce literatürde, vajinal ve oral yolu karşılaştıran randomize sekiz klinik çalışma bulunmaktadır. Misoprostol değişik doz ve şemalarda uygulandığında değişik sonuçlar bildirilmiştir (7-10, 12, 14, 15). Vajinal misoprostol eşit dozlarda kullanıldığında oral yola göre daha kısa indüksiyon süresi sağlanmakta ve daha az oksitosin ile eyleme yardıma ihtiyaç duyulmaktadır (8, 10, 12, 15, 17). Daha yüksek oral dozlar kullanıldığında ise her iki yol eş etkinlikte gözükmektedir. Ancak oral 200 µg doz tekrarlayarak kullanıldığında yüksek taşisistol ve veya hiperstimülasyon bildirilmiştir (4).

Eşit dozlarda kullanıldığında vajinal kullanımın daha etkin olması farmakokinetik özelliklere bağlı olabilir. İki yolun farmakokinetik özellikleri farklıdır. Oral misoprostol preparatı vajinal kullanıldığında reprodüktif yoldaki etkinliğinin arttığı, gastrointestinal yan etkilerinin azaldığı izlenmektedir. Misoprostol vajinal olarak uygulandığında plazma konsantrasyonu 2 saat içinde tepe yapmakta ve yavaş olarak azalmaktadır (18). Oral misoprostol ise tepe serum konsantrasyonuna 30 dakikada ulaşmakta ve presistemik hepatik metabolizasyon ile serum konsantrasyonu kısa sürede azalmaktadır. Vajinal kullanımda daha yavaş ve düşük tepe değerine ulaşılmakla birlikte ilacın toplam etkisi daha fazladır (18). Vajinal kullanımın serviks üzerinde doğrudan kasılmayı artırıcı bir etkisi de olabilir.

Çalışmamızda oksitosin ile eyleme yardım oral yolda belirgin bir şekilde daha sık oranda izlendi. Latent faz sürelerinin benzer olmasına karşın eyleme yardım oranlarının farklı bulunması iki yol arasındaki farmakokinetiğin farklı olmasıyla açıklanabilir. Vajinal misoprostolün yarı ömrünün daha uzun olması ve serviks üzerindeki muhtemel doğrudan etkisi nedeniyle daha uzun süreli etki göstermesi bu farklılığı açıklar gözükmektedir.

Çalışmada oral yolda taşiflaksi belirgin bir şekilde vajinal yola göre daha yüksek oranda izlendi. Önceki çalışmalarda da %23,6-38,7 düzeylerinde yüksek sonuçlar bildirilmiştir (7, 19, 20). Çalışmamızda hiperstimülasyon oral ve vajinal yolda sırasıyla %5,2 ve %8,2 oranında saptandı. Sürekli fetal monitorizasyon yapılmadığı da göz önüne alındığında özellikle misoprostolün hastane dışı kullanımı açışından bu bulgular dikkat çekicidir.

Mevcut çalışma yenidoğan sonuçlarını değerlendirmek için tasarlanmamış olsa da düşük Apgar skoru ve yenidoğan yoğun bakımda 24 saati aşan hospitalizasyon mevcut değildi. Ancak neonatal sonuçların değerlendirilmesi açısından çalışmanın örneklem sayısı yeterli değildir.

Sonuç olarak, 100µg oral ve 50µg vajinal misoprostol doğum eylemini indüklemede eşdeğer bir etkinliğe sahiptir. Ancak yüksek hiperstimülasyon ve taşisistol oranları özellikle oral kullanımda güvenlik açısında sorun oluşturmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Blanchard K, Clark S, Winikoff B, Gaines G, Kabani G, Shannon C. Misoprostol for women's health: a review. Obstet Gynecol 2002; 99:316-32.
2. Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Misoprostol for cervical ripening and labor induction: a systematic review of the literature. Clin Obstet Gynecol 2000; 43:475-88.
3. Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Wears RL, Delke I, Gaudier FL. Misoprostol for cervical ripening and labor induction: a meta analysis. Obstet Gynecol 1997; 89:633-42.
4. Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Delke I. Labor induction with 25 microg versus 50 microg intravaginal misoprostol: a systematic review. Obstet Gynecol 2002; 99:145-51.
5. Goldberg AB, Greenberg MB, Darney PD. Misoprostol and pregnancy. N Engl J Med 2001; 344:38-47.
6. Abramovici D, Goldwasser S, Mabie BC, Mercer BM, Goldwasser R, Sibai BM. A randomized comparison of oral misoprostol versus Foley catheter and oxytocin for induction of labor at term. Am J Obstet Gynecol 1999; 181:1108-12.
7. Adair CD, Weeks JW, Barrilleaux S, Edwards M, Burlison K, Lewis DF. Oral or vaginal misoprostol administration for induction of labor: a randomized, double-blind trial. Obstet Gynecol 1998; 92:810-3.
8. Bennett KA, Butt K, Crane JM, Hutchens D, Young DC. A masked randomized comparison of oral and vaginal administration of misoprostol for labor induction. Obstet Gynecol 1998; 92:481-6.
9. Hall R, Duarte-Gardea M, Harlass F. Oral versus vaginal misoprostol for labor induction. Obstet Gynecol 2002; 99:1044-8.
10. Kwon JS, Davies GA, Mackenzie VP. A comparison of oral and vaginal misoprostol for induction of labour at term: a randomised trial. BJOG 2001; 108:23-6.
11. Ngai SW, To WK, Lao T, Ho PC. Cervical priming with oral misoprostol in pre-labor rupture of membranes at term. Obstet Gynecol 1996; 87:923-6.
12. Wing DA, Ham D, Paul RH. A comparison of orally administered misoprostol with vaginally administered misoprostol for cervical ripening and labor induction. Am J Obstet Gynecol 1999; 180:1155-60.
13. Wing DA, Park MR, Paul RH. A randomized comparison of oral and intravaginal misoprostol for labor induction. Obstet Gynecol 2000; 95:905-8.
14. Windrim R, Bennett K, Mundle W, Young DC. Oral administration of misoprostol for labor induction: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 1997; 89:392-7.
15. Fisher SA, Mackenzie VP, Davies GA. Oral versus vaginal misoprostol for induction of labor: a double-blind randomized controlled trial. Am J Obstet Gynecol 2001; 185:906-10.
16. Curtis P, Evens S, Resnick J. Uterine hyperstimulation. The need for standard terminology. J Reprod Med 1987; 32:91-5.
17. Toppozada MK, Anwar MY, Hassan HA, el-Gazaerly WS. Oral or vaginal misoprostol for induction of labor. Int J Gynaecol Obstet 1997; 56:135-9.
18. Zieman M, Fong SK, Benowitz NL, Banskter D, Darney PD. Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. Obstet Gynecol 1997; 90:88-92.
19. Carlan SJ, Bouldin S, Blust D, O'Brien WF. Safety and efficacy of misoprostol orally and vaginally: a randomized trial. Obstet Gynecol 2001; 98:107-12.
20. Wing DA. Labor induction with misoprostol. Am J Obstet Gynecol 1999; 181:339-45.

Kadın Doğum Dergisi
2003;1(4) : 262-265

YÜKSEK RİSKLİ GEBE POPULASYONUNDA FETAL KARDİYAK HİPEREKOJEN ODAĞIN KLİNİK ÖNEMİ

Clinical Significance Of Hyperechogenic Foci In The Fetal Heart In High-Risk Pregnant Population

Dr.Yalçın KİMYA, Dr.Mümin KARAHASAN
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: İkinci trimester fetüslerde saptanan intrakardiyak hiperekojen odaklar ile yapısal kardiyak patolojiler ve kromozom anomalileri arasındaki ilişkinin araştırılması.
Materyal ve Metod: Aralık 1998 - Aralık 2002 tarihleri arasında amniyosentez yapılan 1250 yüksek riskli gebenin kayıtları incelendi. Ultrasonografik incelemede, fetal intrakardiyak hiperekojen odak saptanan 35 fetüs ile fetal intrakardiyak hiperekojen odak saptanmayan fetüslardan randomize edilen 46 fetüs karşılaştırıldı.
Bulgular: Yüksek riskli gebelerde % 2,8 oranında fetal intrakardiyak hiperekojen odak saptandı. Hiperekojen odaklar, % 97,1 sol ventrikülde, % 2,9 sağ ventrikülde idi. Anne yaşı, gebelik ve doğum sayısı, fetal intrakardiyak hiperekojen odağı bulunan grupta anlamlı olarak düşük bulundu (p0,05). Ekojen odağı olan ve olmayan iki grup arasında kromozomal anomali yönünden fark saptanmadı (p0,05).
Sonuçlar: Yüksek riskli gebeliklerin ikinci trimester ultrasonografisinde saptanan fetal intrakardiyak hiperekojen odaklar yapısal fetal kalp kardiyak ve kromozomal anomaliler ile ilişkili değildir.
Anahtar Kelimeler: İntrakardiyak ekojen odak, prenatal tanı, aneuploidi.

ABSTRACT

Objective: To search for the relationship between intracardiac hyperechogenic foci detected in the second trimester fetuses and structural cardiac pathologies as well as chromosomal abnormalities.
Materials and Methods: The data of 1250 pregnants amniocentesised between December 1998-September 2002 were analyzed retrospectively. The 35 fetuses with detected fetal intracardiac hyperechogenic foci were compared with the 46 fetuses selected randomly from those without fetal intracardiac hyperechogenic foci.
Results: Pregnants bearing high risk were found to have fetal intracardiac echogenic foci with the rate of 2,8%. The 97,1% of the hyperechogenic foci were found in left ventricle and 2,9% were found in right. The age of pregnants, the gravida and the parity were significantly lower in the group with fetal intracardiac hyperechogenic focuses ($p<0,05$). There was no difference between the groups in means of chromosomal abnormalities ($p>0,05$).
Conclusion: The fetal intracardiac hyperechogenic foci detected by ultrasonography applied in the second trimester of pregnants bearing high risk was not related to the structural cardiac pathologies and chromosomal abnormality.
Key Words: Intracardiac echogenic focus, prenatal diagnosis, aneuploidy.

GİRİŞ

Yüksek çözünürlüklü ultrasonografi cihazlarının obstetrik pratiğe girmesi ile fetal kardiyak yapısal anomalilerin % 80'i prenatal dönemde saptanabilmektedir (1). İlk fetal intrakardiyak ekojen odak 1987'de tanımlanmıştır. İkinci trimester fetüslerin ultrasonografik incelemelerinde fetal kalbin 4 odacık görüntülemesi sırasında %0,46-20 arasında değişen sıklıkta fetal intrakardiyak hiperekojen odaklar izlenmektedir (2-7). Bu bulgunun kardiyak tümörler, myokardiyal disfonksiyon, yapısal konjenital kalp hastalıkları ve karyotip anomalileri ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar vardır (8).

Çalışmamızda ikinci trimesterde saptanan fetal intrakardiyak ekojen odakların yüksek riskli gebe populasyonda görülme sıklığı, aneuploidiler ve yapısal kardiyak anomaliler ile ilişkisini araştırdık.

MATERYAL VE METOD

Aralık 1998 - Aralık 2002 tarihleri arasında ikinci trimester ultrasonografik tarama için merkezimize refere edilen ve ultrasonografik incelemeyi takiben herhangi bir nedenle amniyosentez uygulanan 1250 gebenin kayıtları tarandı. Antenatal ultrasonografik taramalar perinatoloji ünitemizde aynı kişi tarafından Toshiba SSH, 140A 3,5 MHZ 'curvilinear transducer' kullanılarak yapıldı. İncelemeler sırasında fetal intrakardiyak hiperekojen odak saptanan 35 gebe çalışma grubunu oluşturdu. Kontrol grubu ise fetal intrakardiyak hiperekojen odak saptanmayan 1215 gebeden randomizasyon ile oluşturuldu (n=46). Her iki grubun demografik özellikleri, gebelik haftaları, aneuploidi riskleri, antenatal ultrasonografi bulguları ve karyotipleri karşılaştırıldı.

Verilerin analizinde t-test ve Mann-Whitney test kullanıldı. $P< 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi. Sonuçlar ortalama ± SD olarak verildi.

BULGULAR

Yüksek riskli 1250 gebenin ikinci trimester ultrasonografik değerlendirmesinde % 2,8 fetal intrakardiyak hiperekojenik odak (n=35) saptandı. İntrakardiyak hiperekojen odakların %97,1'i sol ventrikülde, %2,9'u sağ ventrikülde idi. Atriyal veya bilateral ekojen odak saptanmadı. Fetal intrakardiyak hiperekojen odağı olan ve olmayan gruplar; gebelik haftası, anomalili bebek öyküsü ve sigara içme oranları açısından benzer idi (Tablo 1).

Tablo 1: Gebelerin demografik özellikleri ve grup ilişkisi.

	Grup-I	Grup-II	p
Anne yaşı	30,29±4,27(24-39)	33,72±5,71 (21-42)	p<0,05
Gebelik sayısı	2,40±1,48 (1-6)	2,91±1,23 (1-6)	p<0,05
Doğum sayısı	0,74±0,82 (0-2)	1,25±0,97 (0-4)	p<0,05
Abortus (%)	%20,0	%34,8	p>0,05
Sigara içen (%)	%11,4	%15,2	p>0,05
Anomalili bebek öyküsü (%)	%5,7	%10,9	p>0,05
Gebelik haftası	18,6±1,6 (15-21)	19,2±1,3 (16-23)	p>0,05

Grup- I: ultrasonografide fetal intrakardiyak hiperekojen odak saptananlar
Grup-II: ultrasonografide fetal intrakardiyak hiperekojen odak saptanmayanlar

Tablo 2: Amniyosentez endikasyonları.

Amniyosentez endikasyonu	Grup-I		Grup-II	
	%	(n)	%	(n)
Maternal serum testinde risk yüksekliği olanlar	2,9	1	26,1	12
İleri maternal yaş	17,1	6	60,9	28
Kromozomal anomalili çocuk doğumu öyküsü	5,7	2	10,8	5
İzole fetal kardiyak hiperekojen odak	60,0	21	-	-
Ultrasonografide KEO'a ek bulgu mevcudiyeti	14,3	5	2,2	1

Grup- I: fetal intrakardiyak hiperekojen odak saptananlar (n = 35)
Grup-II: fetal intrakardiyak hiperekojen odak saptanmayanlar (n = 46)
KEO: kardiyak ekojenik odak

Tablo 3: Kardiyak ekojen odağı olan fetüslerde eşlik eden ultrasonografik bulgular ve fetal karyotip.

Ek ultrasonografik bulgular	Olgu sayısı	Kromozom yapısı
Polidaktili ve unilateral renal agenezi	1	46XY
Tek umblikal arter	2	46XX
Omfalosel, bilateral koroid pleksus kisti, hidrops, club food	1	46XY
Bilateral 5. parmak orta falanks kısalığı	1	47XX, +21

Tablo 4: Gruplarda kromozom yapılarının dağılımı.

Kromozom yapısı	Grup-I		Grup-II		p
	%	n	%	n	
46xx	54,3	19	47,8	22	p>0,05
46xy	42,8	15	50	23	p>0,05
Aneuploidi	2,9	1*	2,2	1**	p>0,05

Grup- I: fetal intrakardiyak hiperekojen odak saptananlar.
Grup-II: fetal intrakardiyak hiperekojen odak saptanmayanlar.
* 47XX +21; ** 69 XXX (Triploid poliploidi)

Tüm gebelerin %54,3'ü 35 yaş üstünde olup her iki grubun amniyosentez endikasyonları tablo 2'de görülmektedir. Fetal intrakardiyak hiperekojen odakların %85,7'si (n=30) izole iken beş olguda ek ultrasonografik bulgular mevcuttu (Tablo-3). Yaş ortalaması fetal intrakardiyak hiperekojen odağı olanlarda anlamlı olarak daha küçük idi ($p<0,05$). Ekojen odağı olan ve olmayanlar arasında kromozomal anomali oranlarında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Kardiyak hiperekojen odağı olan fetüslerde bir Down sendromu (47 XX, +21), hiperekojen kardiyak odağı olmayanlarda ise bir triploidi (69 XXX) saptandı (Tablo-4). Her iki fetüste ek ultrasonografik bulgu vardı. Triploidi saptanan 23 yaşındaki olgu 18 hafta 6 günlük gebeliği varken kardeşinde trizomi-21 bulunması nedeniyle merkezimize refere edilmişti. Ayrıca bu olgunun ultrasonografisinde lateral ventriküllerde dilatasyon saptanmıştı. Fetal intrakardiyak ekojen odağı olan ve trizomi 21 saptanan olgu ise ellerinde bilateral beşinci parmak orta falanks kısalığı saptanmıştı.

TARTIŞMA

Fetal intrakardiyak ekojen odak literatürde değişen sıklıkta bildirilmektedir (2-7,9,10). Bu veri değişkenliği olgu seçiminin yapıldığı populasyonların farklılığı, ultrasonografiyi yapan kişinin eğitim ve becerisi, kullanılan cihazın teknik özelliği ve ekojen odağın tanımlanmasında kullanılan kriterlerin farklılığından kaynaklanmaktadır (11). İnceleme sırasında fetüsün pozisyonu önemlidir. Apikal dört odacık görünümde intrakardiyak ekojen odakların %100'ü görüntülenebilirken, lateral yaklaşımda lezyonların ancak %29'u görüntülenebilmektedir (12). Bizim çalışmamız prenatal tanı amacıyla merkezimize gönderilen ve amniyosentez uygulanan yüksek riskli populasyonda yapıldı ve fetal kardiyak ekojen odak sıklığı %2,8 saptandı.

Levi ve arkadaşları 26 kardiyak ekojen odağın %92,3'ünü sol, %7,7'ini sağ ventrikülde izlemişlerdir. Sol ventrikülde ekojen odağın daha sık görülmesi solda papiller kasların sağa göre daha kalın olmasına bağlanmıştır (3). Schechter ve ark amniyosentez için refere edilen ikinci trimester gebelerin %3,5'inde saptadıkları fetal kardiyak ekojen odakların tümünü sol ventrikülde izlemişlerdir ve bu bulguyu normal fetal gelişimde bir varyasyon olarak yorumlamışlardır (2). Gary ve ark ise bu fetüslerin doğum ağırlığını ekojen odağı olmayanlardan anlamlı olarak daha düşük bulmuşlardır. Biz çalışmamızda fetal kardiyak ekojen odakların % 97,1'ini sol ventrikülde, % 2,9'unu sağ ventrikülde saptadık.

Bazı yazarlar fetal kardiyak hiperekojen odakların tromboz, kardiyak tümörler, myokardiyal disfonksiyon ve kromozomal anomalileri ile ilişki olduğunu ifade etmişlerdir (9,13). Büyük serilerin retrospektif analizlerinde %0,14 oranında kardiyak tümörler rapor edilmiştir (14). Biz gebelerimizin takibinde bunu destekleyecek bir bulguya rastlamadık.

Aneuploidi bulunan fetüslerin %19'unda fetal kardiyak ekojen odak saptanmış ve bu olguların tümünde ek ultrasonografi bulguları olduğu bildirilmiştir (15-17). Lehman ve arkadaşları Trizomi 13 olgularında %30 oranında kardiyak ekojen odak saptanmış ve bu olguların %91'inde ek ultrasonografi bulgusu olduğu bildirilmiştir (18). Ek ultrasonografik anomalilerin bulunması kromozom anormalliği olasılığını belirgin ölçüde arttırmaktadır. Bizim olgumuzun da ek anomalisi mevcuttu. Petrikovsky ve ark ise 15706 fetüsün ultrasonografik taramasında %0,019 izole kardiyak ekojen odak saptamışlar ve bunların hiçbirinde aneuploidi izlememişlerdir (4). Bizim de izole olgularımızın tümü normal karyotipe sahipti.

Fetal kardiyak ekojen odaklar ile kardiyak disfonksiyon, yapısal kalp anomalileri ve diğer yapısal fetal anomaliler arasında ilişki olmadığı da bildirilmektedir (9,19,20). Biz de çalışmamızda da fetal intrakardiyak hiperekojen odak ile yapısal fetal kardiyak anormallikler arasında ilişki saptamadık ($p>0,05$).

Sonuç olarak yüksek riskli gebelerin ikinci trimester ultrasonografisinde saptanan fetal intrakardiyak hiperekojen odaklar, yapısal fetal kalp ve kromozomal anormallikler ile ilişkili değildir. Ancak ek ultrasonografik anormallik olup olmadığını saptamak için ayrıntılı ultrasonografi yapılması önemlidir.

KAYNAKLAR

1- Merati R, Lovotti M, Norchi S, Teatini A, Tenore AC, Belloni C. Prevalence of fetal left ventricular hyperechogenic foci in a low risk population. Obstet Gynecol 1996; 103: 1102-4.

2- Schecter AG, Fakhry J, Shapiro LR, Gewitz MH. In utero thickening of the chordae tendinae: a cause of intracardiac echogenic foci. J Ultrasound Med 1987; 6: 691-5.

3- Levy DW, Mintz MC. The left ventricular echogenic focus: a normal finding. AJR Am J Roentgenol 1988; 150: 85-6.

4- Petrikovsky BM, Chalenger M, Wyse LJ. Natural history of echogenic foci within ventricules of the fetal heart. Ultrasound Obstet Gynecol 1995; 5: 92-4.

5- Bromley B, Lieberman E, Laboda L, Benacerraf BR. Echogenic intracardiac focus: a sonographic sign for fetal Down syndrome. Obstet Gynecol 1995; 86: 998-1001.

6- How HY, Villafane J, Parihus RR, Spinatto JA. Small hyperechoic foci of the fetal cardiac ventricle: a benign sonographic finding? Ultrasound Obstet Gynecol 1994; 4: 205-7.

7- Dildy GA, Judd VE, Clark SL. Prospective evaluation of the antenatal incidence and postnatal significance of the fetal echogenic cardiac focus: A case-control study. Am J Obstet Gynecol 1996; 175: 1008-12.

8- Degani S, Leibovitz Z, Shapiro I, Gonen R, Ohel G. Cardiac function in fetuses with intracardiac echogenic foci. Ultrasound Obstet Gynecol 2001; 18:131-4.

9- Homola J. Are echogenic foci in fetal heart ventricles insignificant findings? Ceska Gynekol 1997; 62: 280-2.

10-Petrikovsky B, Klein V, Herrera M. Prenatal diagnosis of intra-atrial cardiac echogenic foci. Prenat Diagn 1998; 18: 968-70.

11-Levine D, Mehta TS, Min KK, Hulka CA, McArdle CR. Technical factors influencing sonographic visualization of fetal echogenic intracardiac foci. J Clin Ultrasound 2000; 28: 479-84.

12-Ranzini AC, McLean DA, Sharma S, Vintzileos AM. Fetal intracardiac echogenic foci: visualization depends on the orientation of the 4-chamber view. J Ultrasound Med 2001; 20: 763-6.

13-Jaffe R, Cherot E, Allen T, Glantz JC. Significance of echogenic foci in the left ventricle of the fetal heart in a low-risk population. Fetal Diagn Ther 1999; 14: 345-7.

14-Holley DG, Martin GR, Brenner JI et al. Diagnosis and management of fetal cardiac tumors: a multicenter experience and review of published reports. L Am Coll Cardiol 1995; 26; 516-20.

15-Roberts DJ, Genest D. Cardiac histological pathology characteristic of trisomies 13 and 21. Hum Pathol 1992; 23: 1130-40.

16-Brown DL, Roberts DJ, Miller WA. Left ventricular echogenic focus in the fetal heart: pathologic correlation. J Ultrasound Med 1994; 13: 613-6.

17-Sepulveda W, Cullen S, Nicolaides P, Hollingsworth J, Fisk NM. Echogenic foci in the fetal heart: a marker of chromosomal abnormality. Br J Obstet Gynaecol 1995; 102: 490-2.

18-Lehman CD, Nyberg DA, Winter TC, Kapur RP, Resta RG, Luthy DA. Trisomy 13 syndrome: prenatal US findings in a review of 33 cases. Radiology 1995; 194: 217-22.

19-Brown DL, Roberts DJ, Miller WA. Left ventricular echogenic focus in the fetal heart: pathologic correlation. J Ultrasound Med 1994; 13: 613-6.

20-Wolman I, Jaffa A, Geva E, Diamant S, Strauss S, Lessing JB, Yaron Y. Intracardiac echogenic focus: no apparent association with structural cardiac abnormality. Fetal Diagn Ther 2000; 15: 216-8.

Kadın Doğum Dergisi
2003;1(4) : 266-269

PRETERM EYLEMDE MAGNEZYUM SÜLFAT TOKOLİZİ: FETAL KALP HIZI PATERNİ ÜZERİNE ETKİSİ

Magnesium Tocolysis in Preterm Labor: Effect on Fetal Heart Rate Pattern

Dr. Çiğdem Soğuk, Dr. Ömer Lütfi Tapısız, Dr. Gamze Çağlar, Dr. Tamer Mungan, Dr. Nuri Danışman

Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ÖZET

Amaç: Tokoliz amaçlı kullanılan magnezyum sülfatın fetal kalp hızı trasesi üzerinde oluşturabileceği etkilerini ve bu etkilerin dozla olan ilişkilerini araştırmak.

Materyal ve Metod: Preterm eylem tanısı almış, sedasyon ve hidrasyon tedavisine refrakter 100 hasta çalışmaya alındı. Randomize olarak seçilen 50 hastaya düşük doz (2 gr/ saat $MgSO_4$ infüzyonu) (Grup I) , 50 hastaya yüksek doz (4 gr/ 20 dakika yükleme dozunu takiben 2 gr/saat $MgSO_4$ infüzyonu) (Grup II) $MgSO_4$ tokolizi uygulandı. Hastaların tokoliz öncesi ve sonrası sırasıyla 1. ve 6. saatlerdeki maternal serum magnezyum konsantrasyonları ve fetal kalp hızı traseleri (baseline hız, baseline variabilite, akselerasyon sayısı, deselerasyon varlığı ve varsa karekteri değerlendirilerek) kaydedildi. Değişkenler iki grup arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Ortalama yaşları; 23,9∓5,2 (Grup I), 23,6∓4,8 (Grup II) olan gruplar arasında tokolitik etkinlik açısından anlamlı fark bulunmamaktaydı. Fetal kalp hızı traselerinin incelemesinde; her iki grupta da deselerasyon gözlenmedi. Variabilite, akselerasyon sayısı, baseline hız açısından zaman içinde her iki grupta da anlamlı derecede azalma gözlendi. Variabilite ve baseline hızdaki azalma oranları Grup II'de Grup I'e göre hem 1. hem de 6. saatte anlamlı derecede daha yüksekti. Akselerasyon sayısındaki azalmada ise, iki grup arasında sadece 6. saatte anlamlı bir fark bulunmaktaydı.

Sonuç: Magnezyum sülfat tokolizi sırasında, doza bağımlı olarak artan ve erken ortaya çıkan fetal kalp hızı paternindeki olumsuz değişiklikler ilaca bağlı yan etkiler olarak düşünülmeli ve fetal distres tanısı konmadan önce bu değişikliklerin ilaca bağlı olarak ortaya çıkabileceği göz önünde tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Preterm eylem, magnezyum sülfat tokoliz, fetal kalp hızı trasesi

ABSTRACT

Objective: To investigate the probable effect of tocolytic agent magnesium on the fetal heart rate tracing and the relations between these effects and its dosage.

Method: One hundred women with preterm labor who did not respond to sedation and hydration therapy were enrolled in this study. Fifty patients received low dose (2 gr/ hour $MgSO_4$ infusion) (Group I) and fifty patients high dose (2 gr/ hour $MgSO_4$ infusion after 4 gr/ 20 minute loading dose) (Group II) tocolytic magnesium therapy randomly. Maternal serum magnesium concentrations and fetal heart rate tracing (with the evaluation of the baseline rate, baseline variability, acceleration number, presence of deceleration and its character) were recorded before and first and sixth hour after the tocolysis respectively.

Results: There were no significant difference between Group I (mean age 23,9∓5,2) and Group II (mean age 23,6∓4,8) for tocolytic activity. Deceleration was not observed on fetal heart rate tracing in both groups. There were significant decreases in baseline variability, acceleration number, baseline rate for both groups in the course of time. The decrease in the variability and baseline rate were significantly higher in Group II than Group I in both the first and sixth hour, but the decrease in the acceleration number was significantly different only in the sixth hour.

Conclusions: The increased and early onset negative effects on fetal heart rate pattern depending on dosage during magnesium therapy should be considered as side effects of the drug and these changes should be kept on mind before fetal distress diagnosis.

Keywords: Preterm labor, magnesium, tocolysis, fetal heart rate tracing

GİRİŞ

İntravenöz magnezyum sülfat ; etkinliği kanıtlanmış , otörler tarafından kabül görmüş, 2 dekattan uzun süredir tokoliz için kullanılan bir ajandır (1-3) . Tedavi sırasında magnezyum plasentadan hızla geçmekte ve fetustaki seviyesi anne ile orantılı olarak yükselmektedir (4) . Fetusa geçen magnezyumun, fetal solunum ve kalp hızı trasesinde bozulma gibi birçok istenmeyen etkisi bazı çalışmalarla kanıtlanmıştır (5,6) . Ancak literatürde fetal kalp hızı trasesi üzerinde ki etkileri açısından tartışmalar bulunmaktadır (3,7,8,9,10). Bu çalışmamızdaki amacımız; tokoliz amaçlı kullanılan magnezyum sülfatın, fetal kalp hızı trasesi üzerinde oluşturabileceği etkilerini araştırmak ve bu etkilerin dozla olan ilişkisini ortaya koymaktır.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışma, 2002 yılı içinde Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yüksek Riskli Gebelik servisine spontan preterm eylem tanısı ile yatıp sedasyon ve hidrasyon tedavisine yanıt vermeyen 28.-34. gebelik haftaları arasındaki 100 hastayı kapsamaktadır.

Hastaneye yatış sırasında yapılan ultrasonografide fetal biyometrik ölçümler 28-34 hafta arasında bulunan ve tokokardiyografide 10 dakikada bir en az 2 kez uterin kontraksiyon oluşan, pelvik muayenede % 80 servikal silinme ile 2-4 cm'lik açıklık saptanan hastalar preterm eylem olarak kabül edilmiştir. Herhangi bir obstetrik komplikasyonu olan

hastalar (ağır intrauterin gelişme geriliği, preeklampsi, ablasyo plasenta, plasenta previa v.b.), çoğul gebelikler, önceden tokolitik tedavi almış olanlar, erken membran rüptürü veya koryoamnionitis şüphesi olanlar, fetal durum açısından tokoliz kontrendikasyonu olan hastalar (fetal anomali, ölü fetüs, fetal distres),ağır sistemik hastalığı olanlar (kalp hast., hipertiroidizm, v.b) ve servikal açıklığı 4 cm'in üzerinde olan hastalar çalışma dışında tutulmuştur.

Hastaların yaş, gravide ve parite sayıları, son adet tarihleri, varsa önceki doğumları ve şimdiki gebelikleri ile ilgili bilgileri kaydedilerek demografik özellikleri belirlendi. Tam kan , biyokimya, kanama profili ve idrar tetkikleri rutin olarak istendi.

Preterm eylem tanısı almış , sedasyon (10 mg Diazem İ.M) ve hidrasyon (500 ml Ringer Laktat veya % 5 Dekstroz bir saat içinde yükleme şeklinde) tedavisine yanıt vermeyen tüm hastalara magnezyum sülfat tokolizi için yüksek ve düşük doz olarak nitelendirilen 2 farklı tedavi protokolü uygulandı. Randomize olarak seçilen 50 hastaya düşük doz (saatte 2 gr $MgSO_4$ infüzyonu gidecek şekilde) **(Grup I)**, diğer 50 hastaya yüksek doz (20 dakikada 4 gr $MgSO_4$ yükleme dozunu takiben saatte 2 gr $MgSO_4$ infüzyonu gidecek şekilde) **(Grup II)** $MgSO_4$ tokolizi uygulandı. Kontraksiyonların durduğu saatten itibaren 12 saat infüzyona devam edildikten sonra tokolize son verildi.

Hastaların tümüne tedavi süresince saatlik nabız, tansiyon, solunum sayısı ve aldığı- çıkardığı sıvı miktarı takibi yapıldı. Hastaların derin tendon refleks ve göz muayenesi (oküler motilite, direkt, indirekt ışık refleksi, pupilla muayenesi) bulguları saatlik kaydedildi. Tokoliz süresince hastalar eksternal monitörle izlendi ve servikal açıklık ile uterin kontraksiyon sayıları saatlik kaydedildi.

Her iki grup için tokolitik etkinlik, ortalama magnezyum sülfat infüzyon süresi, tokolizin başlangıcından kontraksiyonların durduğu ana kadar geçen süre kaydedildi ve hastaların tokolize başlanmadan önce ve tokolize başlandıktan sonra sırasıyla 1. ve 6. saatlerde ki maternal serum magnezyum konsantrasyonları ve fetal kalp hızı traseleri belirlendi.

Fetal kalp hızı trasesi, tedaviye başlanmadan önce (0. saat) ve tedaviye başlandıktan sonra 1. ve 6. saatlerde, en az 30 dakika eksternal monitör (Philips Medizinsysteme, PHILIPS Series 50A, SN:3816G21569 /GERMANY) ile yazdırılarak, Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişim Enstitü'sü (National Institute of Child and Human Development) (11) tarafından belirlenen kriterler göz önünde tutularak yorumlandı ve 0., 1. ve 6. saatlerdeki baseline hız, baseline variabilite, ortalama akselerasyon sayısı, deselerasyon varlığı ve varsa karakteri bakımından değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz:

Her iki gruptaki değişkenlerin istatistiksel analizi için ki-kare, Mann- Whitney U, İndependent Samples T, Cochran, Mc Nemar, tekrarlı ölçümlerde varyans analizi, Wilcoxon Signed testleri kullanıldı. $p< 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların ortalama yaşları, Grup I için 23,9±5,2, Grup II için 23.6±4,8 idi.Yaş, gravide, parite ve gebelik yaşı bakımından iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu ($p> 0,05$) .

Tokolitik etkinlik açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamaktaydı ($p> 0,05$). Ortalama magnezyum sülfat infüzyon süresi Grup I'de 20,24±3,3 saat , Grup II'de 17,32±2,8 saat olarak bulundu ($p< 0,01$). Magnezyum sülfat tokolizinin başlangıcından kontraksiyonların ilk durduğu ana kadar geçen süre (kontraksiyon durma süresi) Grup I'de 7,23±3,1 saat iken Grup II'de 4,33±1,4 saat idi ($p< 0,01$) .

Tokoliz süresince eksternal monitörle izlenen hastaların fetal kalp hızı traselerinde deselerasyon izlenmedi. Magnezyum sülfat başlanmadan önce (0. saat) ve başlandıktan sonra sırasıyla 1. ve 6. saatlerdeki fetal kalp hızı trasesi incelemesinde; akselarasyon sayısı, baseline kalp hızı ve variabilite açısından grupların kendi içinde ve gruplar arasında değişiklikler saptandı.

Tüm hastaların 0. saatte variabilitesi 5-25 atım/ dakika olarak belirlendi.Gruplar ayrı ayrı ele alındığında magnezyum sülfat tokolizi sırasında variabilite açısından her iki grupta da zaman içinde anlamlı bir azalma mevcuttu ($p< 0,001$) . Ancak gruplarda 1. ve 6. saatlerde variabilitedeki azalma ayrı ayrı değerlendirildiğinde Grup I'de 1. saatteki azalma anlamsız iken , 6. saatteki azalma anlamlıydı ($p < 0,05$) . Grup II' de ise hem 1. hem de 6. saatteki azalma anlamlıydı ($p< 0,05$). Gruplar karşılaştırıldığında, Grup II' de hem 1. hem de 6. saatte variabilitesi azalan hasta sayısı anlamlı olarak daha fazla bulundu (Tablo 1).

Tablo 1. Fetal kalp hızı trasesinde baseline variabilitenin iki grup arası karşılaştırılması.

	Grup I (n)	Grup II (n)	p değeri
Başlangıç Baseline Variabilitesi <5 atım/ dk. olan hasta sayısı	0/50 (%0)	0/50 (% 0)	> 0,05 ¶
1. saat Baseline Variabilitesi <5 atım/ dk. olan hasta sayısı	3/50 (%6)	17/50 (%34)	< 0,001 † [a]
6. saat Baseline Variabilitesi <5 atım/ dk. olan hasta sayısı	31/50 (% 62)	40/50 (%80)	0,047 † [a]

¶= Başlangıçta variabilitesi < 5 atım/dk. olan hasta iki gruptada bulunmamaktaydı

a = Ki-kare test , † = İstatiksel olarak anlamlılık

Tokoliz süresince ortalama akselerasyon sayısı incelendiğinde, her iki grupta da zaman içinde anlamlı bir azalma tespit edildi (gruplar için sırasıyla, p< 0,05 , p< 0,05) **(Tablo 2)**. Bu azalma gruplar içinde ayrı ayrı 1. ve 6. saatlerde incelendiğinde, her iki grupta da 1. ve 6. saatlerdeki ortalama akselerasyon sayısındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p< 0,05). Ortalama akselerasyon sayısı gruplar arasında karşılaştırıldığında, 1. saatte fark görülmezken , 6. saatte Grup II 'de Grup I 'e göre anlamlı olarak daha az sayıda akselerasyon gözlendi (p< 0,05).

Tablo2. Grupların kendi içindeki ortalama akselerasyon sayısının zamanla değişimi.

	0.saat OAS (n / 30 dakika) (Ort. ± S.D)	1.saat OAS (n / 30 dakika) (Ort. ± S.D)	6. saat OAS (n / 30 dakika) (Ort. ± S.D)	p değeri
Grup I	6,16 ±1,8	5,08 ±1,7	3,90 ±1,2	< 0,05 † [b]
Grup II	6,60 ±1,2	4,68 ±1,5	3,04 ±1,1	< 0,05 † [b]

OAS= ortalama akselerasyon sayısı , (Ort. S.D) = Ortalama standart deviasyon

b= Friedman Test , † = İstatiksel olarak anlamlılık

Tokoliz sırasında 1. ve 6. saatlerdeki baseline kalp atım hızı değerlendirildiğinde her iki grupta da 1. ve 6. saatlerde başlangıç hızına göre belirgin bir azalma saptandı. Zaman içindeki bu değişimin her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı olduğu ancak paralel olmadığı görüldü (p < 0,01) . Hem 1. hem de 6. saatlerdeki baseline kalp atım hızı Grup II'de Grup I'e oranla anlamlı derecede daha az bulundu(Tablo 3).

Tablo 3. Fetal kalp hızı trasesinde baseline kalp atım hızının iki grup arası karşılaştırılması.

	Grup I	Grup II	p değeri
0.saat BKAH (atım/ dakika) (Ort. ± S.D)	141,34 ±8,6	140,16 ±8,8	> 0,05 [c]
1. saat BKAH (atım/ dakika) (Ort. ± S.D)	136,96 ±9,6	128,60 ±7,6	< 0,05 † [c]
6. saat BKAH (atım/ dakika) (Ort. ± S.D)	131,56 ±7,6	121,04 ±8,1	< 0,05 † [c]

BKAH= baseline kalp atım hızı, (Ort. S.D) = Ortalama standart deviasyon

c= İndependent Samples T Test , †= İstatiksel olarak anlamlılık

Her iki grupta 0.,1. ve 6. saatteki maternal magnezyum serum konsantrasyonları karşılaştırıldığında, Grup II' deki hastaların 1. ve 6. saatlerdeki ortalama değerleri Grup I' deki hastalarınkine göre anlamlı olarak yüksekti (p< 0,05) (Tablo 4).

Hastaların hiçbirisinde magnezyum toksisitesine rastlanmadı ve her iki grubun maternal ve fetal takiplerinde herhangi önemli bir komplikasyonla karşılaşılmadı.

Tablo 4. Ortalama maternal magnezyum konsantrasyonlarının iki grup arası karşılaştırması.

	Grup I	Grup II	p değeri
0. saatteki OMMgK (mg/dl) (Ort. ± S.D)	1,672 ±0,46	1,578 ±0,28	0,983 [d]
1. saatteki OMMgK (mg/dl) (Ort. ± S.D)	2,076 ±0,47	2,974 ±0,54	< 0,05 † [d]
6. saatteki OMMgK (mg/dl) (Ort. ± S.D)	2,912 ±0,70	3,998 ±0,41	< 0,05 † [d]

OMMgK = ortalama maternal magnezyum konsantrasyonu,
(Ort. S.D) = Ortalama standart deviasyon

d= Mann Whitney U Test † = İstatiksel olarak anlamlılık

TARTIŞMA

Obstetrisyenler tarafından tokoliz için sık tercih edilen magnezyum sülfatın dozunun ayarlanmasında, tokolitik etkinlik kadar, fetüs üzerinde oluşturabileceği olumsuz etkilerde göz ardı edilmemelidir. Myometriyal aktiviteyi inhibe edici teropatik serum magnezyum konsantrasyonunun 5-8 mg/ dl olduğu rapor edilmiştir (12). Fetal etkiler açısından; bir çalışmada, ortalama umbilikal kord magnezyum konsantrasyonunun 3,6 mg/dl olduğu durumda yeni doğanın Apgar skorları ve nörolojik durumunda anlamlı bir değişim olmadığı saptanmıştır (13) . Başka bir çalışmada umbilikal kord konsantrasyonunun 4-11 mg/dl olduğu durumda respiratuvar ve motor depresyon tespit edilmiştir (14). Fetus üzerinde oluşturabileceği bu tartışmalı etkilerin değerlendirilmesinde, fetal kalp hızı trasesi sık kullanılan bir yöntemdir.

Magnezyum sülfat tedavisinin, fetal kalp hızı paterni üzerindeki etkilerine dair literatürde bazı çelişkiler bulunmaktadır. Peaceman ve ark. (5) magnezyum sülfat tedavisi başlangıcından belli bir süre sonra reaktif NST oranında belirgin bir azalma saptamışlardır. Atkinson ve ark. (8) magnezyum sülfat başlangıcından 1 saat sonra kısa dönem fetal kalp hızı variabilitesinde anlamlı bir azalma tespit etmiştir.

Guzman ve ark. (9) variabilitedeki azalmayla birlikte magnezyum sülfat tedavisinden 1 saat sonra akselerasyon frekansında anlamlı bir azalma göstermişlerdir. Yine aynı araştırmacılar tedavi başlangıcından 1 saat sonra reaktif NST oranında %62 oranında azalma tespit etmişlerdir. Hallak ve ark. (15) variabilite ile birlikte baseline'da da anlamlı bir azalma tespit etmişlerdir. Literatürde bu sonuçlara ters araştırmalarda mevcuttur. Bazı araştırmacılar serum magnezyum konsantrasyonu ile fetal kalp hızı variabilitesi arasında herhangi bir ilişki saptamamışlardır (6,16) .

Fetal kalp hızı paterni değişiklerinin magnezyum serum konsantrasyonu ile ilişkisini karşılaştıran sınırlı sayıda araştırma mevcuttur. Yapılan bir çalışmada; magnezyum sülfat tedavisi sırasında fetal kalp hızı variabilitesi azalan fetüslerde serum magnezyum konsantrasyonu daha yüksek bulunmuştur (17) .

Biz çalışmamızda hem düşük doz hem de yüksek doz tedavi protokolünde variabilitede istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş tespit ettik. Ancak düşük doz protokolde 1. saatteki variabilite azalması önemsiz iken (p> 0,05), 6. saatteki variabilite azalması anlamlıydı. Ayrıca hem 1. saat hem de 6. saatteki variabilitesi azalan hasta sayısı gruplar arasında karşılaştırıldığında yüksek doz protokolünde variabilitesi azalan hasta sayısı anlamlı olarak yüksek bulundu.

Çalışmamızda hem düşük doz, hem de yüksek doz tedavi uygulanan hastaların baseline kalp atım hızlarında zaman içinde bir düşüş saptadık. Yüksek doz tedavi uygulanan hastalarda baseline' da ki düşüş istatistiksel anlamlı olarak daha belirgindi. Ayrıca akselerasyon sayısında zaman içerisinde her iki grupta da bir azalma tespit edildi. Ancak yüksek doz tedavi uygulanan hastalarda 6. saatteki akselerasyon sayısındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı daha fazla bulundu.

Yüksek doz tedavi protokolünde serum magnezyum değerleri 1. ve 6. saatlerde anlamlı olarak daha yüksekti bu da yüksek doz uygulamanın daha hızlı serum konsantrasyon değerlerini arttırdığını göstermekte ve gruplar arasındaki magnezyum sülfat infüzyon süresi ve kontraksiyon durma süresi arasındaki anlamlı farklılığı açıklamaktaydı.

Sonuç olarak, magnezyum sülfat tokolizi fetal kalp hızı paterni üzerinde bir takım olumsuz değişikliklere neden olmaktadır. Bu değişiklikler doza bağımlı olarak erken ortaya çıkmakta ve daha da artmaktadır. Hiçbir fetüste fetal distres göstergesi olabilecek geç veya variable deselerasyonun saptanmaması, magnezyum sülfatın fetal kalp hızı paterni üzerindeki olumsuz etkilerinin tolere edilebilir olduğunu göstermektedir. Obstetrisyen; tokoliz amaçlı kullanılan magnezyum sülfatın, doza bağımlı olarak fetal kalp hızı paterni üzerinde olumsuz değişiklikler oluşturabileceğini unutmamalıdır.

KAYNAKLAR

1- Petrie RH. Tocolysis using magnesium sulfate. Semin Perinatol 1981; 5: 266- 73.

2- Spisso KR, Harbert GM Jr, Thiagarajah S. The use of magnesium sulfate as the primary tocolytic agent to prevent premature labor. Am J Obstet Gynecol 1982; 142: 840- 5.

3- Elliott JP. Magnesium sulfate as a tocolytic agent. Am J Obstet Gynecol 1983;147: 277.

4- Hallak M, Berry SM, Madincea F, Romero R, Evans MI, Cotton DB. Fetal serum and amniotic fluid magnesium concentrations with maternal treatment. Obstet Gynecol 1993; 81: 185- 8.

5- Peaceman AM, Meyer BA, Thorp JA, Parisi VM, Creasy RK. The effect of magnesium sulfate tocolysis on the fetal biophysical profile. Am J Obstet Gynecol 1989; 161:771- 4.

6- Canez MS, Reed KL, Shenker L. Effect of maternal magnesium sulfate treatment on fetal heart rate variability. Am J Perinatol 1987; 4: 167- 70.

7- Atkinson MW, Belfort MA, Saade GR, Moise KJ Jr. The relation between magnesium sulfate therapy and fetal heart rate varrability. Obstet Gynecol 1994; 83: 967-70.

8- Guzman ER, Conley M, Stewart R, Ivan J, Pitter M, Kappy K. Phenytoin and magnesium sulfate effects on fetal heart rate tracings assessed by computer analysis. Obstet Gynecol 1993; 82: 375- 9.

9- Babaknia A, Niebly JR. The effect of magnesium sulfate on fetal heart rate baseline variability. Obstet Gynecol 1978; 51: 2s-4s.

10-National Institute of Child Health and Human Development Research Planning Workshop Electronic Fetal Heart Rate Monitoring: Researh guidelines for İnterpratation. Am J Obstet Gynecol 1997; 177: 1385- 90.

11- Elliot JP, Radin TG. Serum magnesium levels during magsium sulfate tocolysis in high- order multiple gestations. J Reprod Med 1995; 40:450-2.

12- Green KW, Key TC, Coen R, Resnik R. The effects of maternally administered magnesium sulfate on the neonate. Am J Obstet Gynecol 1983; 146: 29- 33.

13- Lipszhitz J , English IC. Hypermagnesemia in the newborn infant. Pediatrics 1967; 40: 856.

14- Hallak M, Payer JM, Kruger ML. The effect of magnesium sulfate on fetal heart rate parameters: A randomized, placebo-controlled trial Am J Obstet Gynecol 1999; 181:1122- 7.

15-Stallworth JC, Yeh SY, Petrie RH. The effect of magnesium sulfate on fetal heart rate variability and uterine activity. Am J Obstet Gynecol 1981; 140: 702- 6.

16- Lin CC, Pielet BW, Poon E, Sun G. Effect of magnesium sulfate on fetal heart rate variability in preeclamptic patints during labor. Am J Perinatol 1988; 5:208-13.

Kadın Doğum Dergisi
2003;1(4) : 270-273

AKRANİA-EKZENSEFALİ-ANENSEFALİ SEKUENSİNİN, 3 BOYUTLU ULTRASONOGRAFİ İLE GÖSTERİLMESİ VE İKİZ GEBELİKLERDE YAKLAŞIM

Demonstration of acrania, exencephaly and anencephaly sequence in 3 dimensional ultrasonogram and management in twin pregnancies

Dr. Ulun ULUĞ, Dr. Esra Aksoy JOZWIAK, Dr. Ali MESUT, Dr. Mustafa BAHÇECİ
Alman Hastanesi, Kadın Doğum Bölümü, İstanbul ve Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

ÖZET

Bu makelede iki adet yardımcı üreme tedavisi sonucu gerçekleşmiş ikiz gebelikte fetuslardan birinde ilk trimester döneminde anensefali saptanmış olgular rapor edilmekte ve 3 boyutlu ultrasonografinin tanıda yardımcı olması anlatılmaktadır. Anensefaliye bağlı gelişebilecek komplikasyonların ikiz gebeliğe olan etkisi ve bu tip gebeliklerin nasıl takip edileceği tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: İkiz gebelik, anensefali, 3 boyutlu ultrasonografi ve ICSI

ABSTRACT

Herein two cases of first trimester diagnosis of anencephaly were reported among two twin pregnancies conceived by assisted reproduction treatment and the usefulness of 3 dimensional ultrasonography for diagnosis has been described. Furthermore possible complications in twin gestations due to anencephalic pair and management of such pregnancies were discussed.

Key Words: Anencephaly, twin pregnancy, 3 dimensional ultrasonography and ICSI

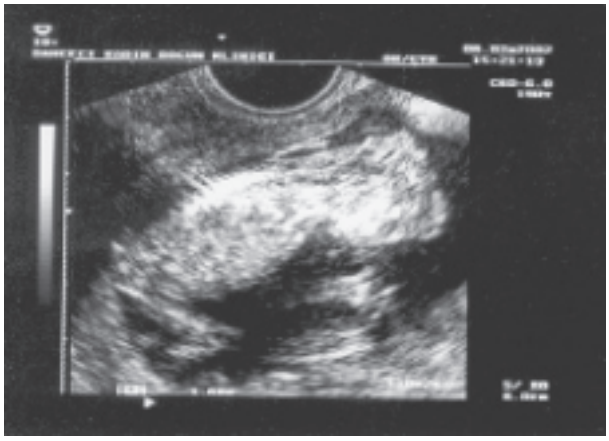
GİRİŞ:

Son yıllarda görüntüleme yöntemlerindeki teknolojik gelişmeler konjenital malformasyonlara tanı koyabilme imkanını sunmuştur. Özellikle yüksek resolusyonlu transvaginal ultrasonografi normal fetal gelişmeyi ve sapmalarını embriyo döneminden itibaren gözlememizi sağlamıştır. Bir ileri teknoloji olan 3 boyutlu ultrasonografi ise hem hekim hem de hasta açısından anomalilerin daha kolay anlaşılabilir hale getirmiştir. Çoğu fetal anomali erken gebelik dönemlerinde tesbit edilmekle beraber, bazı organ sistemlerininin intrauterin hayattaki gelişme devreleri farklı zaman dilimlerinde olmakta ve anomalilerin tanımlanabilmesi ancak gebeliğin ilerleyen dönemlerinde gerçekleşmektedir. Bu duruma en iyi örnek santral sinir sistemidir (SSS). Korpus kallozum agenezi, posterior fossa anomalileri gibi SSS'deki anomaliler ancak ikinci trimester hatta 3. trimesterde görülmeye başlar (1).

Anensefali beyin dokusunun kaybolduğu ve hayatla bağdaşmayan bir fetal anomalidir. Genellikle tanısı ikinci timesterde konulmakta ve gebeliğin tahliyesiyle sonuçlanmaktadır. İleri haftalardaki bebek kaybı ise hastaya belirgin bir psişik yük getirmektedir. Yapılan çalışmalar anensefalinin kranial kemik yapının gelişmemesi sonucu, amniyotik sıvıya maruz kalan nöral dokunun dejenere olması sonucu geliştiğini göstermiştir (2). Tanımlanan bu mekanizmaya göre embriyonun kranial kutbundaki nöral dokunun önce gelişmesi fakat sonra duraklayıp kaybolması gerekmektedir. Uygun zamanlamayla yapılacak seri sonografiler akrania-ekzensefali ve anensefali sıralamasını (sekuens) gözler önüne serebilir ve erken tanı konmasını sağlayabilir (3). Prenatal tanıya erken ulaşılmasının gebeliğin seyri açısından önemi şüphesizdir, özellikle ikiz gebelerde daha da değerli olmaktadır. Biz bu yazıda yardımcı üreme yöntemiyle ikiz gebe kalmış ve fetuslardan birinde anensefali saptanmış iki olguyu tarifledik ve gebeliğin nasıl takip edilmesini tartıştık.

OLGU SUNUMLARI:

Olgu 1: 27 yaşındaki hasta erkek faktörüne bağlı primer infertilite nedeniyle kontrollü ovaryen hiperstimülasyon sonrası genel anestezi altında yumurta toplama işlemine girdi ve 17 oosit toplandı. Bunlardan 8 tanesi intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) sonucu fertilize olup ve 4 adet 8 hücreli embriyo yumurta toplama işleminden 3 gün sonra transservikal yolla uterusa transfer edildi. Transferi takip eden 12. günde bhCG değeri 297 mIU/ml gelen hastaya 6 haftalık iken uygulanan TV USG de (Toshiba, Power Vision, Japan, 7,5 MHz) iki adet, kalp atımı pozitif olan gestasyonel keseler görüldü. İki hafta sonraki kontrol sonografide CRL değerleri sırayla 15,8 mm ve 16,0 mm, iki adet kalp atımı olan fetuslar izlendi. Son adet tarihine göre 10 hafta 2 gün iken vajinal kanama nedeniyle uygulanan TV USG de alt yerleşimli fetusun sagital kesitte kranial yapıların dışarıya doğru expanse olduğu ve koronal kesitte 'Mickey Mouse' (4) görünümü olduğu saptandı (Şekil 1, 2) Bu haftadaki CRL ölçümü 34,1 mm idi. İki hafta sonra kontrole çağrılan hastada anomalili olan fetusun kranial kemik kutbunun gelişmediği ve beyin dokusunun düzensiz bir şekilde dışarıya uzandığı izlendi.



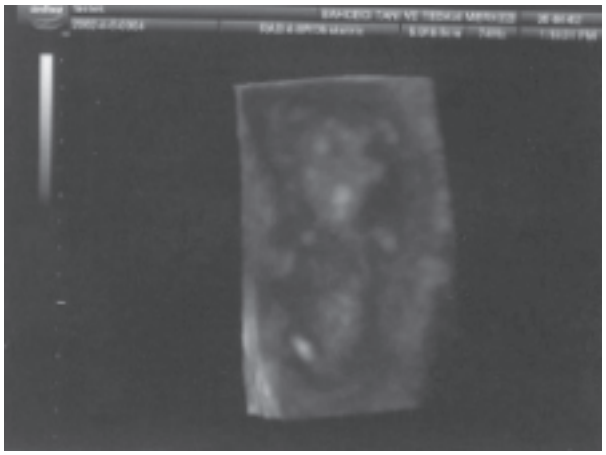
Resim 1:10 hafta 2 günlük fetus, sagital kesit, kranial yapılardaki düzensizlik ve ekzensefali görüntüsü



Resim 2: 10 hafta 2 günlük fetus, koronal kesit, Mickey Mouse görüntüsü

Ense kalınlığı 1.8 mm ve CRL 56.4 mm olarak ölçüldü. Diğer fetusun gelişimi ve yapısı normaldi. Hastaya alt yerleşimli fetusta hayatla bağdaşmayacak bir anomali olduğu belirtildi ve embriyo redüksiyonu (ER) önerildi. ER işleminin riskleriyle beraber, yapılmadığı takdirde gelişebilecek anensefalik bebekteki polihidramnios nedeniyle erken doğum eylemi gelişebilme olasılığı hastaya anlatıldı. Hasta herhangi bir müdahalenin yapılmamasını istedi. 14. haftadayken uygulanan abdominal 3 boyutlu USG ile yapılan "volume render" sonrası (Kretz, Voluson 730, Austria, 5MHz) incelemede baş kısmında sadece yüz hatları izleniyor, beyin dokusu ise saptanamıyordu. Yüz hatları 'frog face' görünümündeydi (Şekil 3). Anesefalik fetusta eşlik eden başka bir anomaliye rastlanmadı.

Diğer fetusun gelişimi ve anatomisi normal sınırlardaydı. Gebeliğin seyri esnasında, anensefali olan fetusta diğer fetusa göre polihidramnios saptandı ve hastada fazla olmayan distansiyon şikayeti gelişti. Seri çekilen servikal kanal TV USG lerde kısalma saptanmadı. Uterus kontraksiyonlarının da olmaması üzerine hastaya tokoliz tedavisi veya boşaltıcı amniyosentez uygulanmadı. Takip esnasında her iki fetusun da büyüme parametreleri normal sınırlarındaydı. TORCH taraması, şeker yükleme testi problem göstermedi. 34 . gebelik haftasına kadar kliniğimizde takip edilen hasta daha sonra başka bir hastanede 38 hafta 3 günlük iken 2500 gr ağırlığında canlı ve takibinde hemen ölen anensefalik kız bebekleri sezeryan ile doğurduğu öğrenilmiştir.



Resim 3: 14 haftalık fetus, 3 boyutlu USG, koronal kesit anensefali görüntüsü

Olgu 2: 30 yaşındaki hasta erkek faktöre bağlı primer infertilite nedeniyle kontrollü ovaryen hiperstimülasyon sonrası genel anestezi altında yumurta toplama işlemine girdi ve 20 oosit toplandı. Bunlardan 13 adeti intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) sonucu fertilize olup ve 3 adet 8 hücreli embriyo yumurta toplama işleminden 3 gün sonra transservikal yolla uterusa transfer edildi. Transferi takip eden 12. günde bhCG değeri 364 mIU/ml gelen hastaya 6 haftalık iken uygulanan TV USG de iki adet kalp atımı pozitif olan gestasyonel keseler izlendi. Gebeliğin 8. haftasında TV USG de CRL haftalarıyla uyumlu iki fetusun devam ettiği izlendi. Son adet tarihine gire 11 hafta 5 gün iken uygulanan kontrol TV USG de üst yerleşimli fetusta beyin dokusunun primitif maksillaya göre çok daha dışarıya ekspande olduğu ve kafa şeklini almadığı izlendi (Şekil 4).

Üç boyutlu abdominal USG ile yapılan "volume render" sonrası fetusun yüz hatlarında "mickey mouse" görüntüsü saptandı (Şekil 5). Bu haftada fetal CRL 50,6 mm olrak ölçüldü. Diğer fetus ise normal gelişim ve anatomik yapıdaydı. Diğer hastada olduğu gibi, üst yerleşimli fetusta hayatla bağdaşmayacak bir anomali olduğu belirtildi ve embriyo redüksiyonu (ER) yararları, riskleriyle beraber hastaya anlatıldı. Hasta ER ile müdahale edilmesini istedi. Son adet tarihine göre 12 haftalık iken transabdominal yol ile intrakardiyak KCl uygulanarak anensefalik fetusa selektif fetosid uygulandı. İşlem esnasında ve sonrasında komplikasyon gelişmedi. Gebeliğin geri kalan kısmı problemsiz geçti ve 38 haftalık iken 3100 gr ağırlığında sağlıklı kız bebek C/S ile doğurtuldu.

Bu makalede sunulan her iki hastanın özgeçmişleri ve soygeçmişlerinde özellik saptanmamıştır. Folik asit 400 µgr/gün olmak üzere prekonsepsiyonel ve tüm gebelik süresince kullanılmıştır.



Resim 4: 11 hafta 5 günlük fetus, sagital kesit, ekzensefali görüntüsü



Resim 5: 11 hafta 5 günlük fetus, 3 boyutlu USG, koronal kesit, frog face

TARTIŞMA:

SSS anomalileri her yüz doğumdan birinde görülmektedir. Özellikle spontan abortus olgularında SSS anomalilerine daha fazla rastlanmaktadır (5). Anensefali, nöral tüp defekti (NTD) olup, kranial tavan (kalvaryum) ile telensefalonun gelişmemesi sonucu ortaya çıkan bir dizi olgunun son halidir. Prevalansı coğrafi yerleşime göre farklılık göstermektedir (Birleşik Krallık'ta 2/1000, Japonya'da 6/10000 gibi) (6). Multifaktöryel etkenlerin NTD etyolojisinde rol oynadıkları gösterilmiştir. Genetik geçiş ancak bir sendromla beraber olduğu durumlarda saptanmıştır. Daha önce NTD doğum öyküsü olan annelerde tekrarlama riski 10-20 kat artmıştır. Kız bebeklerde erkeklere göre 3.7 kat daha sık görülür. Folik asit ve çinkodan yoksun besin alışkanlığı olan kişilerde daha sık görülmektedir (7-8). Spina bifida, yarık damak/dudak, omfalosel ve club foot gibi anomaliler eşlik edebilir. Infertilite ve üremeye yardımcı tedavi sonrası daha sık olduğunu gösteren raporlar olmamasına rağmen, klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonu sonucu riskin artabileceği tarif edilmiştir (9,10)
Prenatal tanısı 11. haftadan önce kalvaryumda ossifikasyon olmadığı için zordur. Gelişen beyin dokusunu koruyan kalvaryum olmadığı için amniyotik sıvıdaki makrofajların nöral hücreleri fagosite ettikleri gösterilmiştir (2). Bundan dolayı çoğu olgu ancak anensefali hali geliştikten sonra saptanmıştır. Bu yazıda ise fetusların seri olarak incelenmeleri akrania sonucu gelişen ekzensefali durumunun görülmesine olanak sağlamış ve fetal anomalinin doğal seyri boyunca nasıl geliştiği 3 boyutlu ultrasonografinin de yardımıyla net olarak izlenmiştir.

Fetal aneuploidi tarama programlarının 11. ile 14. haftalar arasına çekilmesi sonucu önceleri 2. trimesterde fark edilen anensefali olguları artık erken gebelik dönemlerinde tanınmaktadır (11). Bir çalışmada 53435 fetusa 10 ile 14. haftalar arasında sonografik tarama uygulanmış ve anensefali olgularının %85'i saptanarak erken ultrasonografinin önemi gösterilmiştir (12). Erken tanı veya şüphelenilen olguların yakın takibi gebeliğin devamı açısından önem göstermektedir. Özellikle ikiz gebeliklerde selektif fetosid için uygulama zamanı komplikasyon gelişme riskini etkilemektedir (13-14).

İkiz gebelerde anensefali prevalansının arttığı bilinmekle beraber kesin bir değer verilememektedir. Çok merkezli bir çalışmada tekiz gebelerde anensefali % 0,003 oranındayken, ikizlerde % 0,0008 olarak bulunmuştur (15). Maternal serum alfa-feto protein ölçümleri tarama testi olarak ikiz gebeler için de NTD saptanması açısından önerilmektedir. MoM eşik değeri 2,5 olarak alındığında %30 yalancı pozitif oranıyla beraber %99 anensefali olguları tesbit edilmiştir (16).

İkiz gebelerde fetuslardan birinde anensefali olması hasta takibi açısından etiksel problemlerde yaratmaktadır. Anensefalik fetusda gelişme potansiyeli olan polihidramniosun, ikiz gebede preterm doğum riskini daha da fazla arttırmaktadır (17). Bundan dolayı Nicolaides ve grubu 5 anensefalik ikiz gebeye fetosid uygulamışlar ve ortalama doğum haftalarını 37 olarak bulmuşlardır. Aynı grup 8 anensefalik ikiz gebeyi sadece takip etmiş ve ortalama doğum haftasını 35 olarak bulmuşlardır (18). Aynı şekilde İsrailde yapılan bir araştırmada 14 anensefalik ikiz gebe müdahale yapılmadan takip edilmiş ve %40'nda polihidramniyos gelişmiş ve ortalama doğum haftaları ise 35,5 hafta olarak bildirilmiştir (19). Bir olgu sunumunda ise ikisi anensefalik olan bir üçüz gebelikte gelişen ciddi polihidramnios ve preterm doğum tarif edilmiştir (20). Yukarıdaki örneklerden anlaşıldığı gibi ikiz gebeliklerde anensefalik fetusun terminasyonu gebeliğin süresini uzattığı gibi yine polihidramnios sonucu hastada başlayan solunum güçlüğünü de önlemektedir.

Anensefalik fetusların terminasyonu sonucu gelişen gebelik kaybı diğer nedenlere bağlı yapılan terminasyonlardan fazla değildir. Anomalisi olan 200 ikiz gebeye fetosid uygulanmış ve komplikasyon oranı % 4 olarak bulunurken, başka bir çalışmada elektif ikiz gebelerin tekiz gebeliğe redüksiyonlarında komplikasyon oranı % 5,3 olarak bulunmuştur (13-14). Dahada önemlisi komplikasyon olasılığını arttıran etkenin zamanlama olduğu, özellikle 14. haftadan sonra yapılacak uygulamalarda fazla olduğu öne sürülmüştür (13).

Burada sunulan iki olguda medikal yaklaşım hastaların istemleri de göz önünde tutularak farklı olmuştur. Her iki gebeliğin de komplikasyonsuz term doğumla sonuçlanması, ikiz gebelik olgularında fetosid yapılmasının gerekli olmadığını göstermektedir.Birinci olguda anensefalik fetusun alt yerleşimli ve servikal kanala yakın lokalizasyonda olması riski artırırken, diğerinde üst yerleşimli olması riski azaltıyordu. Ayrıca ikinci olguya 12.haftada redüksiyon işlemini uygulanması komplikasyon olasılığının az olduğu bir döneme geliyordu.

Sonuç olarak bu yazı anensefalinin intrauterin hayatta gelişme sürecini göstermiştir.İkiz gebelerde bu tip olgulara yaklaşımda 1-hastanın isteği 2- fetusların uterin pozisyonları ve 3-gebelik haftasının değerlendirilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR:

1- Crelin ES. Development of the nervous system. A logical approach to neuroanatomy. Clin Symposia 1974; 26: 1.

2- Papp Z, Csecsei K, Toth Z, Polgar K, Szeifert GT. Exencephaly in human fetuses. Clin Genet 1986; 30: 440-4.

3- Timor-Trisch IE, Greenbaum E, Monteagudo A.Exencephaly-anencephaly sequence: Proof by ultrasound imaging and amniotic fluid cytology. J Maternal-Fetal Med 1996; 5: 182.

4- Chatzipapas IK, Whitlow BJ, Economides DL. The Mickey Mouse sign and the diagnosis of anencephaly in early pregnancy. Ultrasound Obstet Gynecol 1998; 13: 196-9.

5- Creasy MR, Alberman ED. Congenital malformations of the central nervous system in spontaneous abortions. J Med Genet 1976; 13: 9.

6- Brockle G. In Vinken PJ, Bruyn GW (eds). Handbook of clinical Neurology, 1978; vol 32 ,519.

7- Green NS. Folic acid supplemantation and prevention of birth defects. J. Nutr 2002; 132: 2356.

8- Velie EM, Block G, Shaw GM, Samuels SJ, Schaffer DM, Kulldoff M. Maternal supplemental and dietary zinc intake and occurence of neural tube defects in California. Am J Epidemiol 1999; 15: 605-16.

9- Wennerholm UB, Bergh C, Hamberger L, Lundin K, Nilsson L, Wikland M, Kalen B. Incidence of congenital malformations in children born after ICSI. Hum Reprod 2000; 15: 944-8.

10- Greenland S, Ackerman DL. Clomiphene citrate and neural tube defects : a pooled analysis of controlled epidemiologic studies and recommendations for future studies. Fertil Steril 1995; 64: 936-41.

11- Pajkrt E, van Lilth JMM, Mol BWJ ve ark. Screening for Down Syndrome by fetal nuchal transluceny measurement in a general obstetric population. Ultrasound Obstet Gynecol 1998; 12: 163-9.

12- Johnson SP, Sebire NJ, Snijders RJM, Tunkel S, Nicolaides KH. Ultrasound screening for anencephaly at 10-14 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol 1999; 14; 14-16.

13- De Catte L, Foulon W. Obstetric outcome after fetal reduction to singleton pregnancies. Prenat Diagn 2002; 22: 206-10.

14- Eddleman KA, Stone JL, Lynch L, Berkowitz RL. Selective termination of anomalous fetuses in multifetal pregnancies: two hundred cases at a single center. Am J Obstet Gynecol 2002; 187: 1168-72.

15- Byod PA, Wellesley DG, De Walle HE ve ark. Evaluation of the prenatal diagnosis of neural tube defects by fetal ultrasonographic examination in different centres across Europe. J Med Screen 2000; 7: 169-74.

16- Cuckle H, Wald N, Stevenson JD ve ark. Maternal Serum alpha-feto protein screening for open neural tube defects in twin pregnancies. Prenat Diagn 1990; 10: 71-7.

17- Greiner G, Bock B, Sammler K, Feige A. Obstetric and ethical- legal problems in a twin pregnancy with anencephalus and polyhydramnios of the leading twin beyond the 28th week of pregnancy. Geburtshilfe Frauenheilkd 1991; 51: 355-6.

18- Sebire NJ, Sepulveda W, Hughes KS, Noble P, Nicolaides KH. Management of twin pregnancies discordant for anencephaly. Br. J Obstet Gynaecol. 1997; 104: 216-9.

19- Lipitz S, Meizner I, Yagel S, Shapiro I, Achiron R, Schiff E. Expectant management of twin pregnancies discordant for anencephaly. Obstet Gynecol. 1995; 86:969-72.

20- Soriano D, Seidman DS, Lipitz S et al. Management of a triplet pregnancy with two anencephalic fetuses and polyhydramnios. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2001; 96: 229-31.

Kadın Doğum Dergisi
2003;1(4) : 274-276

GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS, HİPERTİROİDİ VE ERKEN DOĞUM TEHDİDİ OLAN BİR GEBEDE TEKRARLAYAN EMBOLİ ATAKLARININ ÖNLENMESİ: OLGU SUNUMU

Prevevention of Recurrent Emboli Attacks in a Patient with Gestational Diabetes Mellitus, Hipertyroidism and Premature Labor: a Case Report

Dr. Alparslan BAKSU, Dr. Mehtap TAŞKIN, Dr. Nimet GÖKER

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ÖZET

Gebelikte venöz tromboemboli profilaksisi, anamnezinde yüzeyel ven trombozu olan, aşırı sigara içen hastalara önerilmektedir. Olgumuz 36 yaşında, anamnezinde 6 gebeliği, iki normal vajinal doğum sonrası 7., 8., 9. aylarda olmak üzere üç tane intrauterin ölü fetus doğumu olan ve kliniğimize 30 haftalık gebelik + gestasyonel diyabet + hipertiroidi + erken doğum tehdidi tanısı ile yatırılan bir hastadır.Magnezyum sülfat ile tokoliz tedavisine başlanan hastada tedavi süresince aterosklerotik zeminde tekrarlayan emboli atakları gelişti. Bu ataklar düşük molekül ağırlıklı heparin ile tedavi edildi. Biz venöz tromboemboli profilaksisi endikasyonlarının, ileri yaş ve aterosklerotik zemini olan, uzun dönem yatak istirahati uygulanacak preterm eylem ve preterm membran rüptürü olan gebeleri de kapsaması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Gestasyonel Diyabetes Mellitus, Preterm Eylem, Tromboemboli

ABSTRACT

Prophylaxis of venous thromboemboli during pregnancy is advised in patients with a history of superficial venous thrombosis who are also heavy smokers. Our case is a 36-year-old woman with 6 pregnancies, 2 normal deliveries and 3 in utero mort fetalis at 7, 8 and 9 months of gestation. She was hospitalised with diagnosis of 30-weeks-gestation + gestational diabetes + hiperthyroidism + premature labor. Tocolysis with magnesium sulfate was initiated. During treatment recurrent emboli attacts occured at the background of atherosclerosis. These attacts were treated with low molecular weight heparin. We think that indications for venous thromboemboli should include premature labor and premature membrane rupture that require prolonged bed rest in patients with advanced mother age or with history of atherosclerosis.

Key Words: Gestational diabetes mellitus, Premature labor, Thromboembolism.

GİRİŞ

Diyabetes mellitus (DM) gebelikte en sık görülen tıbbi hastalıktır ve tüm gebelerin %2-3'ünü etkiler. Bu olguların da %90'ını gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) oluşturur. Gestasyonel DM değişen derecelerde karbonhidrat intoleransının gebelikte başlayan veya ilk kez gebelikte fark edilen şeklidir(1). Diyabetli gebelerde görülebilen maternal komplikasyonlar diyabetik ketoasidoz, hipoglisemi, retinopati, nefropati, ateroskleroz, spontan düşük, polihidramnios, kronik hipertansiyon ve preterm doğum eylemidir (PDE). Fetal komplikasyonlar ise konjenital malformasyon, makrozomi, fetal neonatal mortalite ve prematüritedir (2,3).

Tiroid hastalıkları ise %1-2 oranıyla DM'dan sonra gebelikte ikinci sıklıkta görülen endokrinopatidir. Etyolojide en sık neden Graves hastalığıdır. Kontrolsüz hipertiroidinin maternal komplikasyonları preeklampsi, PDE, spontan düşük, konjestif kalp yetmezliği, tiroid krizi, fetal komplikasyonları ise intrauterin gelişme geriliği, prematürite, ölü doğum, neonatal ölüm ve neonatal tiroid disfonksiyonudur(1).

Biz, 36 yaşında anamnezinde hipertiroidi ve 2.,3. trimestirde üç tane intrauterin ölü fetus doğumu olan, mevcut 6. gebeliğinde DM tespit edilen bir gebeyi, gelişen maternal ve fetal komplikasyonları ile birlikte sunduk.

OLGU

Hastamız 36 yaşında, 92 kilo, 15 yıllık evliydi. Antenatal muayene için polikliniğimize başvuran hastanın 6 gebeliği, 2700 gr. ve 2900 gr.lık iki normal vajinal doğum sonrası 7., 8.ve 9. aylarda olmak üzere üç tane intrauterin ölü fetus doğumu vardı. Aile anamnezinde annesinde DM olduğu öğrenildi. Özgeçmişinde tiroid hastalığı olan hastanın fizik muayenesinde nodüler guatr tespit edildi. Batın muayenesinde fundus yüksekliği umblikus hizasında saptanan hastanın, obstetrik ultrasonografide (USG) 20 haftalık canlı tekiz gebelik tespit edildi. Arteryel kan basıncı (TA) 130/80 mmHg, nabzı 90/dk idi. Vajinal tuşesinde kandida vajiniti mevcuttu. Hemoglobin 10,5 gr/dI, hemotokrit % 32, trombosit 160.000/㎖, açlık kan şekeri 148 mg/dl, hemaglobin A1C %9.5, serbest (f)T3, serbest (f)T4 ve tiroid stimülan hormon (TSH) normal değerlerde idi. Hasta 7 aydır düzensiz propiltiourasil (PTU) kullanıyordu. Kan şekeri regülasyonu ve hipertiroidi tedavisi için iç hastalıkları kliniğine yatırılan hastanın tedavisi düzenlendi. Hastanın göz dibi muayenesinde diyabetik retinopati saptandı. Uyarılara rağmen düzenli antenatal takiplere gelmeyen hasta, 30. gebelik haftasında kanama şikayeti ile tekrar polikliniğimize müracaat etti. Vajinal muayenesinde kollumu kapalı olan hastanın az miktarda ekstrauterin kanaması vardı.

Tansiyon arteriyel 140/90 mmHg, nabız 86/dk. idi. Her iki alt ekstremitede pretibial (++) ödem mevcuttu. Obstetrik USG'de intrauterin 30 haftalık canlı tekiz fetus ve fundoposterior yerleşimli plasenta mevcuttu. Kardiyotokografide 3 dakikada bir gelen etkili kontraksiyonlar tespit edildi. Hasta 30 haftalık gebelik + PDE + gestasyonel diyabet + hipertiroidi tanıları ile kliniğimize yatırıldı. Laboratuvar tetkiklerinde Hb 8,2 g/dl, hematokrit (Htc) %29, HbA1C %7.42, glikoz 112 mg/dl; üre, kreatinin, AST, ALT, koagulasyon testleri normal sınırlar içerisinde idi. Demir 20 m/dl (37-158), demir bağlama kapasitesi 570 m/dl (110-370) idi. Serbest T4 0,2 mU/dl (0.7-1.7), spesifik TSH normal değerde, antitiroglobulin antikor titresi ve antimikrozomal antikor titresi normal sınırlar içerisinde bulundu. Tam idrar tetkikinde proteinüri yoktu.

Tokoliz amacıyla hastaya magnezyum sülfat (MgSO4) 2 gr/dk intravenöz (İV) başlandı. Akciğer maturasyonu profilaksisi için glukokortikoid uygulanmadı. Bir ünite tam kan transfüzyonu sonrası oral demir tedavisi başlandı. Serbest T4 değeri düşüklüğünün PTU kullanımına bağlı olabileceği düşünüldü. Kan şekeri, diyabetik diyet ile regüle edildi. Magnezyum SO4 tedavisine ara verilmesiyle birlikte ağrılarının tekrar başlaması üzerine tedaviye devam kararı alındı. Tokolizin kısa sürede kesilemeyeceği düşünülüp ilave kalsiyum süplemantasyonu yapıldı. Hastaneye yatışının 10. gününde kontrol amacı ile yaptırılan obstetrik doppler USG'de patoloji tespit edilmedi. Yatışın 12. gününde hastanın aksiller ateşi 39C'ye yükseldi. Pelvik ağrı ve dizüri yakınması olan hastanın ateşini açıklayacak muayene bulgusu saptanmadı. Hemokültür ve idrar kültürü örnekleri alındıktan sonra 2x1 gr/gün ampisilin + sulbaktam İV tedavisi planlandı. İlk doz antibiyotiğin İV verilmesinden 30 dk. sonra hastada fenalaşma, sıkıntı hissi, dispne ve siyanoz gelişti. Tansiyon arteriyal 160/100 mm/Hg, nabız 100/dk olarak bulundu. Akciğerlerde dinlemekle krepitan ve kaba raller mevcuttu. Elektrokardiografide (EKG) inferolateral lokalizasyonda yüklenme bulgusu (strain) saptandı. İç hastalıkları konsültasyonunda pulmoner emboli olabileceği düşünülerek hastaya, enoksaparin 60 mg. subkutan, furosemid İV 40 mg, nasal O_2 inhalasyonu ve aminokardol infüzyonu başlandı. Kırkbeş dakika sonra hastanın semptomları ve EKG'deki patolojik bulguları geriledi. Pulmoner emboli ön tanısı ile koroner yoğun bakım ünitesine (KYBÜ) nakledilen hastanın MgSO4 tokolizi 1gr/saat olarak düzenlendi. Koroner yoğun bakım ünitesinde 24 saat gözlenen hastada bir komplikasyon gelişmemesi ve genel durumunun düzelmesi üzerine tekrar servisimize alındı. Hemokültür ve idrar kültüründe üreme olmadı. Yatışının 14. günü, 32 haftalık gebelik ve akut fetal distres tanısı ile seksiyo C/A yapıldı. Binbeşyüz gr, 1.dakika 1, 5.dakika 7 apgar skorlu prematür kız bebek doğurtuldu. Bebek prematürite tanısı ile yenidoğan kliniğine yatırıldı. Yatışının 22., postoperatif 7. gününde hastanın sol uyluğunda ağrı yakınması başladı. Homans testi (+) idi. Aksiller ateşi 38,5 C'ye yükselen hastanın muayenesinde bacak çevresi ölçümlerinde fark yoktu, koagülasyon testleri ve fibrinojen değerleri normaldi. Yapılan bilateral alt ekstremite venöz renkli doppler USG incelemesinde trombüs tespit edilmedi. Hastaya ampirik enoksaparin 60 mg tedavisi başlandı. Semptomları ve aksiller ateşi 48 saat sonra geriledi. Tedaviye 7 gün devam edildi. Hasta postoperatif 15. gününde, kan şekeri ve tiroid fonksiyon testleri normal sınırlar içinde olmak üzere bebek ile birlikte, şifa ile taburcu edildi.

TARTIŞMA

Diyabetik bir hastada komplikasyonların oluşmasında hiperglisemi ve diyabetin süresi önemlidir, çünkü hiperglisemi, diyabetin en önemli komplikasyonları olan nöropati ve anjiopatinin oluşumunu hazırlar ve aterosklerozu hızlandırarak komplikasyonlara yol açar. Ayrıca hiperglisemi, kanda platelet agregasyonu ve aglutinasyonunu arttırır, kapiller alanda endotel hücrelerine trombositlerin yapışarak kapiller damarlarda trombüs oluşmasını kolaylaştırır (3,4).

Gestasyonel DM terimi, gebelik sırasında geçici olarak bozulmuş glikoz toleransını kapsamasının yanısıra, gebelikten önce var olan, fakat tanı almamış olan aşikar DM veya bozulmuş glikoz toleransını da kapsar. Gestasyonel DM'li bir hastada son 4-8 haftada açlık hiperglisemisinin bulunması (105 mg/dl), son trimestirde intrauterin fetal ölüm riski ile orantılıdır (3).

Gebelik tiroid hastalığını etkileyebileceği gibi tiroid hastalıkları da gebeliğin seyrini etkiler. Diyabetli gebelerde hipotiroidizm prevalansı daha yüksek olmasına rağmen, bizim hastamızda hipertiroidi vardı.

Preterm eylem sırasında kullanılan beta agonistler ve akciğer matürasyonu için kullanılan glikokortikoidler diyabetik ketoasidoza yol açabilir (5). Bu nedenle hastaya MgSO4 tokolizi başlandı. Akciğer maturasyonu için glikokortikoid profilaksisi yapılmadı. Hastamızda diyabetin periferik damar ateroskleroz komplikasyonunun göstergesi olan retinopati mevcuttu ve üç tane ölü fetus doğumu dikkat çekici idi. Fetal kayıplardan diyabetik vaskülopatinin oluşturduğu plasental yetmezlik, kötü glisemik kontrole bağlı progresif fetal hipoksemi ve asidoz, tedavisiz hipertiroidinin sorumlu olduğu düşünülmüştür. Diyabetik kontrolün sağlanması ile 1970'lerin başında intrauterin ölü doğum oranı %12 iken günümüzde %0.4'e indirilmiştir (5).

Tromboemboli öyküsü olmayan hastamızın hastaneye yatışının 12. gününde pulmoner emboli gelişmiş, 14. günü (4 gün önce yaptırılan obstetrik doppler USG'si normal iken) akut fetal distres tanısıyla seksiyo ile doğum yaptırılmış, 22. gününde ise derin ven trombozu (DVT) lehine bulgular tespit edilmiştir. Gebelik sırasında DVT görülme sıklığı %0.05 ile 1.8 arasında değişmekte olup gebe olmayan kişilere göre yaklaşık 6 kat daha fazladır. Gebelikte DVT gelişen hastaların %16'sında pulmoner tromboemboli görülebilir ve bu durum maternal ölüm nedenlerinin en önemlilerinden biridir. Tüm gebe kadınlar için geçerli trombotik risk faktörleri uterusun venöz dönüşe olan basısı, seks hormonlarının venöz atoni yapıcı etkisi ve bazı hemostatik değişikliklerdir. Anne yaşı ve şişmanlık DVT riskini arttırır. Derin ven trombozu sıklıkla sol bacakta görülür ve gebelikteki tanısı için altın standart venografidir.

Noninvaziv teşhis yöntemi olan doppler USG'nin gebelikteki başarısı sınırlıdır. Eğer hastada DVT'den şüpheleniliyor ancak kanıtlanamıyor ise yine de tedavi başlanmalı ve en az 7 gün devam edilmelidir (5). Bizim hastamızda diyabetik ateroskleroz zemininde, uzun süreli yatak istirahatının, tekrarlayan tromboemboli ataklarına yol açtığını düşündük. Hastamızın yaşı ve kilosu bu atakların ortaya çıkmasını kolaylaştıran ek faktörlerdir. Kovacevich ve arkadaşları, 192 PDE ve prematür membran rüptürü (PMR) olan gebelerde üç günden fazla yatak istirahatinin tromboemboli prevelansını arttırıp arttırmadığını retrospektif bir çalışmada araştırmışlar, sonuçta uzun dönem yatak istirahatinin tromboemboli prevelansını arttırdığını ve bu oranın 15,6/1000 olduğunu tespit etmişlerdir (7). Bizim hastamızda, önceki gebeliklerinin antenatal takiplerinde 50 gr.lık glikoz yükleme testi ile diyabet taraması yapılabilse idi erken dönemde GDM tanısı konulur, anamnezindeki intrauterin ölü fetus doğumları ve diyabetin her gebeliğinde arttırdığı aterosklerotik proses azaltılabilirdi. Vakamızda olduğu gibi tekrarlayan intrauterin ölü fetus doğumlarında ayrıca tiroid patolojisi olup olmadığı da araştırılmalıdır. Hastamızın son dört gebeliğinde önlenebilir komplikasyonları yaşaması, rutin gebelik takiplerine gelmemesinden kaynaklanmıştır.

Tedavi amacıyla MgSO4 ile uzun süreli tokoliz ve yatak istirahati uygulanan PDE gebelerin taşıdıkları osteoporoz riski, tromboemboli profilaksisi için uygulanan subkutan düşük doz heparin ile artış gösterdiği de unutulmamalıdır. Levav AL ve arkadaşlarının bildirdiği 35 yaşında, yatak istirahati, İV MgSO4, subkutan terbutalin ile tokoliz ve tromboemboli profilaksisi için düşük doz heparin uygulanan üçüz 25 haftalık gebede bilateral kalkaneus stres fraktürleri meydana gelmiştir (9). Bu nedenle uzun dönem MgSO4 tokolizi ve yatak istirahati uygulanan gebelerde tromboemboli için heparin profilaksisi yaparken osteoporoz riski açısından dikkatli olunmalı ve ilave günlük kalsiyum suplemantasyonu da yapılmalıdır.

Venöz tromboemboli profilaksisi, anamnezinde yüzeyel ven trombozu olan, aşırı sigara içen gebelere önerilmektedir (8). Biz bu endikasyonun, çoğul gebelik, ileri yaş ve aterosklerotik zemini olan, uzun dönem yatak istirahati uygulanacak PDE ve PMR'li gebeleri de kapsaması gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1-Abdularach S, Callan N: Endocrine disorders in pregnancy. Lambrou NC, Morse AN, Wallach EE, (eds): The Johns Hopkins Manual of Gynecology and Obstetrics, Lippincot and Williams and Wilkinson, Philadelphia 1999,76.

2-Martin RW: Diabetes mellitus associated with pregnancy. Rivlin ME, Martin RW (eds): Manuel of Clinical Problems in Obstetrics and Gynecology. Lippincott Williams and Wilkinson, Philadelphia,2000;75.

3-Freinkel N. Banting Lecture 1980.Of pregnancy and progeny. Diabetes 1980; 29: 1023-35

4-Miller E, Hare JW, Cloherty JP, Dunn PJ, Gleasan RE, Soeldner JS, Kitzmiller JL. Elevated maternal hemoglobin A_1C in early pregnancy and major congenital anomalies in infants of diabetic mothers. N Engl J Med,1981;304: 1331-4.

5-Cengiz L: Gebelik ve karbonhidrat metabolizması bozuklukları. Beksaç MS, Demir N, Koç A, Yüksel A (eds): Obstetrik. MN Medikal and Nobel, Ankara 2001;589.

6-Maxwell CV, Amankwah KS: Alternative approaches to preterm labor. Semin Perinatol, 2001;25(5): 310-5.

7-Kovacevich GJ, Gaich SA, Lavin JP, Hopkins MP, Crane SS, Stewart J, Nelson D, Lavin LM: The prevalence of thromboembolic events among women with extended bed rest prescribed as part of the treatment for premature rupture of membranes. Am J Obstet Gynecol 2000;182(5): 1089-92.

8-Dixon DR, Heit JA, Silverstein MD, Yawn BP, Petterson TM, Lohse CM, Melton LJ: Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism during pregnancy or postpartum : a population-based, case-control study. Am J Obstet Gynecol 2001; 184(2) : 104-10.

9-Levav AL, Chan L Wapner RJ: Long term magnesium sulfate tocolysis and maternal osteoporosis in a triplet pregnancy: a case report. Am J Perinatol 1998;15(1): 43-6.

Kadın Doğum Dergisi
2003;1(4) : 277-279

GEBELİK ve MEME KANSERİ: OLGU SUNUMU

Pregnancy and Breast Cancer: Case Report

Dr. Cem Dane, Dr. Banu Dane, Dr. Murat Erginbaş, Dr. Murat Semiz, Dr. Emine Kalli, Dr.Ahmet Çetin

İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

ÖZET

Gebelik esnasında meme kanseri sık rastlanmadığından dolayı hastalığın semptomları ve işaretleri gözden kaçabilir, bu durum tedavide gecikmelere yol açar ve sonuçta potansiyel olarak sağ kalımı etkileyebilir. Özellikle erken gebelik döneminde olmak üzere tüm gebe hastalar dikkatlice muayene edilmelidir. Meme kanseri tanısı konulduğunda modifiye radikal mastektomi tedavi seçeneği olarak seçilmelidir. Radyoterapi veya kemoterapi gibi adjuvan terapilerin uygulanması fetüsü ciddi riskle karşı karşıya bırakabilir. 25 yaşında, gebeliğinin 22 haftasında olan hastada sol memesinde kitle saptandı. Modifiye radikal mastektomi gerçekleştirilen hastanın histopatolojik tanısı invazif duktal karsinom olarak geldi. Çıkarılan 10 adet aksiller lenf nodunda tümöre rastlanmadı. Evresi IIIa, T3N0M0, östrojen ve progesteron reseptörü pozitif saptandı. Hastaya 30. haftada sezaryen yapıldı. Daha sonra kemoterapi planlandı.

Anahtar kelimeler: gebelik, meme kanseri, erken tanı, adjuvan tedavi

ABSTRACT

Because breast cancer is uncommon during pregnancy, symptoms and signs of the disease may be overlooked, resulting in delays in treatment and potentially compromising survival. The physicians perform careful clinical breast examinations in all pregnant patients-particularly early in gestation. Once a diagnosis of breast cancer is confirmed, a modified radical mastectomy is the treatment of choice in a pregnant woman. The administration of adjuvant therapy, such as radiation therapy or chemotherapy, may pose a risk to the fetus. A woman, 25 years old, during the 22. months of pregnancy found a small tumor in her left breast. Modified radical mastectomy was performed. The histopathological report was: ductal invasive breast cancer, 0/10 axillary lymph nodes were positive for tumor, stage IIIa, T3N0M0, ER +, PgR +. At 30 weeks of pregnancy,the baby is delivered by cesarean section and the chemotherapy protocol started.

Key words: pregnancy, breast cancer, early diagnosis, adjuvan therapy

GİRİŞ

Gebe ve emziren kadınlarda en sık görülen kanser meme kanseridir. Gebelikle ilişkili meme kanseri tanımı için gebelik sırasında veya postpartum bir yıl içinde tanı konması gerekmektedir. Gebelik sırasında her 3000-10000 gebelikte 1 meme kanseri olduğu bilinmektedir (1). Ortalama yaş 32 ile 38 dir ve bu kadınların çoğu geç çocuk sahibi olmayı seçen kadınlardandır. Bu durum meme kanseri sıklığının gebelik sırasında artmasına neden olmaktadır (2). Bizim vakamızda gebeliğinin 22 haftasında tanı konarak modifiye radikal mastektomi yapılan hastayla ilgili bilgiler güncel literatür eşliğinde irdelenmiştir.

OLGU SUNUMU

Yaklaşık olarak iki yıl önce sol memede 0,5 x 0,5 cm lik kitlesi bulunan hastanın 6 ay önce kitlesinin büyümesi nedeniyle Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvurdu. Hasta 25 yaşında ve ikinci gebeliğinin 22. haftasındaydı. İlk gebeliğinde bebeğini yaklaşık bir yıl emzirdiği öğrenildi. Fizik muayenesinde sol meme üst dış kadranda yaklaşık 3 x 2 cm lik sert, mobil kitle ve sol aksiller bölgede multipl lenfadenopati bulundu. Meme derisi retrakte idi. Yapılan meme ultrasonografisinde sol meme üst dış kadranda 35 x 22 mm lik düzgün konturlu, iyi sınırlı, solid yer kaplayan lezyon izlendi. Hastaya ince iğne aspirasyon biyopsisi uygulandı. Sonucunda infiltratif duktal karsinom ile uyumlu malign epitelyal hücreler tespit edildi. Hastaya sol modifiye radikal mastektomi ve aksiller küretaj uygulandı. Frozen section 'malign duktal karsinom' geldi. Operasyon sonrasında yapılan patolojik incelemede; invazif duktal karsinom, klasik tip, histolojik grade II (tubul formasyonu +++, nükleer atipi ++, mitoz +), tümör çapı 5,5 cm olarak ölçüldü. Tümörde intraduktal komponent ve intraduktal karsinom odaklarının ortasında nekroz saptandı.

Tümör çevresinde yoğun desmoplazik cevap ve orta derecede lenfoplazmositer hücre gözlendi. Aksiller bölgede disseke edilen 10 adet lenf nodunda tümör metastazı görülmedi. İmmunohistokimyasal incelemede östrojen ve progesteron reseptörü pozitif olarak saptandı. Operasyon sonrası olası erken doğumun önlenmesi için hastaya parenteral ritodrin ile tokoliz uygulandı. Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Medikal Onkoloji Bölümü ile yapılan konsültasyon sonrasında hastaya postpartum dönemde kemoterapi uygulanması planlandı. Hastaya gebeliğinin 30. haftasında elektif olarak sezaryen yapılmıştır. Postpartum dönemde fluorouracil (1,000 mg/m2), doxorubicin (50 mg/m2),ve cyclophosphamide (500 mg/m2) başlanması düşünülmektedir.

TARTIŞMA

Meme kanseri, gebelik ve laktasyon döneminde en sık rastlanan kanser olmakla birlikte, gebelikte sıklığı % 0.003 gibi oldukça düşüktür. Meme kanserlerinin yalnızca % 1-2' sine gebelik veya laktasyon döneminde tanı konulmaktadır. Gebelik veya laktasyonun meme kanserinin ilerlemesinde veya etyolojisinde rol oynadığına ilişkin herhangi bir kanıt bulunamamıştır. Dikkatli meme muayenesi ile gebeliğin erken döneminde saptanan herhangi bir solid kitlede memede genişleme ve damarlanma artışı başlamadan biyopsi yapılması düşünülmelidir. Erken evrelerde tanınan meme kanserlerinin prognozu gebelik olsun veya olmasın benzer özellik gösterip iyidir. Gebe ve emziren kadınlarda memelerin doğal hassasiyeti ve genişlemeleri meme kanserinin erken tanısında ayrı bir kitlenin saptanmasını engelleyebilir. Tanıda gecikme yaygındır, 5 ayla 15 ay arasında değişmektedir. Bu gecikmeden dolayı, kanserler aynı yaştaki gebe olmayanlardan daha geç evrede saptanır. Epidemiyolojik çalışmalar tanıdaki 3-6 aylık gecikmelerin azalan sağ kalım sürelerine neden olduğunu göstermektedir (3).

Bizim vakamızda da ilk defa iki yıl önce tanı konan hastanın operasyona kadar bu kadar süre geçmiştir. Gebe ve emziren kadınlar kendi muayenelerini yapabilmeliler ve meme muayenesi rutin prenatal muayenenin bir parçası olmalıdır. Gebelikte memede oluşan kitlelerin %30 'unun sadece gebelik döneminde görülebilen laktasyon adenomları, galaktosel, mastit ve infarktlar gibi benign patolojiler olabileceği hatırlanmalıdır (4). Eğer anormallik bulunursa ultrasonografi ve mammografi kullanılmalıdır. Karın koruması ile çekilen mammografide fetüsün karşılaşacağı radyasyon riski çok düşüktür. Buna rağmen mammogramlar sadece diğer şüpheli bulguların varlığında gizli karsinomları lokalize etmek ve belirgin kitleleri değerlendirmekte kullanılmalıdır. Mammografinin doğruluk oranı % 91 yanlış negatif oranı % 9 olarak bildirilmektedir (5). Gebelikte mammogramların en az % 25' i kanser varlığında negatif olabilir, biyopsi herhangi palpabl kitlenin tanısında esas olmalıdır. Tanı lokal anestezi eşliğinde eksizyonel biyopsi veya ince iğne aspirasyon ile güvenle konulabilir. Genel anestezi uygulanacak olursa spontan düşük riski % 1' den daha azdır. Yanlış negatif tanıdan sakınmak için gebelikle ilişkili değişiklikler nedeniyle, patolog hastanın gebe olduğundan haberdar olmalıdır (6). Gebe kadınlarda fetüsü radyasyondan korumak için evreleme prosedürü modifiye edilmelidir. Nükleer taramalar fetüsü radyasyona maruz bırakabilir. Eğer böyle taramalar değerlendirme için gerekli ise radyoaktivitenin birikiminin önlenmesinde hidrasyon ve foley kateterle mesane drene edilmelidir.

Radyasyona maruz kalma zamanı radyasyonun gerçek dozundan daha önemlidir. İlk trimesterde radyasyona maruz kalma özellikle mikrosefali olmak üzere kongenital malformasyonlara yol açabilir. Kemik metastazlarının tanısında iskelet grafileri çekilmelidir. Çünkü radyasyon miktarı oldukça düşüktür ve hassastır. Karaciğer ultrasonu ve beyin metastazları MRI ile fetal radyasyon riski oluşturmadan kullanılabilir. Meme kanseri patolojileri ayni yaş gebe ve gebe olmayan kadınlarda benzerdir. Hormon reseptör değerlendirilmeleri genellikle gebe meme kanseri hastalarında negatiftir, ama bu durum gebelikle birlikte olan yüksek serum östrojen düzeylerinin reseptörler tarafından bağlanmasının sonucu olabilir . Meme kanserli gebe kadınların toplam sağ kalımı tüm evrelerde gebe olmayan kadınlardan daha kötüdür. Bu azalmış sağ kalımın asıl nedeni tanıda gecikmedir.

Ayrıca dolaşımdaki artmış stimule edici hormonlar, büyümüş memedeki genişlemiş ekstravasküler ve lenfatik kapasite ile göreceli maternal immun yetmezlik sorumlu tutulmaktadır. Gebeliğin sonlandırılmasının meme kanserinin sonucuna herhangi bir yararlı etkisi olduğu gösterilememiştir ve genellikle tedavi edici seçenek olarak değeri olduğu düşünülmemektedir. Buna rağmen gebeliğin terminasyonu; fetüsün yaşı temel alınarak, eğer anneye kemoterapi ve radyoterapi gibi seçenekler uygulanacaksa düşünülmelidir (7). Tipik olarak meme kanseri ilk 6 ay içinde tanı konursa modifiye radikal mastektomi ve aksiler lenfadenektomi gerçekleştirilmelidir. Mastektomi sıklıkla radyasyon terapisine gereksinimi önlemektedir. Kemoterapi gebeliğin son dönemlerine veya doğum ertesine riskler ve yararlar gözetilerek geciktirilebilir. Eğer meme kanseri son 3 ayda tanı konursa ya modifiye radikal mastektomi veya meme koruyucu cerrahi ve total lenfadenektomi yapılmalıdır. Radyoterapi veya kemoterapi doğum sonrasına ertelenebilir (8,9). Laktasyon supresyonu prognozu iyileştirmez. Buna rağmen eğer cerrahi planlanacaksa laktasyon memelerin damarlanmasını ve büyüklüğünü azaltmak için suprese edilmelidir. Eğer kemoterapi verilecekse çoğu antineoplastikler (özellikle siklofosfamid ve metotreksat) sistemik olarak süte geçecek ve bebeği etkileyecektir.

Genel kural olarak kemoterapi alan kadınlar süt vermemelidir. Meme kanserli kadınlarda sonradan oluşan gebeliğin, sınırlı retrospektif veriler göz önüne alınarak sağkalıma ve fetüsü herhangi bir etkisi görülmediği ileri sürülmektedir. Yapılan bir çalışmada 892 mastektomi yapılmış kadın 21 yıl takip edilmiş ve en sık rekürrensin ilk iki yıl içinde olduğu, iki yıldan sonra ise rekürrens oranının düşük değerlere indiği gözlenmiştir. Bu gerçekten yola çıkarak çok istekli evre I kadınlarda tedaviden 2 yıl sonra gebe kalabilecekleri, fakat evre II ve III kadınların ise prognozun daha kötü olması nedeniyle gebeliğin sosyal nedenlerle uygun olmayacağı anlatılmalıdır (10). Yapılan çalışmalarda meme kanserli hastalar ve gebelerde östriolün meme kanserine karşı koruyucu olduğunu göstermiştir. Ratlarda östriolün östrojenin bağlanma bölgelerinde östrojenle rekabete girmekte, rat uterin sitozol reseptörlerinde östradiolun yerini almaktadır.

Bu nedenle östriolün meme kanserinde koruyucu olduğu fikri ortaya çıkmıştır (11).

KAYNAKLAR

1- Dequanter D, Hertens D. Breast cancer and pregnancy. Review of the literature. Gynecol Obstet Fertil 2002;29:9-14.
2- Woo J, Yu T. Breast cancer in pregnancy: a literature review. Arch Surg 2003;138:91-8.
3- Vernon S, Tilley B. Ethnicity, survival, and delay in seeking treatment for symptoms of the breast cancer.Cancer 1985; 55: 1563-9.
4- Byrd B, Bayer D. Treatment of breast tumors associated with pregnancy and lactation. Ann Surg 1962;155:940-5.
5- Chew S, Hughes M. Mammographically negative breast cancer at the Strathfield Breast Centre. Aust N Z J Surg 1996; 66: 134-7.
6- Novotny DB, Maygarden SJ. Fine needle aspiration of benign and malignant breast masses associated with pregnancy. Acta Cytol 1991; 35: 676-86.
7- Guinee VF, Olsson H. Effect of pregnancy on prognosis for young women with breast cancer. Lancet 1994; 343: 1587-9.
8- Nettleton J, Long J. Breast cancer during pregnancy: quantifying the risk of treatment delay. Obstet Gynecol 1996;87: 414-8.
9- Giacalone PL, Laffargue F. Chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy: A French national survey. Cancer 1999;86: 2266-72.
10- Donegan W. Pregnancy and breast cancer. Obstet Gynecol 1977;50: 244-9.
11- Lemon H. Estriol and prevention of mammary carcinoma. Cancer Detec Preven 1976;1:263-8.

Kadın Doğum Dergisi
2003;1(4) : 280-285

POLİKİSTİK OVER SENDROMUNDA İNSÜLİN RESİSTANSI

Insulin Resistance in Polycystic Ovary Syndrome

Dr. R.Sinan KARADENİZ, Dr. M.Metin ALTAY, Dr. Eylem ÜNLÜBİLGİN, Dr. Bülent KAHRAMAN, Dr. Berna DİLBAZ, Dr. İsmail DÖLEN, Dr. Ali HABERAL

S.S.K Ankara Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi

ÖZET

Amaç: Polikistik over sendromlu olgularda insülin resistansı ve glukoz toleransının değerlendirilmesi.

Materyal ve Metod: Hirsutismus ve oligomenore yakınması ile hastanemizin infertilite polikliniğine başvuran 60 olgu çalışma kapsamına alındı. Tüm olgulara pelvik, sistemik muayene ve Ferriman-Galloway skorlaması yapıldı. Vücut kitle indeksi (BMI) hesaplandı. Rutin kan biokimyası, açlık kan şekeri ve 100 gr oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılarak 0, 30, 60, 120, 180'inci dakikadaki kan şekeri ölçümü yapıldı. İnsülin ve Seks-hormon Bağlayıcı Globülin (SHBG) seviyeleri ölçülerek Androjen indeksi ve insülin resistansı hesaplandı. Çalışmada Student t testi, Mahn-Whitney U testi, Spearman's korelasyon testi, Fischer Ki-kare testleri kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan vakaların hormon profiline göre 23 tanesinin (%39) PKOS (LH > 12 IU/L ve/veya testesteron >86 ng/ml) ve 37 tanesinin non-PKOS (%61) olduğu tesbit edildi. Her iki grup insülin düzeyleri ve insülin resistansı açısından karşılaştırıldığında, iki grup arasında anlamlı fark görülmedi (p= 0,14 ve p =0,08) (student t test). Her iki grupta LH ile BMI, androjen indeksi, insülin resistansı ve SHBG arasındaki ilişki incelendiğinde, non-PKOS grupta LH ile belirtilen parametreler arasında korelasyon yoktu. PKOS grubunda ise androjen indeksi ve BMI ile orta derecede negatif (p = 0,01) ve SHBG ile orta derecede pozitif korelasyon mevcuttu (p = 0,008). OGTT sonuçları açısından değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p = 0,39).

Sonuç: PKOS olgularını değerlendirdiğimizde, BMI arttıkça insülin ve insülin rezistansını artmış olarak bulduk. Bu da obez olgularda hiperinsülinemi ve insülin rezistansının daha sık görülmesi ile uyumludur.

Anahtar kelimeler : Polikistik over sendromu, insülin resistansı, glukoz toleransı

ABSTRACT

Objective: To evaluate the insulin resistance and glucose tolerance of PKOS.

Material and Methods: Sixty patients were included in this study who had attended to the infertility clinic with the complaints of hirsutismus and oligomenorrhea. Pelvic and systemic examination and Ferriman-Galloway scoring was done for all patients. Blood fasting glucose, 100 g oral glucose tolerance test (at 0,30,60,120 and 180 minutes) were performed. Insulin and sex hormone binding globuline serum levels were measured; androgen index and insuline resistance were calculated for each patient. For statistical analysis, student t test, Mann-Whitney U test, Spearmans' correlation test and Fischer chi-square test were used.

Results: Twenty-three patients (%39) were in PKOS group (LH>12 IU/L and/or testosterone>86 ng/ml) and thirty-seven patients (%61) were in non-PKOS group according to the hormone profile. There was no difference between two groups (p=0,14, p=0,08). There was no correlation between LH and BMI, androgen index, insulin resistance, SHBG in the non-PKOS group. There was statistically significant correlation between LH and BMI, androgen index in the PKOS group (p=0,01, p=0,008). No statistically significant difference was found between two groups for OGTT results (p=0,39).

Conclusion: Insulin and insulin resistance were found to beincreased in PKOS patients when BMI increased. This was correlated with the high incidence of hyperinsulinemia and insulin resistance with obesity.

Key words: Polycystic ovary syndrome, insulin resistance, glucose tolerance

GİRİŞ

İlk kez 1935 yılında Stein ve Leventhal, oligomenore, anovulasyon, hirsutizm, obezite, infertilite ve büyük overlerle karakterize PKOS'u tarif etmiştir (1). Goldzieher ve Green ise 1962 yılında PKOS'u overin disfonksiyonel hiperplastik teka ve stroma hücrelerinden, andojenlerin LH'a bağlı olarak fazla salınması ile karakterize bir endokrinolojik hastalık olarak tanımlamışlardır (2).

Üreme çağındaki kadınların yaklaşık %3-5'de PKOS görüldüğü bildirilmiştir (3). Anovulasyon veya hirsutizmi olan 173 hastayı inceleyen Adams ve arkadaşları anovulatuar kadınların %57'sinde PKOS olduğunu saptamıştır. Amenoreli hastaların %26'sında, oligomenoreli hastaların %87'sinde PKOS'na rastlanmıştır (4).

PKOS geniş bir klinik spektrum göstermektedir. Adam ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada PKOS olgularının %89'unda ovulasyon bozuklukları, %69-86'sında hirsutizm, %55-74 'ünde infertilite, %51 'inde amenore, %37-41 'inde obezite, %29 'unda disfonksiyonel kanama ve %21 'inde virilizasyon saptamışlardır (5). Bilindiği üzere polikistik overler morfolojik olarak bilateral büyük ve düzgün, kalınlaşmış kapsülle çevrilidirler. Kesitlerde multipl supkapsüler 4-7 mm çapları arasında değişen follikül kistlerine rastlanır. Kapsülün kalınlığı genellikle 0,2-0,4 mm arasında değişmektedir (2, 3, 6).

PKOS, anovulasyon ve hiperandrojenemi ile seyreden ve sonuçta infertiliteye neden olan bir hastalıktır. Normal bir ovulasyonun olabilmesi için hipotaloma - hipofizer aksın, feedback mekanizmalarının ve over içindeki lokal cevabın uyumlu şekilde çalışması gerekir. Hipotalomo - hipofizer - ovaryen aksın herhangi bir yerinde ortaya çıkan bir problem anovulasyona neden olur (3). PKOS'da gonadotropin düzeyleri normal siklik salınım paternini göstermez. Klasik olarak LH düzeyi anormal olarak yüksek, FSH düzeyi ise normal veya düşüktür.

İnsülin polikistik overlerde androjen üretimini artırır. Hiperandrojenizm ile hiperinsülinizm arasındaki bağlantı in vitro çalışmalarda gösterilmiştir (7,8). PKOS'da periferik insülin rezistansı, glukoz intoleransı ve hiperinsülinemi ile birlikte görülebilmektedir (9). Hiperandrojenemili kadınların %5' inde hiperandrojenemi (HA), insülin rezistansı (İR) ve akantozis nigrikans (AN) beraber görülür. Bu klinik durum kısaca HAİR-AN sendromu olarak bilinir (10). PKOS'da hiperandrojenemiye bağlı olarak lipid profili erkek paterni şeklindedir. Obezite , hiperinsülinemi ve lipid profil değişiklikleri kardiyovasküler hastalık riskini artırır (11).

Glukoz tolerans testi ile ölçülen hiperinsülinemi ile hiperandrojenemi arasındaki sıkı ilişki nedeniyle hiperinsülineminin mi yoksa hiperandrojeneminin mi primer olay olarak başladığı ve diğerine neden olduğu bilinmemektedir. Ancak hiperinsülineminin hiperandrojenemiye neden olduğu görüşü ağır basmaktadır (12,13) . Hiperinsülinemiye bağlı PKOS de Diabetes Mellitus(DM) riskinde artma görülür (14).

Yapılan bir diğer çalışmada PKOS'lu obez kadınlarda hiperinsülineminin direkt olarak serum SHBG düzeyini azalttığı ve bunun serum seks steroidlerinden bağımsız gerçekleştiği gösterilmiştir (15). PKOS da hem insülin (İ) salınımında artma hem de insülin reseptörlerinde duyarsızlık saptanmıştır (3).
PKOS'da insülin, seks steroidlerinden bağımsız olarak SHBG'i suprese eder. SHBG düzeyindeki düşme sonucu serbest testosteron (T) düzeyi belirgin olarak artar ve buna bağlı hirsutizm görülür. Hiperinsülinemi ile ortaya çıkan hiperandrojenemi obez hastalarda kısır bir döngü halinde olup, bu kısır döngüyü kıracak tek yöntem kalori alınımını kısıtlamak ve kilo verilmesini sağlamaktır.

Çalışmamızda geniş bir klinik sergileyen PKOS olgularını hem klinik olarak, hem de endokrin bulgularla analiz etmeyi amaçladık. Hormon profiline göre PKOS tanısı alan hasta grubumuzu hormon profiline göre non-PKOS olan hasta grubumuzla yaş, biyokimya değerleri, hormon profilleri, insülin,insülin rezistansı, oral glukoz tolerans testi açısından karşılaştırdık.

Bu çalışmadaki amacımız hiperandrojenemi ve hiperinsülineminin klinik üzerine etkilerini değerlendirmek ve bu iki parametre arasındaki ilişkinin klinik bulgulara etkilerini araştırmaktı.

MATERYAL ve METOD

SSK Etlik Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi infertilite polikliniğine başvuran 60 olgu çalışmaya alındı. Hastaların yaş ortalaması 24,1 yıl (17-36 yıl) olup, vücut kitle oranı (BMI) 20 olanlar, galaktoresi olanlar, altı aydan uzun süren amenore yakınması olanlar ve diabeti olan olgular çalışma grubuna alınmadı.

Çalışma grubuna alınan hastaların tümünden ayrıntılı obstetrik ve jinekolojik anamnez alındı. Hastalara pelvik muayene, meme muayenesi ve sistemik hastalıklarla ilgili genel muayene yapıldı. Vücut kıl dağılımı Ferriman-Galloway skoru (FGS) ile değerlendirildi. Hastaların boy ve kiloları kaydedilerek BMI değerleri hesaplandı. (BMI=kilo/boy², kg/m²) değerine göre daha sonra hasta grubu obez (BMI > 25) ve non obez (BMI < 25) olarak ikiye ayrıldı.

Hastaların tümünden rutin kan biyokimyası alınarak AKŞ, SGOT, SGPT, AP, üre, kreatin, trigliserit(TG), kolesterol çalışıldı ve 100 g glukoz ile oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılarak 0, 30, 60, 120 ve 180'inci dakika kan şekeri bakıldı. Menstrual siklusun proliferatif fazında (5-12. gün) sabah aç olarak alınan kanda FSH, LH, estradiol(E2), progesteron(P), prolaktin, DHEA-SO4, 17(OH)P, kortizol, T, serbest-T (ST), bakıldı. PRL, FSH, LH Immunoradiometrikassey (IRMA) yöntemiyle çalışıldı. E2, P, Kortizol, DHEA-SO4, T, ST ise Radioimmunassey (RIA) yöntemiyle çalışıldı. Ayrıca insülin ve SHBG için alınan kanlar santrifüj edilerek (-20) derecede derin dondurucuda saklanarak topluca insulin RIA yöntemiyle ve SHBG ise IRMA yöntemiyle (Radin firmasının kitiyle) çalışıldı. Androjen indeksi ve insülin rezistansı şu formüllerle hesaplandı;

Androjen indeksi(Aİ)=(Tx100)/SHBG
İnsülin rezistansı(İR)=(İnsülinxglukoz) / 7x22,5 .

Çalışma grubundaki tüm olgulara menstrüel siklusun folliküler fazında ultrasonografik inceleme yapıldı. Thierry ve ark. kriterlerine göre hastalar hormon profillerine göre LH> 12 ve/veya T86 olanlar PKOS ve diğerleri non-PKOS olarak değerlendirildi. Hastaların 23'ü (%39) PKOS ve 37'i (%61) ise non-PKOS olarak ayrıldı. Bu iki grup yaş, BMI, FGS, hormon değerleri, ultrasonografik olarak over volümü, stroma ekojenitesi, follikül sayısı insülin rezistansı, androjen indeksi, kan biyokimya değerleri ile OGTT değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Student T testi, Mahn-Whitney U testi, Spearman's korelasyon testi, Fischer ki-kare testleri kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen tüm olguların yaş ortalaması 24,13±4,8 yıl (17-36 yıl) olarak tesbit edildi. Çalışmaya alınan vakaların hormon profiline göre 23 tanesinde (%40) PKOS (LH>12 IU/L ve/veya testesteron >86ng/ml) ve 37 tanesinin non-PKOS (%60) olduğu tesbit edildi.

PKOS hastaları yaş medyanı 24 yıl (17-34 yıl), non-PKOS grupta ise yaş medyanı 24 (17-36 yıl) olarak bulundu. Hastalarımızın ultrasonografik değerlendirilmesinde 32 olguda PKOS (%53) ve 28 olguda non-PKOS (%47) saptanmıştır. PKOS ve non-PKOS grupları karşılaştırıldığında LH, testesteron, androjen indeksi, E2, üre, kolesterol PKOS grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Aynı şekilde ovaryen folikül sayısı ve ultrasonografi (USG) bulguları PKOS grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (Tablo 1).

Tablo 1. PKOS ve non-PKOS grubunda normal dağılım gösteren parametrelerin karşılaştırmaları.

	PKOS (n=23)	**Non-PKOS (n=37)**	
Parametre	**Ortalama±SD**	**Ortalama±SD**	**p**
LH (IU/L)	9,26±6,52	5,54±3,44	0,01*
Testosteron (ng/ml)	137,36±123,74	56,02±19,61	0,005*
Sağ Over Folikül Sayısı	23,77±13,84	13,45±11,83	0,006*
Sağ Over Stromal Eko	1,95±0,87	1,45±,65	0,01*
Sol Over Folikül Sayısı	20,30±13,25	13,88±10,88	0,04*
Sol Over Stromal Eko	1,82±0,93	1,37±0,63	0,03*
Androjen İndeksi	377,76±172,17	179,89±140,83	0,0001*
Total Protein (IU/L)	7,52±0,95	7,42±0,43	0,56
Albumin (IU/L)	4,43±0,33	4,51±0,31	0,30
BMI	23,65±3,82	25,32±5,04	0,15
E2 (pg/ml)	169,13±111,59	103,16±45,99	0,01*
FGS	11,13±3,09	9,97±3,21	0,17
FSH (IU/L)	4,81±2,74	4,75±2,44	0,93
Kilo (KG)	60,82±9,99	64,70±13,36	0,23
Kolesterol (mg/dl)	187,17±35,62	158,24±64,17	0,05*
Kortizol (IU)	15,30±9,23	18,39±12,36	0,33
Üre (mg/dl)	31,17±8,4	25,94±10,80	0,05*
SGOT (IU/L)	31,73±8,40	32,56±8,32	0,71
SGPT (IU/L)	23,04±,13	26,91±8,79	0,09
SHBG	32,43±15,33	45,24±27,85	0,02

*İstatistiksel olarak anlamlı

Tablo 2. PKOS ve non-PKOS gruplarında İnsülin, İnsülin resistansı, ovaryen volüm, serbest testosteron düzeylerinin karşılaştırılması.

Parametre	PKOS n=23 (Medyan)	Non-PKOS n=37 (Medyan)	p
Serbest Testosteron (ng/ml)	5,00	4,00	0,27
İnsülin (µU/ml)	12,00	13,00	0,14
İnsülin Resistansı	6,03	7,59	0,08
Sag Over Volümü	9,52	9,01	0,99
Sol Over Volümü	9,15	7,16	0,03*
17-OH-progesteron (ng/ml)	2,30	1,00	0,24
DHEA (µg/dl)	2,00	2,00	0,90
Kreatinin (mg/dl)	0,80	0,80	0,78
Progesteron (ng/ml)	1,20	2,00	0,44
Prolaktin (ng/ml)	5,00	6,00	0,78
Trigliserid (MG/DL)	84,00	67,00	0,36

* İstatistiksel olarak anlamlı

Normal dağılıma sahip olmayan insülin, insülin resistansı, ovarian volüm, ST,17-OH-progesteron, DHEA, P, prolaktin, trigliserid, ALP, kreatinin düzeyleri her iki grup arasında Mahn-Whitney U testi ile karşılaştırıldı (Tablo 2). Sadece sol over volümünün PKOS grubunda sınırda anlamlı olarak yüksek bulunması (p=0,03) dışında diğer parametrelerde PKOS ve non-PKOS gruplar arasında fark bulunmadı.

PKOS ve non-PKOS gruplarında LH ile Aİ, BMI, FGS, serbest testosteron, testosteron, SHBG ve insülin rezistansı korelasyonu tablo 3'te gösterilmektedir. Non-PKOS grubunda LH ile bu parametreler arasında korelasyon yoktur. PKOS grubunda LH, androjen indeksi ve BMI ile orta derecede negatif ve SHBG ile orta derecede pozitif korelasyon mevcuttu. PKOS grubunda SHBG artıkça LH'nında istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı görülmüştür. LH arttıkça, androjen indeksi ve BMI istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmaktadır. Her iki grup BMI açısından karşılaştırıldığında PKOS grubunda BMI 23,65±3,82, non-PKOS grubunda 25,32±5,04 (p= 0,15) olarak bulundu.

PKOS grubunda BMI artıkça insülin ve insülin rezistansı istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmakta idi (iyi derecede korelasyon). LH' ın ise BMI artıkça azaldığı görüldü (iyi derecede negatif korelasyon) (Tablo 4).

PKOS ve non-PKOS gruplarındaki vakalara OGTT uygulandı. PKOS grubunda 1 olguda ve non-PKOS grubundaki 5 olguda OGTT anormal, diğer olgularda ise normal olarak değerlendirildi (Tablo 5). Her iki grupta normal OGTT ve patolojik OGTT oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Fischer kesin ki- kare testi, p=0,39).

Tablo 3. PKOS ve non-PKOS gruplarında LH ile androjen indeksi, BMI, FG, serbest testosteron, testosteron, SHBG ve insülin rezistansının korelasyonu (r)

		Aİ	BMI	FGS	ST	İR	SHBG	T
LH	PKOS (n=23)	r=-0,52	r=-0,49	r=-0,14	r= -0,39	r= -0,37	r= 0,53	r= -0,22
		p=0,01*	p=0,01*	p=0,50	p=0,06	p=0,08	p=0,008*	p=0,30
	non-PKOS (n=37)	r= -0,07	r=-0,28	r=-0,06	r= 0,12	r= -0,22	r= -0,14	r= -0,02
		p=0,65	p=0,09	p=0,68	p=0,47	p=0,18	p=0,37	p=0,88

.* İstatistiksel olarak anlamlı

Tablo 4. PKOS grubunda BMI ile LH, serbest testosteron, testosteron, androjen indeksi, SHBG, insülin rezistansı ve insülin düzeylerinin korelasyonu (r).

		İ	LH	T	ST	SHBG	Aİ	İR
BMI	r	0,48	-0,49	0,15	0,10	-0,24	0,26	0,51
	p	0,02*	0,01*	0,48	0,64	0,25	0,22	0,01*

* İstatistiksel olarak anlamlı

Tablo 5. OGTT sonuçları.

	OGTT		
	Normal	**Bozuk**	**TOPLAM**
PKOS	22(%37)	1(%2)	23(%39)
Non-PKOS	32(%53)	5(%8)	37(%61)
TOPLAM	54(%90)	6(%10)	60(%100)

TARTIŞMA

Polikistik over hastalığı, hirsutizm, akne, yağlı cilt, obezite, oligomenore, amenore gibi, düzensiz vaginal kanama ile infertilite gibi çok geniş ve çok yönlü klinik bulgularla ortaya çıkar. Özellikle obez PKOS'lu hastalarda daha belirgin olmak üzere hiperinsülinemi ve hiperinsülineminin başlattığı veya potansiyalize ettiği hiperandrojenemi bulunmaktadır. Hiperandrojenemi ile hiperinsülinemi PKOS'da gözlenen kronik anovulasyondan sorumlu tutulmaktadır.

Çalışmamızda biyokimya değerlerine göre PKOS ve non-PKOS grupları arasında fark yoktu. Ancak kolesterol PKOS grubunda yüksek bulundu. Tek başına kolesteroldeki bu yükseklik çok anlamlı olmamakla birlikte özellikle obez-PKOS olgularda hiperinsülineminin oluşturdugu yağ metabolizması değişikliği ile beraber değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

PKOS'da hiperinsülinemi, hiperandrojenemi, LH düzeyinde artma FSH düzeyi normal veya azalmış buna bağlı LH / FSH oranında yükselme, SHBG de azalma bilinen laboratuar değişiklikleridir. PKOS ile ilgili olarak iki bağımsız genetik bozukluk öne sürülmüştür. Birincisi yüksek LH sekresyonu ve diğeri ise artmış insülin direncidir. Böylece yüksek LH ile hiperinsülinemi sinerjistik etki ile PKOS'da gözlenen ovarial büyümeye, hiperandrojenemi ile ovarial kist formasyonuna neden olmaktadır (16).

Çalışmamızda biz de PKOS olgularını kendi içersinde değerlendirdiğimizde BMI arttıkça insülin ve insülin rezistansını artmış olarak bulduk. Bu da beklendiği gibi obez olgularda hiperinsülinemi ve insülin rezistansının daha sık görülmesiyle uyumludur. Hormon profiline göre PKOS olmadığı halde ultrasonografik olarak PKOS bulguları gösteren 11 olgunun verileri istatistiksel olarak anlamlı sayıda olmadığından değerlendirilemedi. Ancak %18 oranında PKOS olmadığı halde ultrasonografik olarak PKOS değişiklikleri gösteren bu olgular bize tanıda klinik bulgularla, ultrasonografinin yanısıra laboratuar bulgularının birlikte değerlendirilmesi gerektiğini bir kez daha göstermiştir.

Yapılan invitro çalışmalar insülinin hepatoma hücrelerince SHBG sekresyonunu direkt inhibe ettiğini göstermektedir. Bu durum kişinin kilosu ile SHBG arasında ters bir ilişki olduğunu anlatırken, bizim çalışmamızla uyum göstermektedir (17). İnsülin klinik olarak androjenik durumu sadece ovaryen androjenlerin metabolizmasını direkt olarak etkileyerek değil, aynı zamanda indirekt olarak SHBG seviyesini regüle ederek de etkiler.

PKOS 'lu genç obez kadınların %40 kadarında glukoz intoleransı veya DM görülür. Premenapozal genel popülasyonda ise bu oran %5 olarak bildirilmiştir (18). Eğer PKOS'lu obez kadınlar, fazla insülin salgılanması ile periferal insülin rezistansını yenemezlerse, aşikar DM gelişimi için risk faktörü olan , bozulmuş glukoz toleransı ortaya çıkmaktadır. Bu olgularda insülin resistansı ileride Tip-2 DM gelişimi için risk faktörüdür (19-21). Çalışmamızda BMI arttıkça insülin seviyesinin ve insülin rezistansının arttığı görülmüştür. Literatürde PKOS olgularında glukoz intoleransı prevelansı %31,1 ve diabet prevelansı %7,5 olarak bildirilirken, BMI< 27 olan PKOS olgularında prevelans %10,3 glukoz intoleransı ve %1,5 diabet olarak bildirilmiştir. PKOS grubunda obesitenin glukoz intoleransını arttırdığı belirtilmekle birlikte nonobez olgularda da intolerans gelişebileceği belirtilmektedir (22). Bu sonuç çalışma bulgularımızla paralellik göstermektedir.

Arthur ve ark yaptığı bir çalışmada PKOS olgularında 100 gr OGTT değerleri, toplam insülin, kümülatif insülin değerleri yüksek bulunurken bizim çalışmamızda PKOS ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir. Literatürde bu bulgularla ilgili farklı farklı sonuçlar bildirilmiştir (23).

Yine yapılan bir çalışmada hiperandrojenemik ve normoandrojenemik PKOS'lu olgular karşılaştırılmıştır. Hiperandrojenemik grupta insülin seviyesinin daha yüksek bulunduğu ve insülin resistansının daha çok görüldüğü bildirilmiştir (24).

Obez, hiperandrojenemik , hiperinsülinemik ve anovulatuar olguların ileride diabet gelişimi açısından yakın takip edilmeleri gerekmektedir. Bunun yanında hiperinsülineminin direkt aterojenik etkisine bağlı kardiovasküler hastalıklara yol açabileceği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1- Stein F, Leventhal M. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. Am J Obstet Gynecol 1935; 29:181-5.
2- Goldzieher JW, Green JV. The polycystic ovary: clinical and histological features. J Clin Endocrinol Metab 1962; 22: 325-8.
3- Chewing AP, Chang RJ. Polycystic ovarian syndrome. Clin Obstet Gynecol 1990; 33(3): 655-67.
4- Adam J, Polson DW, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. Br Med J 1986: 293(6543): 355-9.
5- Gindoff PR, Lewelewier R. Polycystic ovarian disease. Obstet Gynecol Clin North Am 1987; 14(4): 931-53.
6- Barnes R, Rosenfield RL. The PCOS: Pathogenesis and Treatment. Ann Inter Med 1989; 110(5): 386-99.
7- Rosenfield RL, Ehrlich EN, Clery RE. Adrenal and ovarian contributions to the elevated free plasma androgen levels in hirsute women. J Clin Endocrinol Metab 1972; 34: 92-9.
8- Wild RA, Aloupovic P, Parcer IJ. Lipid and apolipoprotein abnormalitize in hirsute women: the association with insulin resistance. Am J Obstet Gynecol 1992; 26:105-10.
9- Burdhen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. J Endocrinol Metab 1980; 50(1): 113-6.
10-Dunaif A, Green G, Phelps RG, Lebwohl M, Futterweit W, Lewy L. Acanthosis nigricans, insulin action and hyperandrogenism: clinical, histological and biochemical findings. J Clin Endocrinol Metab 1991; 73(3): 590-5.
11-Wild RA, Painter PC, Coulson PB. Lipoprotein lipid concentrations and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1985; 61(5): 946-51.
12-Barbieri RL, Ryon KJ. Hyperandrogenism, insulin resistance and acanthosis nigricans syndrome: a common endocrinopathy with distinct pathophysiologic features. Am J Obstet Gynecol 1983; 147(1) : 90-101.
13-Dunaif A, Green G, Futterweit W, Dobrjansky A. Suppression of hyperandrogenism does not improve peripheral or hepatic insulin resistance in polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1990; 70(3): 699-704.
14-Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G, Knutsson F, Oden A, Janson PO, et al. Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: a long term follow up focusing on natural history and circulating hormones. Fertil Steril 1992; 57(3): 505-13.
15-Nestler JE, Powers LP, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Rittmaster RS, et al. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1991; 72: 83-9.
16-Poretsky L, Piper B. Insulin resistance, hypersecretion of LH, and a dual-defect hypothesis for the pathogenesis of polycystic ovary syndrome. Obstet and Gynecol 1994; 84 (4): 613-21.
17-Connover CA, Lee PDK, Konoley JA, Jensen MD. Insulin regulation of insulin like growth factor binding protein-1 in obese and nonobese human. J Clin Endocrinol Metab 1992; 74(6): 1355-60.
18-Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: Mechanism and implication for pathogenesis. Endocrine Reviews 1997; 18(6): 774-800.
19-Warram JH, Martin BC, Krolewski AS, Soeldner JS, Kahn CR. Slow glucose removal rate and hyperinsulinemia precede the development of type-2 diabetes in the offspring of diabetic parents. Ann Intern Med 1990; 113: 909-15.
20-Mather KJ, Kwan F, Coreblum B. Hyperinsulinemia in polycystic ovary syndrome correlates with increased cardiovascular risk independent of obesity. Fertil Steril 2000; 73(1): 150-6.
21-Homburg R. Should patients with polycystic ovarian syndrome be treated with metformin? A note of cautious optimism. Human Reprod 2002; 17(4): 853-6.
22-Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type-2 diabetes and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84(1): 165-9.
23-Arthur LSC, Selvakumar R, Seshadri MS, Seshadri L. Hyperinsulinemia in polycystic ovary disease. J Reprod Med 1999; 44(9): 783-7.
24-Yıldız BO, Gedik O. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: hyperandrogenemia versus normoandrogenemia. Eur J Obstet Gynecol Reprod Bio 2001; 100: 62-6.

Kadın Doğum Dergisi
2003;1(4) : 286-289

POLİKİSTİK OVER SENDROMLU KADINLARDA METFORMİN İLE KOMBİNE SİPROTERON ASETAT + ETİNİL ÖSTRADİOL TEDAVİLERİNİN ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Comparison of the Effects of Metformin and Combined Cyproterone Acetate/Ethinyl-Estradiol Treatments in Women with Polycystic Ovary Syndrome

Dr.Veysel Fenkci, Dr. Semin Fenkci, Dr. Mehmet Yılmazer
Kocatepe Üniv., Tıp Fakültesi - Pamukkale Üniv. Tıp Fakültesi

ÖZET

Amaç: Polikistik over sendromlu (PKOS) kadınlarda Metformin ve kombine Siproteron asetat/ Etinil östradiol tedavilerinin klinik durum, hormonal düzen, glikoz ve lipid metabolizmaları üzerine olan etkilerini karşılaştırmak.
Materyal ve Metod: 12 hafta süreyle, rast gele seçilmiş karaciğer ve böbrek fonksiyonları normal 38 PKOS'lu hastanın 12'sine (Grup I) 'Siproteron asetat 2mg/gün + Etinil östradiol 0,035mg/gün', 14'üne (Grup II) Metformin (1700mg/gün) tedavileri verildi ve bunlar tedavi almayan 12'siyle (kontrol grubu) karşılaştırıldı. Hastaların menstrüel düzeni, tüylenme skoru, beden kitle indeksi, bel çevresi, bel/kalça oranı, glikoz metabolizması, serum lipid profili ve seks steroidleri çalışma öncesi ve sonrası olmak üzere iki defa değerlendirildi.
Bulgular: Grup II'de tedavi sonrasında glikoz metabolizmasında tedavi öncesi ve kontrol grubuna göre anlamlı bir düzelme görüldü. 17-OH progesteron ve total testosteron düzeyleri tedavi gruplarında anlamlı şekilde azaldı.
Sonuç: PKOS'unda metformin tedavisi glikoz ve lipid metabolizması üzerindeki etkileriyle ileride oluşabilecek kardiyovasküler hastalık riskinin azaltılmasında kombine Siproteron asetat/ Etinil östradiol tedavisine göre ek bir yarar sağlayabilir.
Anahtar Kelimeler: Polikistik over sendromu, Metformin, Siproteron asetat

ABSTRACT

Objective: To elucidate the effects of metformin and combined cyproterone acetate/ethinyl-estradiol treatments on clinical circumstance, hormonal condition, glucose and lipid metabolisms in women with polycystic ovary syndrome.
Method: During 12 weeks, 12 (group I) of randomized 38 women with PCOS, who had normal liver and kidney functions, had taken combined cyproterone acetate 2mg/d +ethinyl-estradiol 0.035mg/d, 14 (group II) of them had received metformin 1700mg/d as two divided doses and those women were compared with 12 of 38 patients who were not on any treatment as control group. Menstrual regularity, hirsutism, body mass index, waist measurements, waist/hip ratio, glucose metabolism, lipid profiles, and sex steroids were evaluated at the onset and end of study.
Results: In-group II, after the treatment glucose metabolism significantly improved as compared to baseline measurements and to control group. 17-OH progesterone and total testosterone levels decreased significantly in treatment groups.
Conclusions: Metformin therapy may provide an additional advantage to decrease the risk of cardiovascular events as compared to combined cyproterone acetate /ethinyl-estradiol treatment in women with PCOS.
Key Words: Polycystic ovary syndrome, Metformin, Cyproterone acetate

GİRİŞ

PKOS, hiperandrojenizm ve kronik anovulasyonla karakterize, üreme çağındaki kadınların yaklaşık %6'sında görülmekte olan heterojen yapıda bir hastalıktır (1). Etiyopatogenezin temelinde her ne kadar anovulasyon bulunsa da, insülin direnci sonucu ortaya çıkan hiperinsülinizimin de önemli bir rolü olduğu iddia edilmektedir (2). İnsülin, teka hücrelerinde androjen sentezini arttırarak ovarian steroidogenezi doğrudan etkilemektedir (3-5). Son yıllarda PKOS tanısı alan hastalarda klasik kombine siproteron asetat/ etinil östradiol tedavisinin yanı sıra insülin duyarlılığını arttırıcı ajanların kullanımı yaygınlaşmaktadır. Bu şekilde insülin direncinin kırılarak androjen ve östrojen düzeylerinin düşürülmesi suretiyle etiyopatogenezin düzeltilmesi ön görülmüştür (6,7). Bu amaçla en çok tercih edilen ilaç, tip II diabetes mellitusta kullanılmakta olan biguanid, anti-hiperglisemik bir ajan olan metformindir. Metformin, glikozun periferik alınımını ve intestinal kullanımını arttırıp hepatik üretimini azaltarak etkiler; insülinin reseptör düzeyinde duyarlılığını sekresyonunu değiştirmeden arttırır (8,9).

PKOS'lu hastalarda hiperinsulinemi, bozulmuş lipid profiliyle birlikte seyreder (10) ve genç yaştaki Tip II diabetes mellitus için majör, ileride gelişebilecek koroner arter hastalığı için muhtemel risk faktörlerindendir (11,12). İnsülin direncini azaltan ajanlarla PKOS'daki bu risklerde bir azalma ve klinikte bir düzelme olup olmadığı akla gelen sorulardır. Bu çalışmada PKOS'lu kadınlarda metformin ve kombine siproteron asetat/ etinil östradiol tedavilerinin klinik durum, hormonal düzen, glikoz ve lipid metabolizmaları üzerine olan etkilerini karşılaştırmak amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

Karaciğer ve böbrek fonksiyonları normal 38 PKOS'lu kadın çalışmaya alındı, PKOS tanısı oligomenore (önceki yılda 6'dan az menstrüel period), hirşutizm (Ferriman Gallwey skoru 7), lüteinize hormon (LH)/folliküler stimüle edici hormon (FSH) 3.0 oranı, hiperandrojenemi ve transvajinal ultrasonografiyle subkapsüler folliküllerin (8 adet) mevcudiyetinde konuldu. Bütün kadınlar dahiye kliniğince değerlendirildi ve insülin sekresyon veya işlevi ile lipoprotein metabolizmasını etkileyen ilaç ya da sigara kullananlar, hipertansiyonu, endokrinolojik hastalığı (diabetes mellitus, Cushing, androjen salgılayan tümörler, geç başlangıçlı 21-hidroksilaz eksikliği, tiroid disfonksiyonu, hiperprolaktinemi), kardiovasküler hastalıkla ilgili aile hikayesi ve özgeçmişi bulunanlar çalışmaya alınmadı. Bu çalışma etik kurul kararıyla onaylandı ve hastaların yazılı olarak izinleri alındı.

12 hafta süre ile 12 hastaya (Grup I) siproteron asetat 2mg/gün + etinil östradiol 0,035mg/gün, 14 hastaya (Grup II) bölünmüş iki doz halinde metformin (1700 mg/gün) tedavileri verildi ve tedavi almayan 12 hastayla (kontrol grubu) karşılaştırıldı. Hastaların menstrüel düzeni, tüylenme skoru, beden kitle indeksi (BKİ), bel çevresi, bel/kalça oranı, glukoz metabolizması, serum lipid profili ve seks steroidleri çalışma öncesi ve sonrası olmak üzere iki defa değerlendirildi.. Olgulardan 12 saat açlık sonrasında açlık kan glukozu (AKG), total kolesterol (T-Kol), trigliserid (TG), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), postprandial 2. saat kan glikozu (PKG) ticari kitlerle (Bayer Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) otoanalizör aracılığıyla çalışıldı ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeyi Friedewald formülüyle hesaplandı. FSH, LH, total testosteron (T.TST) düzeyleri ticari kitlerle (Bayer Corporation, Tarrytown, NY, USA) immünoassay analiz ile, 17-OH progesteron (17-OHP), serbest testosteron (S.TST), dihidroepiandrostenedion sülfat (DHEAS) düzeyleri ise ELİSA yöntemiyle çalışılmıştır (DSL Inc, Webster, Tx, USA).

İstatistiksel analizler Wilcoxon, Mann-Whitney ve ki-kare testleri kullanılarak yapılmıştır. Veriler standart hata (SE) ile verilmiştir. İstatistiksel anlam $p<0,05$ olarak belirlenmiştir.

BULGULAR

Ortalama yaşlar açısından grup I (26,4±1,1 yıl), II (26,8±1,3 yıl) ve III (28.2±1.8 yıl) arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Grup I'de 3 (%25) ve II'de 8 (%57,1) hastada ilk on günlük süre içinde tolerans gelişen gastrointestinal sistem yan etkiler görüldü. Kombine siproteron asetat/ etinil östradiol alan 2 (%16,7) hastada ilk ay içerisinde vajinal lekelenme tarzında metroraji görüldü. Her iki tedavi grubunda da bel çevresi ölçümlerinde anlamlı bir azalma ($p<0,05$), LH/FSH oranlarında, LH, T.TST, S.TST ve 17-OHP düzeylerinde anlamlı bir düşme ($p<0,05$) bulunurken normal menstrüel düzende anlamlı bir artış görüldü ($p<0,05$). Metformin alan hastalarda AKG'larında ($p<0,05$) ve total kolesterol ($p<0,05$) bazal ve kontrol grubu değerlerine göre anlamlı bir düşme izlenirken HDL düzeylerinde ise anlamlı bir artış ($p<0,05$) saptandı. 6 (%46) hastanın bozulmuş AKG'u ve 4 (%29) hastanın glukoz intoleransı tedavi sonrası normal sınırlarda tespit edildi. Grupların klinik ve hormonal verileri Tablo 1'de, glikoz ve lipid metabolizmasıyla ilgili verileri Tablo 2'de özetlenmiştir. Çalışılan hiçbir parametre açısından grup I ile II arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

TARTIŞMA

PKOS'lu kadınların kliniğe başvuru nedenleri arasında menstrüel düzensizlik, infertilite ve kozmetik sorunlar sayılabilir. Ancak geçen on yıl boyunca yapılan bir çok çalışma göstermiştir ki bu hastalarda koroner arter hastalığı riskinde bir artış söz konusudur (13-20). Yine bu hastalar bilindiği gibi insülin direnci dolayısıyla ileride gelişebilecek tip II diabetes mellitus için de bir risk taşırlar (11,12). Son yıllarda kullanımı artan metforminin hem klinik üzerine hem de bilinen bu riskler üzerine ne gibi etkisi olduğu sorusu akla gelmektedir.

Bizim çalışmamızda PKOS'da, hirşutizme yönelik belirgin bir iyileşme ortaya koyamamasına rağmen, metformin kullanımının normal menstrüel düzenin sağlanmasında ve hiperandrojenizmin düzeltilmesinde kombine siproteron asetat/ etinil östradiol tedavisi ile kıyaslanabilecek katkılar sağladığı görüldü. Bu sonuçlar önceki bazı çalışmalarla uyum göstermektedir (6,21-24). İnsülin direncindeki azalma hiperinsülizmde ve dolayısıyla da androjen sentezinde bir düşüşe sebebiyet veriyor olabilir. Ancak bu çalışmanın sonucundan farklı olarak bazı araştırmacılar yaptıkları araştırmalarda menstrüel bir düzelme saptamalarına rağmen seks steroidlerinde belirgin bir iyileşme gözlememişler (7,25,26) ve haliyle de hiperinsülinemi ile hiperandrojenizm arasında doğrudan bir ilişki olmadığını ileri sürmüşlerdir.

Yine bu çalışmada literatürle uyumlu olarak (6,23,27-30) bozulmuş glukoz metabolizmasında ve lipid profilinde belirgin bir iyileşme tespit edildi. BKİ'inde değişiklik oluşturmadan bel çevrelerinde azalma saptanması metforminin insülin direncini koroner arter hastalığı için önemli bir sorun teşkil eden android tip yağlanmada ikileme neden olarak da düşürdüğü ve lipid profilini bu şekilde olumlu yönde değiştirdiği söylenebilir.

Kombine siproteron asetat/ etinil östradiol gibi tedavilerin kan lipid düzeyleri üzerindeki şüpheli etkilerinin yanında metformin ile PKOS'lu kadınlarda bilinen klinik şikayetlerdeki düzelmenin ötesinde glikoz ve lipid metabolizmasındaki olumlu etkileriyle ileride oluşabilecek kardiyovasküler hastalık ve tip II diabetes mellitus risklerinin azaltılmasında ek bir fayda sağlanabilir. Bu konuda halen uzun süreli kontrollü prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tablo 1: PKOS'lu hastalarda tedavi öncesi ve sonrası klinik ve hormonal veriler

	GRUP I (siproteron asetat/ etinil östradiol) (n=12)		GRUP II (metformin) (n=14)		KONTROL (n=12)	
	Çalışma Öncesi	Çalışma Sonrası	Çalışma Öncesi	Çalışma Sonrası	Çalışma Öncesi	Çalışma Sonrası
Bel, cm	*72.3 ± 2.9*	*70.3 ± 2.8*[a]	*85 ± 4.2*	*82.3 ± 3.6*[a]	*79.4 ± 2.6*	*78.9 ± 2.3*
Bel/Kalça	*0.75 ± 0.007*	*0.77 ± 0.005*	*0.77 ± 0.005*	*0.76 ± 0.006*	*0.75 ± 0.006*	*0.76 ± 0.005*
BKİ (kg/m2)	*26.8 ± 0.6*	*28.3 ± 0.5*	*27.3 ± 0.5*	*26.8 ± 0.5*	*27.1 ± 0.7*	*28.9 ± 0.6*
Menstrüasyon %	*33*	*83*[a]	*29*	*86*[a]	*25*	*31*
Hirşutizm <8 %	*25*	*33*	*36*	*41*	*28*	*31*
FSH	*3.84 ± 0.5*	*5.7 ± 0.8*	*4.1 ± 0.4*	*5.3 ± 0.6*	*5 ± 0.5*	*5.3 ± 0.4*
LH	*10.5 ± 1.14*	*3.1 ± 1.6*[ab]	*12.7 ± 0.7*	*6.6 ± 0.6*[ab]	*15.4 ±2.2*	*14.7 ±0.9*
LH/FSH	*3.12 ±0.5*	*1.68 ±0.24*[ab]	*3.32 ±0.32*	*1.3 ±0.15*[ab]	*3.1 ±0.3*	*2.8 ±0.8*
T.TST	*52.92 ±4.8*	*45 ±4.73*[ab]	*53.2 ±5.4*	*44.3 ±5.12*[ab]	*51.06 ±3.9*	*53.4 ±4*
S.TST	*2.2 ±0.3*	*1.3 ±0.13*[ab]	*2.7 ±0.45*	*1.8 ±0.32*[ab]	*1.82 ±0.22*	*1.76 ±0.23*
DHEAS	*182.16 ±29.5*	*168.2 ±27.6*	*157.2 ±30.6*	*153.2 ±27.3*	*202.8 ±17.9*	*199.4 ±14.01*
17-OHP	*1.3 ±0.23*	*0.94 ±0.14*[ab]	*1.2 ±0.15*	*0.89 ±0.1*[ab]	*0.91 ±0.13*	*0.85 ±0.1*

[a]:p<0.05 T.Ö ve T.S arasındaki, [b]: p<0.05 kontrol grubuyla olan fark

BKİ: beden kitle indeksi, FSH: folliküler stimüle edici hormon, LH: lüteinize hormon, T.TST:total testosteron, S.TST:serbest testosteron, DHEAS:dihidroepiandrostenedion sülfat, 17-OHP: 17-OH progesteron.

Tablo 2: : PKOS'lu hastalarda tedavi öncesi ve sonrası glukoz metabolizması ve lipid profili verileri:

	GRUP I (siproteron asetat/ etinil östradiol) (n=12)		GRUP II (metformin) (n=14)		KONTROL (n=12)	
	Çalışma Öncesi	Çalışma Öncesi	Çalışma Öncesi	Çalışma Öncesi	Çalışma Öncesi	Çalışma Öncesi
AKG	*93.8 ± 4.6*	*87.2 ± 2.9*	*101.6 ± 3.8*	*96.1 ± 2.7*[ab]	*96.1 ± 3*	*97.7 ± 2.7*
PKG	*105.4 ± 6.1*	*95.8 ± 3.9*	*114.7 ± 5.5*	*108.14 ±3.6*[b]	*106.4 ± 4.5*	*107.9 ± 3.5*
T-Kol.	*3.4 ± 0.3*	*3.5 ± 0.1*	*3.16 ± 0.27*	*3.14 ± 0.15*	*3.2 ± 0.15*	*3.4 ± 0.2*
TG	*160.8 ± 6.3*	*156.6 ± 5.6*	*183.1 ± 7.8*	*174.8 ±7.1*[ab]	*152.8 ± 10.9*	*161.8 ± 9.6*
HDL	*88.4 ± 9.8*	*124.8 ± 34*	*177 ± 26*	*194.4 ± 32.4*	*131.9 ± 6.3*	*133.8 ± 5.9*
LDL	*59.8 ± 3.03*	*60.7 ± 3.04*	*61.4 ± 3.22*	*63.8 ± 3*[ab]	*52.2 ± 2.2*	*50.9 ± 1.9*

[a]:p<0.05 T.Ö ve T.S arasındaki, [b]: p<0.05 kontrol grubuyla olan fark

AKG: açlık kan glukozu, PKG: postprandial kan glukozu, T-Kol.:total kolesterol

TG: trigliserid, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: düşük dansiteli lipoprotein.

KAYNAKLAR

1- Frank S: Polycystic ovary syndrome. N Engl J Med 1995; 333: 853-61.
2- Dunaif A: Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. Endocrine Rev 1997; 18: 774-800.
3- Barbieri RL, Makris A, Randall RW, Danieels G, Kristner RW, Ryan KJ: Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism. J Clin Endocrinol Metab 1986; 62: 904-10.
4- Adashi EY, Resnick CE, D'Ercole AJ, et al : Insulin like growth factors as intraovarian regulators of granulosa cell growth and function. Endocr Rev 1985; 6: 400-20.
5- Barbieri RL, Makris A, Ryan KJ: Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of human ovarian stroma and theca. Obstet Gynecol 1984; 64: 735.
6- Velazquez E, Acosta A, Mendoza SG: Menstrual cyclicity after metformin therapy in polycystic ovary syndrome. Obstet Gynecol 1997; 90: 392-95.
7- Ünlühizarcı K, Keleştimur F, Bayram F, et al: The effects of metformin on insulin resistance and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol 1999; 51: 231-35.
8- Williams G: Management of non insulin-dependent diabetes mellitus. Lancet 1994; 343: 95-100.
9- Inzucchi SE, Maggs DG,Spollet GR, et al:. Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type II diabetes mellitus. N Engl J Med 1998; 338: 867-72.
10-Conway GS, Jacobs HS: Clinical implications of hyperinsulinemia in women. Clin Endocrinol (Oxf) 1993; 39: 623-32.
11-Dunaif A:Molecular mechanisms of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome.Semin Reprod Endocrinol 1994;12: 15-20.
12-Slowinski-Szrendnicka J, Zgliczynski S, Wierzbicki M: The role of hyperinsulinemia in the development of lipid disturbances in nonobese and obese women with the polycystic ovary syndrome. J Endocrinol Invest 1991; 14: 569-75.
13-Guzick DS, Talbott EO, Sutton-Tyrrell K, Herzog HC, Kuller LH, Wolfson SK Jr: Carotid atherosclerosis in women with polycystic ovary syndrome: initial results from a case-control study. Am J Obstet Gynecol 1996; 174: 1224-32.
14-Talbott E, Guzick D, Clerici A, Berga S, Detre K, Weimer K, et al: Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995; 15: 821-6.
15-Birdsall MA, Farquhar CM, White HD. Association between polycystic ovaries and extent of coronary artery disease in women having cardiac catheterization. Ann Intern Med 1997; 126: 32-5.
16-Conway GS, Agrawal R, Betteridge DJ, Jacobs HS. Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with the polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol (Oxf) 1992; 37: 119-25.
17-Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. Diabetes Care 1999; 22: 141-6.
18-Guzick DS. Cardiovascular risk in women with polycystic ovarian syndrome. Semin Reprod Endocrinol 1996; 14: 45-9.
19-Conway GS, Jacobs HS. Clinical implications of hyperinsulinemia in women. Clin Endocrinol (Oxf) 1993; 39: 623-32.
20-DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. Diabetes Care 1991; 14: 173-94.
21-Kocak M, Çalışkan E, Şimşir C, et al: Metformin therapy improves ovulatory rates, cervikal scores, and pregnancy rates in clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome. Ferit Steril 2002; 77: 101-6.
22-La Marca A, Morgante G, Paglia T, et al: Effects of metformin on adrenal steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. Ferit Steril 1999; 72: 985-89.
23-Moghetti P, Castello R, Negri C, et al: Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 139-46.
24-Nestler JE, Jakubowicz DJ: Decreases in ovarian cytochrome P450c17 activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. N Engl J Med 1996; 335: 617-23.
25-Morin-Papunen LC, Koivunen RM, Ruokonen A, Martikainen HK: Metformin therapy improves the menstrual patter with minimal endocrine and metabolic effects in women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 1998; 69: 691-6.
26-Nestler JE, Jakubowicz DJ: Lean women with polycystic ovary syndrome respond to insulin reduction with decreases in ovarian P450c17a activity and serum androgens. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 4075-9.
27-Velazquez EM, Mendoza S, Hamer T, Sosa F, Gluec CJ: Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenism, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. Metabolism 1994; 43: 647-54.
28-Velazquez EM, Mendoza SG, Wang P, Glueck CJ: Metformin therapy is associated with a decrease in plasma plasminogen activator inhibitor-1, lipoprotein(a), and immunreactive insulin levels in patients with the polycystic ovary syndrome. Metabolism 1997; 46:454-7.
29-Morin-Papunen LC,Vauhkonen I, Koivunen RM,Ruokonen A, Martikainen Hk,Tapanainen JS: Endocrine and metabolic effects of metformin versus ethinyl estradiol-cyproterone acetate in obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized study. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85(9): 3161-8.
30-Diamanti-Kandarakis E, Kouli C, Tsianateli T, Bergiele A: Therapeutic effects of metformin on insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. Eur J Endocrinol 1998; 138(3): 269-274.

Kadın Doğum Dergisi
2003;1(4) : 290-292

ENDOSERVİKAL ÖRNEKLERDE CHLAMYDİA TRACHOMATİS PREVALANSI

The Prevalence of Chlamydia Trachomatis in Endocervical Samples

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

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

ÖZET

Amaç: İstanbul'da yaşayan ve kliniğimize başvuran hastalardaki Chlamydia trachomatis infeksiyonunun prevalansını saptamaktı.
Materyal ve Metod: Polikliniğimize Ekim 2001-Mart 2002 tarihleri arasında başvuran, doğurganlık yaşında, gebe olmayan, servikal akıntısı olan ve son iki hafta içinde antibiyotik kullanmamış olan 89 olgu ile hastanemiz Aile Planlaması Merkezi'ne başvuran, servikal akıntısı ve menstrüel kanaması olmayan 96 olgu çalışmaya alındı. Çalışmada enzim immunoassay yöntemi ile Chlamyfast® kiti kullanıldı. Hastalardan spekulum muayenesi sırasında, steril bezle tüm ekzoservikal salgılar temizlendikten sonra, kitin içerisinde bulunan plastik saplı, dakron uçlu eküvyonla kanal servikalden materyal alındı.
Bulgular: Servikal akıntısı olan 89 hastada Chlamydia trachomatis sıklığı %11,.23, akıntısı olmayanlarda ise %2,08 idi. Fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Chlamydia infeksiyon sıklığı, 26-30 yaş grubunda anlamlı derecede yüksekti ($p <0,05$). Sosyoekonomik düzey, akıntı süresi, dizüri, disparauni, kasık ağrısı gibi semptomlar ile infeksiyon sıklığı arasında korelasyon saptanmadı.
Sonuç: İncelenen popülasyonda Chlamydia trachomatis sıklığı %8.0 iken servikal akıntısı olanlarda bu oran %11.23 olarak saptandı.
Anahtar Kelimeler: Chlamydia trachomatis, tarama, prevalans, genital infeksiyon

ABSTRACT

Objective: To determine prevalence of Chlamydia trachomatis in patients with and without endocervical discharge.
Materials-Methods: 185 subjects were recruited into study. Inclusion criteria were nonpregnant, in reproductive years, no vaginal bleeding and having not taken antibiotics for the last two weeks. Eighty-nine women had complaints of discharge, and 96, without any discharge, applied for contraception. All exocervical secretions were cleaned with sterile gauze and for sampling, a dacron-tipped applicator of Chlamyfast® kit was used. Analysis was carried out by enzyme immunoassay method.
Results: Incidence of Chlamydia trachomatis in women with cervical discharge was 11,23% and in those without discharge, it was 2.08% ($p<0,05$). Chlamydia trachomatis infection was significantly high in women between 26 to 30 years of age ($p=0.003$). There was no correlation between socioeconomical status, duration of discharge or symptoms like disuria, disparaunia, pelvic pain and incidence of infection.
Conclusion: Prevalence of Chlamydia trachomatis infection among all was 8.0% and in those with cervical discharge, it was 11.23%.
Key Words: Chlamydia trachomatis, screening, prevalence, genital infection

GİRİŞ

Cinsel temasla bulaşan hastalıklar, halk sağlığını tehdit eden ciddi bir sorundur. Gelişmiş ülkelerde cinsel temasla bulaşan hastalıklar arasında ilk sırada yer alan Chlamydia Trachomatis (CT) infeksiyonunun ülkemizde de giderek yaygınlaştığı gözlenmektedir (1,2). Pelvik enflamatuvar hastalık, ektopik gebelik, infertilite, yenidoğana geçiş ve olası serviks kanseri riskinde artış gibi komplikasyonları gözönüne alındığında, chlamydia infeksiyonu büyük kayıplara yol açmaktadır (3-6). Bu yüzden önlem stratejilerinin geliştirilmesi gerekmektedir. İnfeksiyonun önlenmesinde en iyi strateji tarama testleridir.

Chlamydia trachomatis tarama testlerinde tarama grubunun seçimi, kullanılacak örnek ve diagnostik metod hakkında çeşitli çalışmalar vardır (1,4,7). Çalışmamızda enzim immünassay metodu kullanılarak kliniğimize başvuran hastalarda Chlamydia trachomatis prevalansını saptamayı amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Ekim 2001-Mart 2002 tarihleri arasında Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği polikliniğine ve hastanemiz Aile Planlaması Merkezine başvuran toplam 189 hasta, paritelerine bakılmaksızın çalışmaya alındı. Gebeler, doğurganlık yaşında olmayanlar, vajinal kanaması olanlar ve son iki hafta içinde antibiyotik kullananlar çalışma dışında tutuldu. Polikliniğimize başvuran 89 hastanın akıntı şikayeti vardı. Kalan 96 hasta ise kontrasepsiyon amacıyla başvuran, akıntısı olmayan hastalardı.

Tüm hastalar, yaş, öğrenim durumu, medeni hal, akıntı şikayeti, akıntısı varsa rengi ve süresi, ağrı şikayeti (kasık, bel, suprapubik), cinsel ilişki sırasında ağrı, idrar yaparken yanma, son iki hafta içinde antibiyotik kullanımı, kullanılan doğum kontrol yöntemi, şüpheli cinsel ilişki, eşinin şikayeti yönünden sorgulandı.

Hastaların spekulum muayenesi sırasında ekzoservikal salgıları steril gazlı bez ile temizlendi. Çalışmada enzim immunoassay yöntemi ile Chlamydia genusuna özgü lipopolisakkarid antijenini tespit eden Chlamyfast® kiti kullanıldı. Chlamyfast® (International Mycoplasma; France) kitindeki plastik saplı, dakron uçlu eküvyonla kanal servikalden materyal alındı. Materyaller +4^{0}C'de saklanıp 48 saat içinde çalışıldı. Negatif ve pozitif kontroller her testte uygulandı. Pozitif sonuç veren örnekler doğrulamak amacıyla rutin kullanılan direk fluoresan antikor kiti ile İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Kakültesi Mikrobiyoloji A.B.D.'da çalışıldı.

İstatistiksel inceleme chi-kare testi ile yapıldı. Anlamlılık p< 0,05 olarak alındı.

BULGULAR

Chlamydia trachomatis prevalansı iki grup hastada değerlendirildi. Sonuçlar tablo 1'de verilmiştir. Servikal akıntısı olan 89 hastada CT sıklığı %11,23 (10/89) iken akıntısı olmayanlarda %2,08 (2/96) idi. Servikal akıntısı olan olgularda CT infeksiyon prevalansı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p< 0,05)(Tablo 1).

Tablo 1. Clamydia trachomatis infeksiyon prevalansı

	Chlamydia Trachomatis					
	Pozitif		Negatif		Toplam	
	N	%	N	%	N	%
Akıntı (-)	2	2,08	94	97,92	96	100
Akıntı (+)	10	11,23	79	88,77	89	100
Toplam	12	13,31	173	86,69	185	100

x^2: 3.53 p=0.0

Yaş ile CT infeksiyonu arasındaki saptamak amacıyla hastalar 25 yaş altı, 26-30 yaş arası ve 31 yaş üzeri olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Yaş grupları ile CT infeksiyon prevalansı arasında ilişki tablo 2'de verilmiştir. İnfeksiyon sıklığı 26-30 yaş grubunda anlamlı olarak fazla bulundu (p< 0,05)(Tablo 2).

Hastalara ait şikayetlerden dizuri üriner infeksiyonu, disparoni ve kasık ağrısı ise kronik pelvik infeksiyon olarak sorgulandı. Chlamydia trachomatis infeksiyonu olan hastaların hiçbiri dizüri veya disparoni tarif etmedi. Sadece tek şikayetleri kasık ağrısı (%5.4) idi. Chlamydia trachomatis infeksiyonu ile hiçbir şikayet arasında anlamlı ilişki saptanmadı(p >0,05).

Akıntı süresine göre hastalar 7 günden az ve çok olarak iki gruba ayrıldığında CT infeksiyonu olanlarda akıntı süresi genelde 7 günden fazla (%8,6) olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p >0,05). Akıntı rengi; beyaz,sarı, yeşil ve kahverengi olarak sorgulandığında, CT infeksiyonu ile akıntı rengi arasında da anlamlı bir ilişki

Tablo 2. Yaş grupları ile Chlamydia trachomatis infeksiyonu prevelansı arasındaki ilişki

	Chlamydia Trachomatis					
	Pozitif		Negatif		Toplam	
Yaş	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
≤ 25	3	1,6	60	32,4	63	34,1
26 -30	10	5,4	44	23,8	54	29,2
>31	2	1,1	66	35,7	68	36,7
Toplam	15	8,1	170	91,9	185	100

x^2: 11.14 p: 0.003

bulunamadı (p >0,05). Ancak infeksiyonu olanlarda çoğunlukla sarı renkte (%6,5) akıntı vardı.

Doğum kontrol yöntemlerinden oral kontraseptif kullanan hasta sayısı 3 idi. Bu hastalarda CT infeksiyonu saptanmadı. Rahim içi araç kullananlardan (n=48) sadece birinde CT infeksiyonu vardı. Aralarındaki ilişki anlamlı değildi (p >0.05).

TARTIŞMA

Chlamydia trachomatis, Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde cinsel temasla bulaşan hastalıkların önde gelen nedenlerinden biridir ve önemli bir halk sağlığı problemidir (8,9). Çoğu zaman asemptomatik seyreden CT infeksiyonu epidemilerine karşı etkin olabilmek için tarama programları kaçınılmazdır. Sadece semptomatik kişileri incelemektense, risk grubunundaki herkesin taranması daha ucuz ve etkin olmaktadır (10). Bu infeksiyonun önlenmesi, sadece partnere ve yenidoğana infeksiyon geçişini azaltmayacak, ayrıca tedavi edilmemiş infeksiyonların endometrit, salpenjit ve infertilite dahil komplikasyonlarının önlenmesi yönünden önemlidir.

Chlamydia trachomatis infeksiyonunun tanısal metodları arasında seroloji (indirek yöntem) ve kültür, antijen belirleme ve nükleik asid amplifikasyon (NAA) yöntemleri, yani ligaz zincir reaksiyonu (LCR), polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve gen probu (direk yöntemler) yer almaktadır (11). Direk yöntemlerin spesifitesi yüksek olmakla birlikte sensitiviteleri değişmektedir (4). Kullandığımız Chlamyfast® kiti, hızlı solid-faz antijen tayinine dayanan bir testir. Servikal örnekler için enzim immunoassay yönteminin sensitivitesi %65 ile %100 arasında değişmektedir (4,12).

Ülkemizde CT infeksiyonunun en yüksek prevalans değerleri İzmir bölgesinde bildirilmiştir. Asemptomatik hastalarda %23-27,5, semptomatik hastalarda ise %32-42 gibi yüksek değerler bulunmuştur(13,14). Elazığ'da yapılan bir çalışmada servikal akıntısı olan hastalarda %3,7 gibi düşük

prevalans bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda, servikal akıntısı olanlarda %11,23 gibi orta düzeyde bir prevalans değeri, asemptomatik hastalarda ise %2,08 gibi düşük bir değer bulunmuştur.

Chlamydia trachomatis infeksiyonu için risk faktörleri genç yaş, siyah ırk, bekar olma, düşük sosyoekonomik düzey, oral kontraseptif kullanımı, yakın zamanda partner değişimi, çok sayıda partner, gonokokal veya non-gonokokal üretriti olan partnere sahip olma olarak tanımlanmıştır (9). Sessa ve arkadaşlarının 15.656 olguluk çalışmalarında semptomu olan hastalarda CT infeksiyon prevalansı anlamlı olarak yüksek bildirilmiştir (15). Bizim çalışmamızda servikal akıntısı olanlarda CT infeksiyon prevalansı %11.23 oranında anlamlı olarak yüksek bulundu. Aynı çalışmada RİA ve spermisid kullananlar arasında CT infeksiyon prevalansı en yüksek, kondom veya diyafram kullananlarda en düşük bildirilmiştir (15). Çalışmamızda RİA kullanım sıklığı %25,92 idi. Chlamydia infeksiyonu saptananların sadece biri RİA kullanıyordu. Çalışmamızdaki olguların %72,2'si hiçbir kontraseptif yöntem uygulamadığı ve olgu sayımız az olduğu için CT infeksiyonu ile RİA kullanımı arasındaki ilişkiyi değerlendiremedik. Sessa'nın geniş serisinde 25 yaş altı grupta CT infeksiyon prevalansı %8, 26-35 yaş arasında %7.4 ve 36 yaş üstü grupta %5 olarak bildirmişlerdir(15). Biz ise 26-30 yaş grubunda infeksiyon sıklığını (%5,4) diğer yaş gruplarından anlamlı olarak yüksek bulduk. Literatürde 25 yaş altı en riskli grup olarak bildirilmiştir (7,16-18). Çalışma sonucumuzun literatürle uyumlu olmamasının nedenleri ise olgularımızın çoğunun 25 yaş üzerinde olması, sosyal olarak kapalı toplum kesimlerinden gelmeleri ve olgu sayımızın sınırlı olması şeklinde açıklayabiliriz. Olgularımızı sosyoekonomik düzeylerine göre düşük, orta ve yüksek olarak sınıfladığımızda CT infeksiyon prevalansı, literatürle uyumlu olarak, düşük sosyoekonomik grupta yüksek bulundu (7,15,19). Cinsel temasla bulaşan hastalıklar polikliniğine başvuran ve genitoüriner Chlamydia infeksiyonu saptanan kadınların sadece %20'sinde dizüri varlığı bildirilmiştir (19). Çalışmamızda hiçbir CT infeksiyonlu hastada dizüri tarif edilmedi.

Hastanemiz, İstanbul içinde geniş bir bölgeye hizmet vermektedir. Kliniğimize başvuran kadınlarda CT infeksiyon prevalansı toplam çalışma grubumuzda %8,0 gibi orta bir değer olarak saptanmıştır. Chlamydia trachomatis infeksiyonunun ciddi komplikasyonları düşünüldüğünde hem toplum sağlığı hem de kişisel sağlık açısından önemle üstünde durulması gereği açıktır. Semptomlar ve fizik muayene bulguları CT infeksiyonu tanısında tam olarak yeterli olmadığı için risk altındaki tüm grubun taranması daha akıllıca gözükmektedir. Ancak, özellikle asemptomatik alt genital sistem infeksiyonu olanlarda komplikasyon riskleri ile ilgili daha çok veri olması ile risk grubu net olarak belirlenebilecektir.

KAYNAKLAR

1- Gleave T. Implementing a Chlamydia pilot screening programme. Nurs Times 2002; 98(50): 34-7

2- Ertem E, Dereli D. Ürogenital Chlamydia infeksiyonları klinik görünüm ve ülkemizdeki güncel durumları. I.Ulusal Chlamydia infeksiyonları Simpozyumu, İstanbul; 5 10 Mayıs 1995: 12-20

3- Persson K. The role of serology, antibiotic susceptibility testing and serovar determination in genital chlamydia infections. Best Pract Res Clin Obstet Gynecol 2002; 16(6): 801-14

4- Whatson EJ, Templeton A, Russel I, Paavonen J, Mardh PA, Stary A et al. The accuracy and efficacy of screening tests for chlamydia trachomatis: a systematic review. J Med Microbiol 2002; 51(12): 1021-31

5- Wallin KL, Winklund F, Luostarinen T, Angstrom T, Anttila T, Bergman F et al. A population-based prospective study of Chlamydia trachomatis infection and cervical carcinoma. Int J Cancer 2002; 101: 371-4

6- Mardh PA. Influence of infection with chlamydia trachomatis on pregnancy outcome, infant health and life-long sequele in infected offspring. Best Pract Res Clin Obstet Gynecol 2002; 16(6): 847-64

7- Paukku M, Kilpikari R, Puolakkainen M, Oksanen H, Apter D, Paavonen J. Criteria for selective screening for Chlamydia trachomatis. Sex Transm Dis 2003; 30(2): 1203

8- Wilson JS, Honey E, Templeton A, Paavonen J, Mardh PA, Stray-Pedersen B; EU Biomed Concerted Action Group. A systematic review of the prevalence of Chlamydia trachomatis among European women. Hum Reprod Update 2002; 8(4): 385-94

9- Jones RB. Chlamydial diseases. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. Mac Millan Publishing Group, Fourth edition, New York 1995; 1676-90

10-Honey E, Augood C, Templeton A, Russell I, Paavonen J, Mardh PA et al. Cost effectiveness of screening for Chlamydia trachomatis: a review of published studies. Sex Transm Infect 2002; 78(6): 406-12

11- Ostergaard L. Microbiological aspects of the diagnosis of Chlamydia trachomatis. Best Pract Res Clin Obstet Gynecol 2002; 16(6): 789-99

12- Ağaçfidan A, Baysal B, Erdoğru T, Alp T, Önel M, Yüksel D ve ark. Ürogenital sistem chlamydia infeksiyonlarının tanısında chlamyfast, direk fluoresan antikor ve enzim immunoassay yöntemlerinin karşılaştırılması. I.Ulusal Chlamydia İnfeksiyonları Simpozyumu, İstanbul 5-10 Mayıs1995; 76

13- Dereli D, Ertem E, Serter D, Yüce K. Evaluation of a direct fluorescent antibody test for detection of Chlamydia trachomatis in endocervical specimen. APMIS 1999; 99: 961-72

14- Ertem E, Dereli D, Serter D, Yüce K. Screening for Chlamydia trachomatis in a Turkish population. Genitourin Med 1991; 67: 354-8

15-Sessa R, Latino MA, Magliano EM, Nicosia R, Pustorino R, Santino I et al. Epidemiology of urogenital infections caused by Chlamydia trachomatis and outline of characteristic features of patients at risk. J Med Microbiol 1994; 41: 168-72

16-Pimenta JM, Catchpole M, Rogers PA, Hopwood J, Randall S, Mallinson H et al. Opportunistic screening for genital chlamydial infection. II: Prevalence among healthcare attenders, outcome, and evaluation of positive cases. Sex Transm Infect 2003; 79:227

17-Hardick J, Hsieh YH, Tulloch S, Kus J, Taws J, Gaydos Ca. Surveillance of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae infections in women in detention in Baltimore; Maryland. Sex Transm Dis 2003; 30(1): 64-70

18-Vuylsteke B, Laga M, Alary M, Gerniers MM, Lebughe JP, Nzila N et al. Clinical algorithms for the screening of women for Gonacoccal and Chlamydial infections. Clin Infect Dis 1993; 17: 82-8

19-Esen T, Erdoğru T, Ander H. Genitoüriner sistemin Chlamydia trachomatis infeksiyonlar. Anığ Ö, Badur S, Ağaçfidan A (Eds). Chlamydia infeksiyonları ve tanıda yenilikler. Cem Yayınevi, İstanbul 1994: 20:11-20

Kadın Doğum Dergisi
2003;1(4) : 293-295

YURTTA KALAN ÜNİVERSİTELİ KIZ ÖĞRENCİLERİN VAJİNAL CANDİDA'DAN KORUNMA KONUSUNDAKİ BİLGİ VE UYGULAMA DÜZEYLERİ

Knowledge and application levels of female students staying in the dormitory on the subject of Vaginal candida

Hem. Filiz İlgü, Hem. Hatice Karahançer, Yrd. Doç.Dr. Mine Bekar
Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu

ÖZET

Amaç: Cumhuriyet Üniversitesi Yüksek Öğrenim Kredi ve Yurtlar Kurumu'nda kalan kız öğrencilerin vajinal candida'dan korunma konusundaki bilgi ve uygulama düzeylerinin belirlenmesi.
Materyal ve MetodD: Yurtta kalan ve evreni oluşturan toplam 1600 kız öğrenciden, basit rasgele örnekleme yöntemi ile belirlenen 110 öğrenci araştırmaya alındı. Veriler, soru formu kullanılarak öğrencilerle yüz yüze görüşme tekniği ile elde edildi.
Bulgular: Öğrencilerin %39'unun normal vajinal akıntının özelliklerini tanımlayamadığı, %41'inin vajinal akıntının özelliklerine ilişkin bilgi almadığı saptandı. Öğrencilerin %63,6'sının candida'nın bulaşma ve korunma yollarını bilmediklerini ifade ettikleri belirlendi.
Sonuçlar: Öğrencilerin vajinal candida ve genital hijyene yönelik bilgi gereksinimlerinin olduğu, yurt koşullarının, candida'dan korunmayı olumsuz yönde etkilediği belirlendi.
Anahtar Kelimeler: Vajinal candida, korunma, üreme sağlığı, hemşirelik.

ABSTRACT

Objective: To determine knowledge and application levels of female students staying in the General Directorate of Higher Education Credit and Hostels Institution Dormitory in Sivas Cumhuriyet University Campus on the subject of vaginal candida.
Materials and Methods: Among 1600 female students staying in dormitory and forming the sample, 110 students determined by simple randomly sampling method were chosen for the study. The data was gathered by means of face-to-face interview technique using the question form.
Results: It was determined that, 39% percent of the students were not able to identify the normal vaginal candida, 41% of them did not have any information about the characteristics of vaginal candida and 63.6% of them did not know its contagion and protection methods against it.
Conclusion: It was determined that students were in need of information about vajinal candida and genital hygiene, and the conditions in the dormitory affected the protection from candida in a negative way.
Key Words: Vaginal candida, protection, reproductive health, nursing.

GİRİŞ:

Ülkemizde özellikle cinsel olgunluk dönemindeki kadınların sağlık sorunları arasında genital enfeksiyonlar önemli bir yer tutmaktadır. Kadınların yaklaşık %68'inde bulunduğu belirtilen genital enfeksiyonların, ileriki yaşantısında kadına infertilite ve kanser gibi sorunlar getirebileceği bilinmektedir (1-3). Genital enfeksiyonlar daha çok vajinit yakınmaları ile kendini göstermekte ve yapılan araştırmalarda bu duruma %11-33,2 oranında candida enfeksiyonlarının neden olduğu belirtilmektedir. Candida enfeksiyonu ile kadınların %75-%85'i yaşamlarının belirli bir döneminde karşılaşmakta, artmış genital rahatsızlık kadının bedensel, ruhsal, sosyal ve cinsel sağlığını olumsuz yönde etkilemektedir (4-8). Ülkemizde kadınlar, mahremiyet duygusu nedeni ile jinekolojik sorunlarında korku, anksiyete, endişe yaşayabilmekte ayrıca konuya ilişkin bilgi yetersizliği koruyucu sağlık anlayışı yaklaşımını ve zamanında müdahaleyi engelleyebilmektedir. Hemşireler, toplum sağlığı hizmetlerinde ve klinik ortamda, sağlığın korunması, geliştirilmesi ve sürdürülmesi anlayışı ile eğitim ve danışmanlık rollerini yerine getirirken genital enfeksiyonlardan korunma, riskli davranışlardan kaçınma tedavi ve ciddi sonuçları konusunda bireyleri bilgilendirerek davranış değişikliği oluşturabilirler (2,3,5,11).

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Yüksek Öğrenim Kredi ve Yurtlar Kurumu Yurdunda kalan kız öğrencilerin vajinal candida'dan korunma konusunda bilgi ve uygulama düzeylerini belirlemek amacıyla tanımlayıcı olarak yapılmıştır. Yurtta kalan toplam 1600 kız öğrenci araştırmanın evrenini oluşturmuştur. Yurt beş katlıdır ve dört bloktan oluşmaktadır, her odada sekiz öğrenci, her katta seksen öğrenci kalmaktadır.

İki blokta iki banyo ve hamam şeklinde duşsuz toplam seksen kabin bulunmaktadır. Her katta çamaşır kurutma odası vardır ve bu odalar güneş almamaktadır. Tuvalet ve banyoların temizliği her gün, günde bir kez yapılmaktadır. Araştırmada örnekleme alınan birey sayısı formülü ile belirlenmiştir.

$$n = \frac{Nt^2pq}{(N\ 1)d^2+t^2pq} = 109,3=110$$

Yurt müdürlüğünden izin alındıktan sonra 15 öğrenci ile soru formunun ön uygulaması yapılmıştır. Soru formu öğrencilerle yüz yüze görüşme tekniği ile Mart 2002 tarihinde uygulanmıştır. Veriler bilgisayarda SPSS programında değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya alınan öğrencilerin yaş dağılımlarının 18-22 arasında olduğu, %40'ının Sağlık Bilimleri, %36,3'ünün Fen Bilimleri, %23,7'sinin Sosyal Bilimler öğrencisi olduğu, çoğunluğunun (%89,1) kentsel bölgeden yaşadığı, yarısının (%52,7) annesinin eğitiminin ilkokul düzeyinde olduğu, çoğunluğunun (%90) sağlık güvencesinin olduğu belirlenmiştir.

Öğrencilerin %39,0'unun normal vajinal akıntının özelliklerini tanımlayamadığı (Tablo 1), %41'inin vajinal akıntı özelliklerine ilişkin bilgi almadığı, bilgi alan öğrencilerin %69,2'sinin bu bilgiyi sağlık personelinden aldığı belirlenmiştir.

Tablo 1: Öğrencilerin normal vajinal akıntıyı tanımlama durumlarına göre dağılımı

Normal Vajinal Akıntıyı Tanımlama	Sayı	%
Biliyor	28	25,5
Kısmen biliyor	39	35,5
Bilmiyor	43	39,0
Toplam	110	100

Öğrencilerin %39,0'u renk, koku, miktarda değişme ve kaşıntı yapma gibi özellikleri açısından rahatsız edici bir vajinal akıntısının olduğunu ve bu durumun nedeni olarak çoğunluğu (%79,5), kalabalık yurt ortamında olmayı, temizliğe dikkat etmemeyi, üşütmeyi ve enfeksiyonu belirtmiştir. Yine öğrencilerin %79,5'inin sağlık kuruluşuna başvurmadığı ve neden olarak ise öğrencilerin %93,6'sının bu rahatsızlıklarının kendiliğinden düzelmesini beklediklerini, zaman ayıramadıklarını ve utanmayı ifade ettikleri görülmüştür.

Öğrencilerin tümü menstrüasyon sırasında atılabilir ped kullanmaktadır, yaklaşık yarısı (%52,7), pedlerini 3-4 saatte bir, %30,0'u 5-8 saatte bir değiştirirken, %17,3'ü günde bir yada iki kez değiştirmektedir. Öğrencilerin %44,6'sının menstrüasyon dışında da koruyucu materyal kullandığı, kullanılan materyalin çoğunlukla (%85,2) tek kullanımlık ped olduğu belirlenmiştir. Öğrencilerin %91,8'inin pamuklu iç çamaşırı kullandığı ancak yarıdan fazlasının (%53,6) iç çamaşırlarını iki-üç günde bir değiştirdiği, %7,3'ünün ise haftada bir değiştirdiği saptanmıştır. Öğrenciler iç çamaşırı temizliğinde deterjan (%50,9), deterjan ve çamaşır suyu (%45,5), kaynatma (%3,6) kullanmaktadırlar ve çoğunluğu (%84,6) iç çamaşırlarını güneş almayan kurutma odasında ip üzerinde kurutmaktadır. %63,6'sı banyosunu ayakta duş şeklinde yaparken, %36,4'ü oturarak veya çömelerek banyo yapmaktadır. Öğrencilerin %32,7'sinin taharetlenme alışkanlığının yanlış olduğu (anüsten vajinaya doğru), ayrıca %47,3'ünün yalnızca su, %49,1'inin su ve tuvalet kağıdı kullandığı belirlenmiştir.

Tablo 2: Öğrencilerin candidanın belirtilerini bilme durumlarına göre dağılımı

Belirti bilme durumu	Sayı	%
Biliyor	56	50,5
Kısmen biliyor	16	14,5
Bilmiyor	38	35.0
Toplam	110	100,0

Tablo 3: Öğrencilerin candidanın bulaşma yollarını tanımlama durumlarına göre dağılımı

Bulaşma yollarını tanımlama durumu	Sayı	%
Cinsel yol	4	3,6
Temizliğe dikkat etmeme*	36	32,8
Bilmiyorum	70	63,6
Toplam	110	100,0

Tablo 4: Öğrencilerin candida'dan korunma yollarına ilişkin ifadelerine göre dağılımı

Öğrencilerin ifadeleri	Sayı	%
Hijyen	36	32,8
Cinsel yol ile önleme	4	3,6
Bilmiyorum	70	63,6
Toplam	110	100.0

Öğrencilerin %89,1'inin vajinal candida'yı isim olarak duydukları, yarısının(%50,5) candida belirtilerini kaşıntı ve peynirimsi akıntı olarak ifade ettikleri (Tablo 2), %30'unun candida'nın bulaşıcı olduğunu bilmedikleri, %63,6'sının candida'nın bulaşma yollarını bilmedikleri (Tablo 3) ve yine %63,6'sının candida'dan korunma yollarını bilmedikleri (Tablo 4) belirlenmiştir.

Öğrencilerin yaşları, bölümleri, anne eğitimleri, yaşadıkları bölge, ile candida'ya ilişkin bulgular karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Araştırma bulgularımızda öğrencilerin candida'ya ve genital hijyene ilişkin bilgi gereksinimleri olduğu görülmektedir ve bu sonuçlar literatür ile benzerlik göstermektedir (916).

Jinekolojik enfeksiyonlara neden olan durumların önlenebilmesinde, önemli bir bulgu olan vajinal akıntının tanımlanması, patolojik durumların ayırt edilebilmesi, önerilen tetkik tedaviye uyum gösterilmesi, yanlış hijyenik alışkanlıkların ortaya çıkarılıp doğru uygulamaların tanımlanması için hemşireye önemli roller düşmektedir. Özellikle ülkemizde kadınların mahrem saydığı jinekolojik sorunların belirlenmesi ve çözümünde hemşireler uygun yaklaşımla sağlık eğitimi rolünü üstlenebilecek ve danışmanlık yapabilecek sağlık çalışanlarıdır. Üreme sağlığı hizmetleri kapsamında hemşirelerden, vajinal enfeksiyonların nedenlerini, belirtilerini, korunma yollarını, enfeksiyonla baş etme yollarını kadınlara öğretmeleri beklenmektedir.

Bilgilendirici eğitim programlarının yürütülmesi gençlerin gelecekte daha sağlıklı olmalarını sağlayacaktır (12-16).

KAYNAKLAR

1- Akkum Z,Yüce K. Vulvovajinal candidiyazis. İlaç ve Tedavi Dergisi 1993; 6 (1):18-21.
2- Taşkın L. Doğum Kadın Sağlığı Hemşireliği. 4. Baskı Sistem Ofset Matbaacılık Ankara 2001
3- Lowdermilk DL, Perry SE, Bobak I M, Maternity and Women's Health Care Seventh edition, Mosby Inc.2002.
4- Göl K, Kalkancı A, Hayat L. Vajinit ön tanısı vajinal kültür sonuçlarının etkenlerine göre dağılımı. Kadın Doğum Dergisi 2002;1 (1): 59-61.
5- Özbaşaran F. Üreme sağlığı, üreme hakları, üreme sağlığı sorunları. Sendrom 1999;11(12): 131-5.
6- Bilgili N, Akın A. Uluslararası kararlarda kadın konusu. Sağlık ve Toplum. 1998; 8: 11-5.
7- Akın A. Uluslararası kararlar paralelinde üreme sağlığı konusunda Türkiye'deki uygulamalar. Sağlık ve Toplum 1998; 8: 16-22.
8- Özvarış ŞB, Akın A. Üreme Sağlığı. Sağlık ve Toplum 1998; 8: 23-6.
9- Sezgin B, Akın A. Adolesan dönemi üreme sağlığı. Sağlık ve Toplum 1998; 8: 27- 32.
10- Akın A, Bayar N. Güvenli Annelik. Sağlık ve Toplum 1998; 8: 33-6.
11- Şahin N. Cinsel yolla bulaşan hastalıklar: dünyada ve Türkiye'deki durum. Sağlık ve Toplum 1998; 8: 61-7.
12- Özkan S, Demir Ü. 15-49 yaş doğurganlık çağı kadınlarda vajinitisin tanımlanmasında hemşirenin etkinliğinin belirlenmesi ve vajinitisin oluşumuna neden olan faktörlerin incelenmesi. Sağlık ve Toplum 2002; 12 (4): 54-61.
13- Başbakanlık Aile Araştırma Kurumu Başkanlığı, Türk Ailesinde Adolesanların Sorunları, TAKAV Matbaacılık, Ankara, 1997.
14- Yazıcı Y, Sezgin A. Kadınlarda vajinal akıntı ile candidiyazis, trichomoniosis, syphylis arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi ve kadınların bu konudaki bilgi düzeyleri Yayınlanmamış Bilim Uzmanlığı Tezi, Cumhuriyet Üniversitesi, Sivas,1995
15- Özsürekcigil, Bekar M. Sivas İli Ortaokul 3. Sınıf Kız Öğrencilerin Menarşa Karşı Tepkileri ve Menstrüasyon Hijyeni Konusundaki Bilgilerinin Belirlenmesi Yayınlanmamış Bilim Uzmanlığı Tezi, Cumhuriyet Üniversitesi, Sivas, 1989
16- Özkan H. Üniversite Gençliğinin Aile Planlaması ve Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklardan Korunmaya İlişkin Yaklaşımları, Yayınlanmamış Bilim Uzmanlığı Tezi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul, 1994

Kadın Doğum Dergisi
2003;1(4) : 296-299

EŞ ZAMANLI OVER VE ENDOMETRİUM TÜMÖRLERİNİN KLİNİK VE HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Clinical and Histopathologic Features of the Synchronous Tumors of the Endometrium and Ovary

Dr. Gözde KIR, Dr. Ateş KARATEKE, Dr.Fügen AKER
Zeynep Kamil Hastanesi - Haydarpaşa Numune Hastanesi

ÖZET

Over karsinomlu olguların % 10'unda over karsinomları, endometrium karsinomları ile birliktedir. Sıklıkla bu olguların eş zamanlı primer tümörler mi, endometriumdan overe metastaz mı, yoksa overden endometriuma metastaz mı olduğu açık değildir. Sonuç olarak evreleme, tedavi ve gidişatları belirsizdir. Eş zamanlı over ve endometrium karsinomlu 13 olgunun klinik ve patolojik bulguları gözden geçirildi. 13 olgunun 5'i overe metastaz yapmış primer endometrium tümörü olarak sınıflandırıldı. Bu gruplama için overde multinodüler patern (majör kriter) ya da minör kriterlerden (küçük over veya overler, bilateral over tümörü, derin myometriyal invazyon, vasküler invazyon ve tuba lümeninde tümör varlığı) en az ikisinin varlığı kriter alındı. Beş olgu kriterleri sağlamaması nedeniyle bağımsız tümörler olarak değerlendirildi. Sadece iki olgunun overden endometriuma metastaz olduğu düşünüldü. Metastatik olarak gruplanan olguların daha sık uterus ve over dışı yayılım gösterdikleri izlendi. Sonuç olarak eş zamanlı endometrium ve over tümörlerinin orijinini saptamak için kullandığımız kriterlerin geçerliliği teyit edilmiştir
Anahtar sözcükler: Over tümörü, endometrium tümörü, eş zamanlı

ABSTRACT

The coexistence of carcinomas of the endometrium and ovary occurs in about 10 % of women with ovarian carcinoma. It is often unclear whether this represents synchronous primary tumors or metastasis from endometrium to ovary, or from ovary to endometrium; consequently, staging, therapy, and expected outcome are uncertain.The clinical and pathologic findings of 13 patients with synchronous ovarian and endometrial carcinomas were reviewed. 6 of 13 cases were classified as endometrial primary tumors with ovarian metastases. The criteria for this classification were either a multinodular ovarian pattern (major criterion) or two or more of the following minor criteria: small ovary(ies), bilateral ovarian involment, deep myometrial invasion, vascular invasion and tubal lumen involvement. Five cases were classified as independent neoplasms, primarily by the absence of above criteria. Only two case represented an ovarian primary tumor with endometrial metastases.The cases classified as metastatic were found to involve other sites more frequently. As a result we have confirmed the validity of the criterions we have used to define the origin of synchronous endometrium and ovarian tumors.
Key words: Ovary, endometrium, synchronous tumors.

GİRİŞ

Endometrium ve over karsinomlarının beraberliği az görülmekle birlikte,nadir değildir. Bu birliktelik over karsinomlarının yaklaşık % 10'unda, endometrium karsinomlarının % 5'inden biraz fazlasında beklenir (1). Şimdiye dek, bunların iki ayrı primer tümör mü? Overden endometriuma metastaz mı? Yoksa endometriumdan overe metastaz mı? sorularını yanıtlayan kriterler kesinleşmemiştir. Oysa iki ayrı primer olarak kabul etmezsek, bu olgular FIGO'ya göre evre IIA over ya da evre III endometrium karsinomlarıdır. Bu nedenlerle prognozları ve tedavi protokolleri halen netleşmemiş olup, merkezler arasında farklılıklar mevcuttur.

Son 20 yıldır primer ya da metastatik ayrımını yapmaya yönelik kriterler ve prognostik faktörleri araştıran çalışmalar yapılmıştır (1-9). Yaklaşık son 10 yıldır ise, over ve endometriumun eş zamanlı tümörlerinde, heterozigosite kaybı, genomik değişkenlik, PTEN mutasyonları ve mikrosatellit değişkenliği araştıran moleküler çalışmalar ve klonal analizler yoğunlaşmıştır (10-14).

Biz çalışmamızda onüç adet eş zamanlı over ve endometrium karsinomu olgusunun klinik ve histopatolojik özelliklerini irdeledik. Ulbright ve Roth (4) 1985 yılında eş zamanlı tümörlerin orijinlerini saptamaya yönelik kriterler öne sürdüler. Literatür taramamızda Ulbrigt ve Roth'dan sonra bu kriterlerin geçerliliğini ve kullanılabilirliğini araştıran bir çalışmaya rastlamadık. Çalışmamızda Ulbright ve Roth'un (4) kriterlerini kullanarak, olguları iki ayrı primer, endometriumdan overe ve overden endometriuma metastaz olarak üç gruba ayırdık. Bu gruplara ait tümör evrelerini ve takip sonuçlarını değerlendirdik. Böylece eş zamanlı tümörlerin orijinini saptamada kullandığımız kriterlerin geçerliliğini ve kullanılabilirliğini ortaya koyduk.

MATERYAL VE METOD

1998-2003 yılları arasında Zeynep Kamil Hastanesi Patoloji Bölümünde tanısı konulmuş 13 olgu çalışma kapsamına alındı. Olguların tümüne total abdominal histerektomi, bilateral salpingoooferektomi ve cerrahi evreleme yapılmıştı. Operasyon materyallerinden alınan örnekler, % 10 luk formalinde fikse edildi ve parafine gömüldü. Elde edilen parafin bloklardan 5 mikron kalınlığında kesitler alındı ve hematoksilen eozin (HE) ile boyandı.

Tüm preperatlar, tümörün histolojik tipi, grade'i, endometrial hiperplazinin ve myometriyal invazyonun varlığı, derinliği, vasküler invazyon, tuba lümeninde tümör varlığı, over tümörüne endometriozisin eşlik etmesi yönlerinden tekrar değerlendirildi. Ulbright ve Roth'un önerdiği kriterlere göre olgular gruplandı (Tablo1). Majör kriterin tek başına ya da minör kriterlerden en az ikisinin varlığında, olgular endometriumdan overe metastaz olarak düşünüldü. Kriterler sağlanmadığında bağımsız tümörler olarak kabul edildi. Overden endometriuma metastaz olduğu düşünülen iki olguda over tümörüne eşlik eden endometriozis dikkate alındı.

Tablo 1: Endometriumdan overe metastazı destekleyen kriterler

Majör kriter
Overde multinodüler patern
Minör kriterler
*Küçük over ya da overler (<5cm)
*Bilateral over tümörü
*Derin myometrial invazyon
*Vasküler invazyon
*Tuba lümeninde tümör varlığı

BULGULAR

Olguların yaş dağılımı 44 ile 73 arasında (ortalama 62,4) değişmekteydi. Eş zamanlı over ve endometrium karsinomları, over karsinomlarının %40,6'sını (13/32), endometrium karsinomlarının %16,8'ini (13/77) oluşturmaktaydı.

Over tümörlerinin makroskopik ve histolojik özellikleri Tablo 2 de özetlendi. Tümör çapları 1,5 ile 20 cm arasındaydı. Over tümörlerinin % 61,5'i endometrioid, % 23'ü miks,%7,62'sı seröz ve % 7,6'sı müsinöz tipteydi. Histolojik grade III % 38,4, grade II % 38,4 ve grade I % 23,0 oranlarındaydı. Olguların % 30,7'si bilateraldi. % 30,7'sinde eşlik eden endometriozis saptandı.

Olguların klinik ve histolojik özellikleri Tablo 3 de özetlendi. Endometrium ve over tümörlerinin % 92,3'ünde histolojik tip uyumlu bulundu. Her iki lokalizasyona ait tümörler için histolojik grade % 84,6 oranında uyumluydu. Histolojik gradeleri uyumlu bulunan olguların % 36,3'ü grade III, % 36,3'ü grade II ve % 27,2'si grade I'di. Dört (%30,7) olguda myoinvazyon saptanmadı. % 23,0'ünde yüzeyel, % 46,1'inde derin invazyon izlendi. Endometrium tümörlerinin % 61,7'sine hiperplazi eşlik ediyordu.

TARTIŞMA

Eş zamanlı endometrium ve over tümörlerini irdeleyen çok sayıda çalışmada farklı ve beklenmedik sonuçlar elde edilmiştir. Ancak çalışmaların çoğunda varılan ortak nokta, bu olgulara ait sağ kalımların hem evre III endometrium, hem de evre II over karsinomlarından daha iyi olduğudur. Diğer ortak sonuçlar, tümörün histolojik tip ve grade'inin genellikle uyum gösterdiği, endometrioid tipin baskın olması, endometrium ve over karsinomlarına kıyasla hasta yaşının genç olmasıdır(1-4,6,8,9).

Tablo 2: Over tümörlerinin makroskopik ve histolojik özellikleri

	Sayı	%
Tümör boyutu		
*<5 cm	4	30.7
*5-9.9 cm	-	-
*10.0-14.9cm	6	46.1
*> 15cm	3	23.0
Histolojik tip		
*Endometrioid ve End+Skuamöz diferansiasyon	8	61.5
*Müsinöz	1	7.6
*Seröz	1	7.6
*Miks	2	23.0
Histolojik grade		
* I	3	23.0
* II	5	38.4
*III	5	38.4
Tümör paterni		
*Soliter	3	23.0
*Diffüz	9	69.2
*Multinodüler	1	7.6
Hilusda tümör		
*Yok	11	84.6
*Var	2	15.3
Bilateral tümör		
Hayır	9	69.2
Evet	4	30.7

Eifel ve ark'nın serisinde her iki lokalizasyonda endometrioid tip izlenen olgular % 55 oranındaydı (2). Araştırmacılar bu grupta diğer histolojik tiplere göre, tubal ve pelvik tutulumun, myometriyal invazyonun daha az, sağkalımın daha uzun olduğunu saptadılar.

Zaino ve ark 1984 yılında yaptıkları çalışmalarında histolojik tipler arasında prognoz yönünden anlamlı fark olmadığını, buna karşılık eş zamanlı tümörlerde, derin myometrial invazyonun daha önemli olduğunu savundular (3).

Falkenberry ve ark senkronize tümörlerin genellikle düşük grade'li olduklarını pelvik yayılım ve uzak metastaz yapmadıklarını vurguladılar. Serilerinde saptanan yüksek (% 54.5) endometriozis oranına dikkat çekerek, bu tümörlerin çoğunun ayrı primerler olduğunu ileri sürdüler (9).

Ulbright ve ark 1985 yılında overe metastaz yapan endometrium karsinomlarını ayırt etmemize yarayan kriterler öne sürdüler (Tablo 1) (4). Bunlar ilk olarak 1977 yılında Scully'nin önerdiği kriterlerin benzeriydi (15). Scully büyük endometrium, küçük over tümörünün, over yüzeyindeki implantların ve transtubal yayılımın endometriumdan overe metastazı işaret ettiğini savundu. Ulbrigt ve ark (4) tek başına majör kriteri veya en az iki minör kriteri sağlayan olguları endometriumdan overe metastaz olarak değerlendirdiler. Kriterlere uymayan olguları bağımsız tümörler olarak kabul ettiler. Metastatik ve bağımsız tümör gruplarının uterus ve over dışına yayılımlarını karşılaştırdılar. Tümör yayılımı bağımsız

Tablo 3 : Olguların klinik ve histolojik özellikleri

Olgu	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
A,B,C	A	B	A	A	B	B	C	B	C	A	B	A	A
Over Tm. HG veTip	III, Endo	III, Seröz	I, Miks	II, Endo	III, Miks	III, Endo	I, Endo	II, Endo	II, Endo	II, Endo	III, Miks	I, Müs.	III; Endo
Ut.Tm. HG veTip	I, Endo	III, Seröz	I, Miks	II, Endo	III, Miks	III, Endo	I, Endo	II, Endo	II, Endo	II, Endo	III, Miks	I, Endo	I, Endo
Endometr.	+	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	+
Bilateralite	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-
Ut.LVA	-	+	-	+	+	+	+	+	-	-	+	-	-
Hiperplazi	+	-	-	+	+	+	-	+	-	+	-	+	+
Myo.İnv.	-	2/3	1/2	<1/3	2/3	>1/3	<1/3	1/2	>1/3	-	4/4	-	-
Ov.Tm.çap cm	20	10	10	13	1.5	17	14	4	14	20	4.5	13	4
Fal.tüp tut.	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-
Pel.veAbd. yayılım	-	+	-	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-

A: Bağımsız tümörler, B: Endometriumdan overe metastaz, C: Overden endometriuma metastaz
HG: Histolojik grade, Ut.Tm : Uterin tümör, Endometr.: Endometriozis,
Endo.: Endometrioid, Müs : Müsinöz, Ut.LVA: Uterin lenfovasküler invazyon,
Myo.İnv.: Myometrial invazyon, Ov.Tm. çap: Over tümörünün çapı
Fal.tüp tut.: Fallop tüplerde tutulum, Pel. ve Abd. yayılım : Pelvik ve abdominal yayılım

tümörler grubunda % 50, metastatik grupta % 95 oranındaydı. Böylelikle önerdikleri kriterlerin değerini ortaya koydular.

Zaino ve ark 2002'de yayınlanan, 74 olgudan oluşan serilerinde, primer ya da metastaz ayrımı yapmaya çalışmadan, 5 yıllık takip sonuçlarına göre prognostik parametreleri saptamaya yöneldiler (1). Over ve endometrium tümörlerine ait histolojik grade'in hastalığın ortaya çıktığı anda saptanan tubal, pelvik ve abdominal metastazların prognostik yönden önemli olduğunu gösterdiler.

Biz çalışmamızda sınırlı sayıda olgumuzu Ulbright ve ark'nın (4) kriterlerine göre, bağımsız tümörler, endometriumdan overe metastazlar ve overden endometriuma metastazlar olarak üç gruba ayırdık (Tablo3). Bağımsız tümörler grubunda yalnızca bir olguda pelvik ve paraaortik lenf düğümlerinde metastaz izledik. Endometriumdan overe metastaz olarak değerlendirdiğimiz beş olgumuzun hepsinde omental yayılım ve/veya pelvik, abdominal lenf düğümlerinde metastaz saptadık. Bu olgularımızın 2'sinde tubal yayılım da mevcuttu. Over tümörünün endometriuma metastazı olduğunu düşündüğümüz iki olgumuzda over tümörüne eşlik eden endometriozis, yüzeyel myometrial invazyon, büyük over, küçük endometrial tümör ve olgulardan birinde ipsilateral tuba duvarında yaygın lenfovasküler invazyon izledik. Bu bulgularımızla Ulbright ve ark'nın (4) kriterlerinin uygulanabilirliğini destekledik. Minör kriterlerden tuba lümeninde tümör varlığının gösterilebilmesi için randomize birkaç örneklemenin yetersiz olacağını vurgulamak istedik. Olgularımızda ipsilateral tubanın tamamını örnekleyip, seviyeli seri kesitler yaparak, tuba lümeninde tümör fragmentlerini yakalayabildik. Benzer düşünceyle, uterusta vasküler invazyonun saptanabilmesi için yeterli örneklemenin gerekliliği açıktır.

Olgularımızın % 92.3'ünde over ve endometrium tümörlerinin histolojik tiplerini uyumlu bulduk. Bu nedenle histolojik tip uyumunun tümörlerin kökenini ayırtetmemize faydalı olamayacağı görüşüne vardık.

Endometriumdan overe metastaz olarak değerlendirdiğimiz, aynı zamanda metastazların izlendiği beş olgumuzun 4'ünde histolojik grade III, 1'inde II idi. Bağımsız tümörlerin 2'si grade I, ikisi grade II ve diğer ikisi grade III'dü. Overden endometriuma metastaz olduğu düşünülen 2 olgumuzun biri grade I, diğeri II idi.Böylelikle Zaino ve ark son çalışmalarında elde ettikleri "eş zamanlı over ve endometrium tümörlerinde histolojik grade, bağımsız olarak önemli bir prognostik parametredir." sonucuyla uyum gösterdik.

Literatürdeki çalışmaların çoğunda, eş zamanlı tümörlerin çoğunun bağımsız tümörler olduğu ve bu nedenle beklenenden daha iyi prognoz gösterdikleri görüşünün hakim olduğunu gördük(1,2,4,8,9). Ulbright ve ark serilerindeki olguların % 35,1'ini bağımsız tümörler olarak nitelendirdiler. Bizim çalışmamızda bu oran % 46,1'di.

Ulbright ve ark çalışmalarında olduğu gibi Mazure ve ark'nın (16) çalışmalarında da endometriumdan overe metastazların, tersi durumdan çok daha sık olduğu vurgulanmaktadır. Biz de olgularımızın %38,4'ini endometriumdan overe metastaz, %15,3'ünü overden endometriuma metastaz ve % 46,1'ini bağımsız tümörler olarak değerlendirdik.

Literatüre göre eş zamanlı over ve endometrium tümörleri endometrium karsinomlarının % 5-10'unu, over karsinomlarının % 10-30 unu oluşturmaktadır (1). Biz literatürle uyumsuz yüksek oranlar bulduk. Senkron tümörler, endometrium karsinomlarının % 16.8'ini, over karsinomlarının % 40,6'sını oluşturmaktaydı. Bizim oranlarımıza göre oldukça sık rastlanan eş zamanlı tümörlerin davranışlarını öngörebilmek yönünden, kökenlerinin, histopatolojik özelliklerinin ve prognostik parametrelerinin netleşmesi daha fazla önem kazanmaktadır.

KAYNAKLAR

1- Zaino R, Whitney C, Brady MF, Degeest K, Burger R, Buller R. Simultaneously detected endometrial and ovarian carcinomas-a perspective clinicopathologic study of 74 cases: a gynecologic oncology group study. Gynecol Oncol 2001; 83: 355-62.

2- Eifel P, Hendrickson M, Ross J, Ballon S, Martinez A, Kempson R. Simultaneous presentation of carcinoma involving the ovary and the uterin corpus. Cancer 1982 ; 50: 163-70.

3- Zaino RJ, Unger Er, Whitney C. Syncronous carcinomas of the uetrine corpus and ovary. Gynecol Oncol 1984; 19: 329-35.

4- Ulbright TM, Roth LM. Metastatic and independent cancers of the endometrium and ovary: a clinicopathologic study of 34 cases. Hum Pathol 1985 ; 16: 28-34.

5- Facchini V, Gadducci A, Ceccarelli P, Colombi L, Simi U, Giacomini G, Fioretti P. Synchronous adenoacanthoma of the ovary and endometrial adenocarcinoma. Report of two cases. Eur J Gynaecol Oncol 1986 ; 7: 166-70.

6- Montoya F, Martin M, Scneider J, Mtia JC, Rodriguez Fj. Simultaneous appearence of ovarian and endometrial carcinoma: a therapeutic challenge. Eur J Gynaecol Oncol 1989; 10: 135-39.

7- Pıura B, Glezerman M and G. Synchronous carcinomas of endometrium and ovary. Gynecol Oncol 1989; 33: 261-64.

8- Pearl ML, Ohnson TS, Frank TS, Roberts JA. Synchronous dual primary and endometrial carcinomas. Int J Gynecol Obstet 1993; 43: 305-12.

9- Falkenberry SS, Steinhoff MM, Gordinier M, Rappoport S, Gajewski W, Granai Co. Synchronous endometrioid tumors of the ovary and endometrium. A clinicopathologic study of 22 cases.J Reprod Med 1996 ; 41: 713-18.

10-Prat J, Matias-Guiu X, Barreto J. Simultaneous carcinoma involving the endometrium and the ovary, A clinicopathologic, immunohistochemical and DNA flow cytometric study of 18 cases. Cancer 1991; 68: 2455-59.

11-Shenson DL, Gallion HH, Powell DE, Pieretti M. Loss of heterozygosity and genomic instability in synchronous endometrioid tumors of the ovary and endometrium. Cancer 1995; 76: 650-57.

12-Gema Mb, Gmallo C, Gallego Lp, Mora JC, Suarez A, Palacios J. B-Catenin expression pattern, B-Catenin gene mutations and microsatellite instability in endometrioid ovarian carcinomas and synchronous endometrial carcinomas. Diag Mol Pathol 2001; 10: 116-21.

13-Fujii H et al. Genetics of synchronous uterine and ovarian endometrioid carcinoma: combined analyses of loss of heterozygisity, PTEN mutation nad microsatellite instability. Hum Pathol 2002, 33: 421-28.

14-Fujita M, Enomoto T, Wada H, Okudaira Y, Shroyer Kr. Application of clonal analysis. differential diagnosis for synchronous primary and endometrial cancers and metastatic cancer. Am J Clin Pathol 1996 ; 105: 350-59.

15-Scully RE. Ovarian tumors. A review. Am J Pathol 1977; 87: 686-720.

16-Mazur MT, Hsuch S, Gersell DJ. Metastases to the female genital tract. Analysis of 325 cases. Cancer 1984; 53: 1978-84.

*** 16. Ulusal Patoloji Kongresi'nde sunulmuştur.**

Kadın Doğum Dergisi
2003;1(4) : 300-301

RUDİMENTER HORNDA GELİŞEN HEMATOMETRA VE TEK TARAFLI RENAL AGENEZİ

Hematometra in an non-communicant rudimentary uterine horn and ipsilateral renal agenesis

Dr. Didem Bayar, Dr. Dilek Uygur, Dr. Banu Yüksel, Dr. Melike Doğanay, Dr.Tuncay Küçüközkan

Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye

ÖZET

Bu yayında; adölesan iki genç kızın, dismenore, şiddetli abdominal ağrı ve pelvik kitle ile başvurmasını ve yapılan araştırmalar sonucunda, uterus unikornus ve fonksiyone rudimenter hornun mevcutiyeti ve rudimenter horn tarafında renal agenezi tanısının konması anlatılmaktadır. Her iki genç kız da menstrüel siklusları düzenliydi ve abdominal ağrıları prostoglandin inhibitörleri ile tedavi edilmekteydi. Tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonları mevcuttu. Rudimenter hornun ekstirpasyonu ile semptomlarda tam düzelme sağlandı.

Anahtar Kelimeler : Rudimenter horn, Hematometra, Renal agenezi, Dismenore

ABSTRACT

This report describes two adolescent girls with functioning unattached rudimentary horn, who presented with dysmenorrhea, severe lower abdominal pain and a pelvic mass. Pelvic examination revealed uterus unicornus, functioning unattached rudimentary horn and unilateral renal agenesis. Both of the girls had regulary menstruation and their abdominal pain were being treated with prostoglandin inhibitors. They had recurring urinary tract infections. Removal of the rudimentary horn afforded complete relief of symptoms.

Key Words : Rudimentary horn, Hematometra, Renal agenesis, Dysmenorrhea

GİRİŞ

Müller sistemi anomalileri tüm kadınların % 2-3 ünde görülür (1). Unikornuat uterus bu anomalilerin % 13 ünü oluşturur ve genellikle (% 44) renal anomalilerle özellikle de unilateral renal agenezi ile beraberdir (2,3). Üreme ve üriner sistem anomalilerinin sıklıkla beraber görülmesi; bu sistemlerin embriyolojik gelişiminin ilişkili olmasına bağlıdır (4). Hastalar erken adolesan dönemde siklik ya da nonsiklik pelvik ağrı ve abdominal kitle ile başvurabilir. Nedeni ise, menarşın başlaması ve rudimenter horn endometriumunun aktive olması ve bu segmentin uterus ile bağlantısının olmamasıdır. Bu yazıda renal agenezi ile birlikte fonksiyone, bağlantısız rudimenter uterin hornda oluşmuş hematometra ve buna ilişkin semptomlar ile kliniğimize başvuran 2 olgu sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

Olgu 1: 16 yaşında, menstruasyonu düzenli olan bayan hasta kliniğimize pelvik ağrı ile başvurdu. Öyküsünde disüri, pollaküri, noktüri gibi üriner sistem yakınmalarının da olduğu öğrenildi. Menarş 2 yıl önceydi. Pelvik ağrı ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları nedeniyle defalarca medikal tedavi almıştı. Ağırlığı 45 kg , boyu 165 cm, fizik incelemesi normal sınırlardaydı. Rektal muayenede pelvisin sol tarafında, uterusla bağlantılı izlenimi veren ve Douglas'a uzanan sert mobil bir kitle tespit edildi. Ultrasonografik incelemede uterus 116X60X45 mm boyutlarındaydı. Solda 50X90 mm boyutlarında nonkomünike uterin horna ait olabilecek kitle mevcuttu. Sol böbrek görülemedi.

İntravenöz ürografide sol böbrek izlenmedi. Mesaneye sol üstten kitle basısı mevcuttu. Bu görünüm üzerine yapılan dinamik böbrek sintigrafisinde ortotopik ya da ektopik sol böbreğe ait kanlanma ve fonksiyon izlenmedi. Sağ böbrek kanlanma ve fonksiyonları normaldi ancak kompansatris hipertrofi mevcuttu. Sistoskopide sağ orifis normal yer ve görünümdeydi. Sol üreter orifisi izlenmedi.

Kolon grafisinde opak madde terminal ileuma ulaştı ancak sigmoidde yaylanma mevcuttu. Bu görünüm dıştan kitle basısı izlenimi veriyordu.

Diagnostik laparoskopide solda 60X90 mm boyutlarında rudimenter uterin horn ve ipsilateral hematosalpinks görüldü. Korpusa unipolar koterle insizyon yapılarak 300cc hemorajik sıvı boşaltıldı. Kavite kontrol edildi ve diğer uterusla ilişkisi bulunamadı. Laparotomiye geçildi ve rudimenter horn rezeke edildi. Postoperatif komplikasyon olmadı. İzlemlerinde hastanın yakınmalarının tam olarak kaybolduğu öğrenildi.

Olgu 2: 14 yaşında, düzenli menstruasyon olan bayan olgu benzer yakınmalarla başvurdu. Menarş 12 yaşındaydı ve dismenoresi vardı. Ultrasonografide solda hematometra ve hematosalpinks mevcuttu.

Bilgisayarlı tomografide sol böbrek izlenmedi. Sol over lojunda 60X70X70 mm boyutlarında düzgün sınırlı kitle mevcuttu.

Laparoskopide sağ tüp, over ve uterus normal, solda 80X70X70 mm boyutlarında vajenle ilişkisi olmayan fonksiyone rudimenter horn izlendi. Sol tüpte hematosalpinks mevcuttu ve laparotomi ile rudimenter horn çıkarıldı.

TARTIŞMA

Uterus ve vajenin konjenital anomalileri, Müller kanallarının gelişmemesi sonucu ortaya çıkabileceği gibi füzyon veya septal reabsorbsiyon defektlerine bağlı olarak da gelişebilir. Bu anomaliler hastanın yaşına ve anomalinin tipine göre neden oldukları semptomların araştırılması sırasında yakalanabileceği gibi infertilite ya da obstetrik problemler nedeni ile yapılan incelemeler sonucu da saptanabilirler (2,4).

Unikornuat uterus bir taraftaki Müller kanalının normal, diğer taraftakinin ise değişen derecelerde gelişme defektine bağlı oluşur. Unikornuat uterus genellikle rudimenter horn ile beraberdir, ancak bu rudimenter horn ana uterin kavite ile ilişkili olmayabilir. Endometrium içerebilir veya içermeyebilir. Unikornuat uterus ile üriner sistem anomalileri sık görülür (%44)(2). Özellikle ipsilateral renal agenezi (%70-80), ipsilateral ektopik (pelvik) böbrek ve atnalı böbrek en sık görülen üriner sistem anomalileridir (1,4,5,6).

Genital sisteminde konjenital anomalisi olan kadınlar yıllarca asemptomatik kalabilecekleri gibi yaşamlarının değişik evrelerinde farklı semptomlar ile de karşılaşabilirler. Adölesanlarda, siklik nonsiklik pelvik ağrı, anormal vajinal kanama, dismenore, üriner sistem yakınmaları ya da obstrüktif malformasyon var ise buna bağlı pelvik kitle ve akut karın semptomları olabilir (5,7,8). Morgan ve arkadaşları menarştan hemen sonra başlayan dismenore, her menstruasyonda dismenorede artış ve pelvik kitleden oluşan bir semptom triadı tanımlamışlardır (9). Müller kanalı anomalileri özellikle adölesanlarda tedaviye dirençli dismenore, ve tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonları ile kendini gösterebilir. Her iki olgumuzda da dismenore, pelvik kitle ve tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonları mevcuttu. Pelvik kitle ve akut karın şikayetleri ise ortalama 2 yıl sonra ortaya çıkmıştı.

Unikornuate uterus, anatomik değişkenlik gösterebilen bir anomalidir. Unikornuat uterus American Society for Repruductive Medicine(ASRM) tarafından yapılan klasifikasyonla 4'e ayrılmaktadır; 1) unkiornuat uterus, bağlantılı rudimenter horn 2) unikornuat uterus, kaviteli bağlantısız rudimenter horn 3) unikornuat uterus, kavitesiz bağlantısız rudimenter horn 4) izole unikornuat uterus (10).

Rudimenter hornun kavitesinde fonksiyonel endometriumun olması nadirdir. Ancak bu tip bir anomalide menarşın başlamasıyla endometrium aktive olur ve menstruel kanın bloke olması hematometraya neden olur (8). Menarştan ortalama 1.9 yıl sonra belirti verir (5).

Adölesanda bu tip bir anomali saptandığında, tam bir fizik muayene ve rutin biyokimya tetkiklerinin yanısıra, kombine pelvik-renal sonografi, IVP, sistoskopi gibi tetkikler yaparak eşlik eden üriner sistem anomalilerinin saptanması gereklidir. Pinsoneault ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, kronik pelvik ağrılı adolesanlara yapılan laparoskopi ile hastaların %8 inde menstruel kan akımının obstruksiyonuna neden olan, beklenmedik uterin anomali ile karşılaşılmıştır (5). Tanıda, laparoskopi altın standart olsa da; histerosalfingografi, histeroskopi, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntülemeden yararlanılabilir (11). Fedele ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ultrasonun rudimenter hornun saptanmasında %80 sensitivite ve %100 spesifiteye sahip olduğu gösterilmiştir (12). Tedavide; rudimenter hornun saptandığı anda çıkartılması önerilmektedir (5,8,13). Cerrahi eksizyon eğer endometriumu aktif ise rudimenter hornda hematometra gelişimini ve yine burada gelişebilecek bir gebeliği önleyecektirr.

Sonuç olarak bu iki olgu bizi adölesanda medikal tedaviye cevap vermeyen dismenore ile karşılaşıldığında, altta yatan bir müller anomalisi olabileceği açısından uyarıcı olmalıdır. Müller kanalı anomalileri tesbit edilen hastalar, üriner sistem anomalileri yönünden de araştırılmalıdırlar.

KAYNAKLAR

1- McBean J, Brumsted J. Septate uterus with cervical duplication: a rare malformation. Fertil Steril 1994; 62 : 415.
2- Forstner R, Hricak H. Congenital Malformations of uterus and vagina. Radiologe 1994;34:397.
3- Golan A, Langer R, Bukovsky I, Caspi E. Congenital anomalies of the müllerian system. Fertil Steril 1989; 51 : 747.
4- Uğur M, Yeşilyurt H, Ekin M, Yalçın H, Arslan S, Gökmen O. Uterus didelphys, obstructed hemivagina and ipsilateral renal agenesis. A rare cause of acute abdomen in teenage girls. Report of two cases. Gynecol Obstet Reprod Med 1999;5:176.
5- Pinsoneault O,Goldstein D. Obstructing malformations of uterus and vagina . Fertil Steril 1985; 44: 241.
6- Balash J, Roman S, Vanrell J. Hematometra in an unattached rudimentary uterine horn and ipsilateral renal agenesis. Eur J of Obstet Gynecol 1994; 54:150.
7- Heinonen P. Unicornuate uterus and rudimentary horn. Fertil Steril 1997; 68: 224.
8- Liu MM. Unicornuate uterus with rudimentary horn. Int J Gynecol Obstet.1994; 44: 149.
9- Morgan M, Thurnau GR, Clure M,Smith L. Uterus Didelphys with Unilateral Hematocolpos, Ipsilateral Renal Agenesis and Menses. J Reprod Med. 1987; 32: 1 55.
10-The American Fertility Society. The American Fertility Society Classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, Müllerian anomalies and intrauterine adhesions. Fertil Steril 1988;49:944-55.
11-Forstner R, Hricak H.Congenital malformations of uterus and vagina. Radiologe 1994; 34:397-404.
12-Fedele L, Dorta M, Vercellini P, Briochi D, Candiani G. Ultrasound in the Diagnosis of Subclasses of unicornuate uterus. Obstet Gynecol 1988; 71: 274.
13-Dadhwal V, Mittal S, Kumar S, Barua A. Hematometra in postmenarchal Adolescent Girls : A Report of Two Cases. Gynecol Obstet Invest 2000; 50:67.

Kadın Doğum Dergisi
2003;1(4) : 302-306

AMNİYOTİK SIVI MİKTARININ SONOGRAFİK DEĞERLENDİRİLMESİ VE KLİNİK ÖNEMİ

Sonographic Evaluation of Amniotic Fluid Volume and Clinical Importance

Dr. Ilgın TÜRKÇÜOĞLU, Dr.Feride SÖYLEMEZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilimdalı

ÖZET

Amniyotik sıvı patolojileri artmış maternal risk ve neonatal morbidite ve mortalite ile birliktedir. Anormal amniyotik sıvı miktarının tespiti konjenital fetal anomali varlığını gösteren bir ipucu olabilir. Ultrasonla görüntüleme tekniklerinin ilerlemesi ile bugün amniyotik sıvı miktarının tespiti için semikantitatif ölçümler yapılabilmektedir. Mevcut olan ultrasonla ölçüm tekniklerinin hiçbirisi bize amniyotik sıvı miktarını tam olarak vermemektedir. Fakat amniyotik sıvı indeksi (AFI) riskli gebeliklerde tedavi planın çizilmesi açısından önemli ve tamamlayıcı bilgiler verir.

Anahtar Kelimeler: Amniyotik Sıvı, Sonografik Değerlendirme .

ABSTRACT

Abnormal amniotic fluid volume is associated with increased maternal risk and perinatal morbidity and mortality. Detection of abnormal amniotic fluid volume can show us a congenital fetal anomaly. By the improvement of ultrasonographic techniques, we can make semiquantitative measurements for amniotic fluid assessment, but in spite of this we can't calculate the exact volume of amniotic fluid with the ultrasonographic techniques present today. Amniotic fluid index (AFI) can give us important and complementary clinical data for the treatment planning of pregnancies at risk.

Key Words: Amniotic Fluid, Sonographic Evaluation.

GİRİŞ

Amniyotik sıvı intrauterin gelişim esnasında fetusu içinde barındırır ve fetusu travmalara karşı korur. Kas iskelet sistemi, gastrointestinal sistem ve akciğer gelişimi için yeterli miktarda amniyotik sıvı gereklidir. Ayrıca antibakteriyal etkisi vardır ve fetusa kısa süreli nütrisyon sağlayan depo görevi görür (1).

Amniyotik Sıvı Miktarının Gestasyonel Yaşa Göre Değişimi:

Amniyotik sıvı miktarının gestasyonel yaşla değişimi en iyi şekilde Brace ve Wolf(2) tarafından, 8-43. haftalar arasındaki normal gebelerin amniyon sıvı hacminin ölçülmesi sonucu yayınlanmış 705 makalenin derlenmesiyle ortaya koyulmuştur.

Amniyotik sıvı hacminin gestasyonel yaşa göre değişim trendinde bazı önemli noktalar vardır:

1- Amniyotik sıvı hacmi 32. haftaya kadar yükselmeye devam eder.
2- 32. haftadan terme kadar amniyotik sıvı hacmi 700-800 ml arasındadır ve sabit kalır.
3- 40. haftadan sonra, haftada %8'lik hızla azalmaya başlar ve 42. haftada ortalama 400 ml'dir.
4- Oligohidramniyoz yaklaşık 300 ml'nin altına (5.persentilin altı), polihidramniyoz ise 1700 ml ile 1900 ml üzerindeki değerlere denir (95. Persentilin üstü).

Amniyotik Sıvının Klinik Değerlendirmesi:

1975'den önce amniyotik sıvı miktarı amniyotik zarın yırtılmasından sonra boşalan sıvının ölçümü ile belirlenirdi. Ultrasonla görüntüleme tekniklerinin ilerlemesi ve bazı ölçümlerin kullanılması sonucu fetus ve amniyotik sıvı daha iyi değerlendirilmiştir. Bugün amniotik sıvı miktarının tespiti için ultrasonla semikantitatif ölçümler yapılmaktadır. Fakat yine de amniotik sıvı miktarını kesin olarak tespit eden bir yöntem mevcut değildir. Amniotik sıvı miktarını tahmin etmede subjektif ve semikantitatif metodlar kullanılsa da bugün hangisinin en iyi yöntem olduğu halen netlik kazanmamıştır.

Amniyotik Sıvı Miktarının Değerlendirilmesinin Klinik Önemi:

Kötü Perinatal Sonuçların Tahmin Edilmesi:

Doğumdan önce anormal amniyotik sıvı hacminin varlığının tespiti klinisyeni kötü perinatal sonuç açısından uyarabilir. Eğer amniyotik sıvı hacminde aşırı bir artma ya da azalma mevcutsa maternal ve neonatal morbidite oranlarının da arttığı tespit edilmiştir. Polihidramniyozlu vakalarda doğum esnasında anormal fetal duruş, müdahaleli doğum, abruptio plasenta, preterm doğum, fetal distres, düşük apgar skorları, makrozomi ve yoğun bakım servisine yatış oranları artmış olarak tespit edilmiştir. Oligohidramniyozlu vakalarda ise mekonyumla boyalı amniyon, anormal fetal kalp atım hızı, düşük apgar skorları, fetal asidoz, ve acil sezeryan oranları artmış olarak tespit edilmiştir (3-5).

Fetal Anomalilerin Tespiti:

Anormal amniyotik sıvı miktarının tespiti konjenital fetal anomali varlığını gösteren bir ipucu olabilir. Polihidramniyoz tanısı fetal gastrointestinal sistemde bir tıkanıklığın (ösofajiyal atrezi ya da diyafragma hernisi gibi ösofagusa bası yapan torakal kitleler) tespitini sağlayabilir. Ayrıca kardiyak, intrakranial, spinal ve ventral duvar anomalileri de artmış amniyotik sıvı miktarı ile birlikte görülmüştür.

Oligohidramniyoz üreteropelvik bileşkede, üreter-ovezikal bileşkede ve posterior üretrada tıkanıklık, polikistik böbrek ve renal agenezi, gibi artmış fetal idrar yolları anomalileri insidansı ile birliktedir (6).

Intrauterin Gelişme Geriliği ve Plasental Yetmezlik Tespiti:

Oligohidramniyoz plasental fonksiyon anomalilerinin bir göstergesi olabilir. Hipertansif gebelerde amniyotik sıvı miktarındaki akut düşüşler annenin durumunun kötüleştiğine ve plasental fonksiyonun azaldığına işaret edebilir. Yapılan çalışmalarda oligohidramniyozlu gebelerde uterin ve fetal umblikal arterlerde artmış rezistans tespit edilmiştir. Bu da amniotik sıvı miktarındaki azalmanın yetersiz plasenta perfüzyonuna bağlı olduğunu gösterir. Oligohidramniyoz sıklıkla intrauterin gelişme geriliği ile birlikte görülür.

Amniyotik Sıvı Hacmini Ölçme Teknikleri

1- Subjektif Değerlendirme: Bu değerlendirmede eko içermeyen alan ile fetus ve plasentanın işgal ettiği alan subjektif olarak karşılaştırılır. Kolay ve hızlı bir yöntemdir, fakat iyi eğitim almış kişilerce kullanılmalıdır. Sayısal bir ölçümün yapılmaması amniyon sıvı hacminin değişimini incelemede bir dezavantajdır.

2- Maksimum Vertikal Cep (MVP): İlk defa 1980 yılında Manning ve arkadaşları tarafından fetal biyofizik profilinin bir parçası olarak tanımlanmıştır. Bu teknik Chamberlain ve arkadaşlarının en derin amniyotik cebin uzunluğunu ölçtükleri çalışmalardan geliştirilmiştir. Anormal amniyotik sıvı hacmi kriterleri şöyledir:

Amniotik sıvı hacmi	**MVP (cm)**
Artmış	**>8**
Normal	**2 - 8**
Marjinal	**1 - 2**
Azalmış	**<1**

Oligohidramniyoz 1 cm'in üzerinde amniyotik sıvı cebinin bulunmaması olarak tanımlanırken, polihidramniyoz 8 cm'in üzerinde en az bir cebin bulunması olarak tanımlanmıştır.

MVP ölçümleri kötü gebelik sonuçlarını tahmin etmede sınırlıdır. Huddick ve arkadaşları (7) MVP ölçümü 1 cm'in altında olanlarda çeşitli gebelik sorunlarının olduğunu ortaya koymuştur. Fakat Bottoms ve arkadaşları (8) 1 cm'in altında amniyotik cebi alan hasta oranının oldukça düşük olduğunu ve bu nedenle bu kriterin kötü gebelik sonucunu tahmin etmede yetersiz olduğunu belirtmişlerdir. Goldstein ve Filly (9) yaptıkları çalışmada MVP ölçümü ile amniyotik sıvı hacminin subjektif olarak değerlendirilmesini karşılaştırmışlardır ve MVP tekniğinin iyi eğitimli biri tarafından yapılan subjektif değerlendirmeye hiçbir üstünlüğünün olmadığını ortaya koymuşlardır.

3-Amniyotik Sıvı İndeksi (AFI): İlk defa Phelan ve arkadaşları (10) tarafından tanımlanmıştır. Bu çalışmada AFI için belirlenen eşik değerleri şöyledir:

Amniyotik Sıvı Hacmi	AFI değeri (cm)
Oligohidramniyoz	<5
Borderline	5.1 - 8.0
Normal	8.1 - 18.0
Polihidramniyoz	>18

Normal AFI değerlerini tekrar değerlendirmek amacıyla Moore ve Cayle 16-44 gebelik haftalarındaki normal gebeliği olan 79 gebe üzerinde kesitsel bir çalışma yapmışlardır. AFI'inin gestasyonel yaşa göre değerlerini tespit etmişlerdir. Oligohidramniyozu, AFI'in gestasyonel yaşa göre 5. persentilin altında olması, polihidramniyozu ise AFI'in gestasyonel yaşa göre 95. persentilin üstünde olması olarak tanımlamışlardır. Terme yakın gebelerde ortalama AFI'i 12cm, 95.persentili (polihidramniyoz) 20 cm ve 5. persentili (oligohidramniyoz) 7 cm olarak tespit etmişlerdir.

AFI Ölçümünde Intraobserver ve Interobserver Farklılığı:

Moore and Cayle (11) yaptıkları çalışmada AFI bakıldığında 5 mm'lik (%3) intraobserver yanılma payı olduğunu ve 10 mm'lik (%7) interobserver yanılma payı olduğunu tespit etmişlerdir. Fakat 10 cm'ın altında AFI değerlerinde %10-15 gibi yüksek yanılma payı tespit etmişlerdir.

Bruner ve arkadaşları (12) AFI ölçümlerinde intraobserver yanılma payını %10.8 interobserver yanılma payını %15.4 olarak tespit etmişlerdir.

Bu sonuçlara göre şüpheli oligohidramniyoz varlığı değerlendirilirken hatayı minimuma indirmek için 3 defa AFI ölçümü yapılıp bunların ortalaması alınmalıdır sonucuna varılmıştır.

AFI ve MVP Karşılaştırılması

Birçok çalışmada AFI ve MVP etkinlikleri değerlendirilmiştir. Moore (13) 1168 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada AFI ve MVP'ı karşılaştırmış ve aralarındaki ilişki katsayısını 0.51 olarak bulmuştur. MVP tekniğinin oligohidramniyozu tespit etmedeki sensitivitesi düşüktür. AFI ile oligohidramniyoz tanısı almış vakaların %58'inde tek cepten alınan ölçümlerle normal değerler bulunmuştur. Polihidramniyozu tespit etmede sensitivitesini %42, spesifisitesini %51 oranında bulmuştur.AFI ve MVP'yi karşılaştıran diğer araştırmacılar da (14-17) dört kadran metodunun üstünlüğünü kanıtlayan benzer sonuçlar elde etmişlerdir.

Amniyotik Sıvı İndeksinin Tekniği

Bu direktiflere uyulması, ultrasonu yapan kişiler arasındaki farklılığı minimuma indirecektir.

·Hasta supin pozisyonda masaya uzanmalıdır.

·Uterus 4 kadrana ayrılır. Annenin sagital orta hattından vertikal bir çizgi çizilir. Bu çizginin uterus fundusu ile symphisis pubis arasındaki kısmının tam ortasından transvers bir çizgi daha çizilir.

·Prob annenin sagital kesitine paralel, koronal kesitine dik tutulmalıdır.

· Her kadranda en derin kesintiye uğramamış cep tespit edilir. Görüntü dondurulur ve bu cebin vertikal uzunluğu ölçülür.

·4 kadrandan elde edilen sonuçlar toplanır. Bu toplama amniyotik sıvı indeksi denir.

·Eğer AFI 8 cm'den küçükse 4 kadrandan da 3 defa ölçüm alınır ve AFI'lerin ortalaması alınır.

Tek Cepten İki Boyutlu Ölçüm Tekniği ve Diğer Tekniklerle Karşılaştırılması:

Magann ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. En derin cebin derinlik ve genişliği hesaplanır ve çarpılır.Magann ve arkadaşları (18) 1995 yılında 24 haftadan daha küçük gebeler üzerinde yaptıkları bir çalışmada 2 boyutlu ölçümün normal amniyotik sıvıyı ve patolojik amniyotik sıvıyı AFI'ne göre daha yüksek oranlarda doğru olarak tespit ettiğini belirtmişlerdir.

Chauhan ve Magann (19) tarafından 1997 yılında yapılan bir çalışmada AFI'nın ve 2 boyutlu ölçüm metodunun amniyotik sıvı miktarını doğru olarak tespit etmede yetersiz olduğu belirtilmiştir.

Magann (20) 1997'de yayınladığı çalışmada amniyotik sıvı miktarının subjektif değerlendirme ile %65-70 oranında doğru tahmin ettiğini, diğer sonografik ölçüm metodları ile %59-67 oranında doğru tahmin ettiğini belirtmiştir. Fakat iki boyutlu ölçüm metodunun oligohidramniyozu tahmin etmede diğerlerine göre daha etkin olduğunu belirtmiştir.

Magann ve arkadaşlarının (21) 2000 yılında diamniyotik ikiz gebeler üzerinde yaptıkları çalışmada subjektif değerlendirme ile sonografik ölçümler arasında amniyotik sıvı miktarını doğru tahmin etme oranları açısından fazla farklılık bulunmamışlardır. Fakat oligohidramniyozu tahmin etmede iki boyutlu ölçüm tekniğinin daha etkin olduğu tespit edilmiştir.

Üç Boyutlu Ultrasonografi:

Son altı yıl içerisinde üç boyutlu ultrasonografide gelişmeler kaydedilmiştir. Fakat literatürde amniyotik sıvı miktarını hesaplamak için üç boyutlu ultrasonografinin kullanımı ile ilgili az sayıda yayın mevcuttur. Mann ve Grover (22,23) yetişkinlerde mesane hacminin hesaplanması için kullanılan Bladder Volume Instrument 2500 (BVI 2500, Diagnostic Ultrasound Corp., Redmond, WA) kullanarak çalışmalar yapmışlardır. BVI 2500 kendi etrafında dönen 2 MHz transdüser kullanarak, 12 kesitsel görüntü almaktadır. Bu bilgiler bilgisayar tarafından bir araya getirilerek üç boyutlu hacim hesaplanmaktadır. Grover (22) ilk yaptığı çalışmada, normal amniyotik sıvı miktarı olan term gebelerde üç boyutlu ölçüm yapmıştır. Bu çalışmanın sonucunda üç boyutlu değerlerin, AFI ve iki boyutlu ölçümler ile uyumlu olduğu gösterilmiştir ve AFI'de 1 cm'in, üç boyutlu ölçüm ile 30 cm^3'e karşılık geldiği hesaplanmıştır. Mann ve Grover (23) son yaptıkları çalışmada ise 2. ve 3. trimestirdeki normal amniyotik sıvı hacmine sahip gebeleri değerlendirmişlerdir. Gebelik yaşına göre üç boyutlu değerler, gebelik boyunca amniyotik sıvı miktarındaki bilinen değişimlere paralellik göstermiştir.

Normal amniyotik sıvısı olan gebelerde üç boyutlu ultrasonografi kullanılarak yapılan çalışmalar mevcuttur, fakat patolojik amniyotik sıvısı olan gebelerde henüz bir çalışma yapılmamıştır. Klinik kullanımından önce polihidramniyozu ve oligohidramniyozu olan gebelerde BVI ile üç boyutlu ölçümler yapılmalı, üç boyutlu değerler AFI ile ilişkilendirilmeli ve fetal sonuçlar üzerine etkileri yeni çalışmalarla ortaya koyulmalıdır.

Ultrasonla Saptanan Amniyon Sıvı Miktarının Gerçek Amniyon Sıvı Miktarı ile İlişkisi:

Strong ve arkadaşları (24) yaptıkları bir çalışmada 250 ml'lik saline solusyonunu intrauterine infüzyonla vermişler ve AFI'de 4 cm'lik bir yükselme elde etmişlerdir. Chauhan (3) yaptığı çalışmada membran rüptürü olan gebelere 250 ml saline infüzyonu yapmış ve AFI de 5.8±2.6 cm'lik bir yükselme saptamıştır. Bu infüzyon çalışmaları bize terme yakın AFI'i 14 cm olan gebede 700 ml amnion sıvısı olduğunu gösterir. Bu da Brace ve Wolf tarafından saptanan 717 ml'ye yakın bir değerdir. Magann ve arkadaşları (25) yaptıkları çalışmada birden fazla sonografik ölçüm metodunun kullanılmasının amniyotik sıvı miktarını doğru olarak değerlendirmede etkinliği arttırmadığını tespit etmişlerdir.

Özet olarak bu çalışmalar bize AFI'inin gerçek amniyotik sıvı miktarını tahmin etmede yeterli olduğu ve amniyotik sıvı patolojilerini tespit etmede MVP'den daha güvenilir olduğunu göstermektedir.

Amniyotik Sıvı Miktarına Ne Zaman ve Hangi Sıklıkta Bakılmalıdır:

1)16. Haftadan Sonra Yapılan Her Ultrasonografide:

16. haftadan sonra her ultrasonografide amniyotik sıvı miktarı değerlendirilmelidir. Bu bize hem var olan bir patolojinin erken tespitinde yardımcıdır; hem de daha önce yapılan ultrasonografilerle karşılaştırıldığında ne zamandan beri bu patolojinin var olduğu konusunda bize bilgi verir.

2)Preterm Prematür Membran Rüptürlü (PROM) Hastaların Takibi İçin:

Konservatif olarak tedavi edilen membran rüptürlü hastaların amniyon sıvı hacimlerinin takip edilmesi prognoz açısından önemli bilgiler verir.

Yapılan çalışmalarda yeterli amniyotik sıvıya sahip hastalarda, oligohidramniyozlu hastalara göre PROM ile doğum arasında geçen sürenin (latent dönemi) daha uzun olduğu görülmüş.

3)Antepartum Değerlendirme Esnasında:

Rutherford ve arkadaşları (26) NST'si reaktif olmasına rağmen AFI'i 5 cm'in altında olan hastalarda anormal perinatal sonuç (örnek: fetal distres, C/S, mekonyumla boyanmış amniyon mayi, düşük apgar skorları) oranlarının daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir.

Hoskins ve arkadaşları (27) düşük AFI değerlerinin ve NST reaktif olsa bile variabl deselerasyonların varlığının intrapartum asidozun habercisi oluduğunu belirtmişlerdir.

Clark ve arkadaşları (28) da AFI'in 5 cm'in üzerinde olduğu ve NST'nin de reaktif olduğu vakalarda fetal ölüm riskinin önemli oranda düştüğünü tespit etmişlerdir.

Fetal biyofizik profili içinde amniyotik sıvı hacmi ölçümünün relatif değeri Youssef ve arkadaşları (29) tarafından ortaya koyulmuştur. AFI'inin mortaliteyi, düşük 5. dakika apgar skorunu, doğum esnasında fetal distresi, mekonyumla boyanmış amniyotik sıvıyı ve intrauterine gelişme geriliğini tahmin etmede fetal biyofizik profili skoruna göre daha sensitif olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca bu araştırmacılar fetal biyofizik profili skorunu hesaplarken MVP yerine AFI'nin kullanılmasının fetal biyofizik profilinin sensitivitesini %64,7'den %76,4'e, pozitif prediktif değerini de %45,8'den %68,4'e çıkardığını tespit etmişlerdir.

Antepartum değerlendirme esnasında AFI'ne hangi sıklıkta (haftada 1 veya haftada 2 defa) bakılacağı hala tartışmalıdır. Marks ve arkadaşları (30) 40. haftadan sonra AFI'inde haftada %25'lik bir düşüş tespit etmişler ve AFI'nin haftada bir bakılmasının yeterli olduğunu belirtmişlerdir.

Lagrew ve arkadaşları (31) AFI'ini haftada iki defa ölçmüşler ve sınırda AFI değeri olanlarda (5-8 cm) 4 gün içinde %5 oligohidramniyoz gelişme riski olduğunu ve normal AFI değeri olanlarda (>8 cm) bu riskin %0.54 olduğunu tespit etmişlerdir. Oligohidramniyozu olan hastalarda da (AFI<5 cm) 4 gün sonra oligohidramniyozun hala devam etme ihtimalinin %59 olduğunu tespit etmişlerdir.

Divon ve arkadaşları (32) yaptıkları bir çalışmada AFI'i haftada iki kez ölçmüşler ve AFI 5 cm'in üzerinde olanlarda AFI belirgin derecede azalsa bile (örnek: % 50 azalma) kötü fetal sonuç oranlarını arttırmadığını tespit etmişlerdir.

Bu çalışmalara göre AFI'i 8 cm'in üzerinde ise haftada 1 kere, AFI 5 ile 8 cm arasında ise haftada 2 kere AFI ölçümü yapılması önerilmektedir. AFI'i, 5 cm'in altında olan hastalarda fetal distres, ve mekonyumla boyalı amniyotik sıvı görülme sıklığı yüksek olduğundan AFI 5-7 cm'e düşenlerin doğumunun indüklenmesi düşünülmelidir.

Özet olarak amniyotik sıvı miktarının ölçülmesinin fetusun değerlendirilmesinde önemli yeri vardır. Şu anda mevcut olan ultrasonla ölçüm tekniklerinin hiçbirisi bize amniyotik sıvı miktarını tam olarak vermemektedir; fakat AFI'inin dikkatli ölçülmesi yüksek riskli gebelerde tedavi planının çizilmesi açısından önemli ve tamamlayıcı bilgiler verir.

KAYNAKLAR:

1- F. Gary Cunningham, Norman F. Gant, Kenneth J. Leveno, Larry C. Gilstrap, John C. Hault, Katharine D. Wenstrom. Fetal Growth and Developement. Williams Obstetrics. McGraw-Hill Yayınevi, Yirmibirinci baskı,United States of America 2001; 142-3.

2- Brace RA, Wolf EJ: Normal amniotic fluid volume changes throughout pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1989; 161: 382-8.

3- Chauhan SP: Amniotic fluid index before and after amnioinfusion of a fixed volume of normal saline. J Reprod Med 1991; 36: 801-2.

4- Grubb DK, Paul RH Amniotic fluid index and prolonged antepartum fetal heart rate decelerations. Obstet Gynecol 1992; 79: 558-560.

5- Crowley P. O'Herlihy C.Boylan P The value of ultrasound measurement of amniotic fluid volume in the management of prolonged pregnancies. Br J Obstet Gynecol 1984; 91: 444-8.

6- Moore TR, Lango J, Leopold C, et al: The reliability and predictive value of an amniotic fluid scoring system in severe second trimester oligohydramnios. Obstet Gynecol 1989; 73: 739-4.

7- Hoddick WK, Callen PW, Filly RA et al Ultrasonographic determination of qualitative amniotic fluid volume in intrauterine growth retardation, reassessment of the 1 cm rule. Am J Obstet Gynecol 1984; 149: 758-61.

8- Bottoms SF, Wolch RA, Zador IF, et al Limitations of using maximum vertical pocket and other sonographic evaluations of amniotic fluid volume to predict fetal growth: technical or physiologic ? Am J Obstet Gynecol 1986; 155: 154-8.

9- Goldstein RB, Filly RA: Sonographic estimation of amniotic fluid volume. Subjective assesment versus pocket measurements. J Ultrasound Med 1988; 7: 363-9.

10-Phelan JP, Ahnmo Smith LV et al Amniotic fluid index measurements during pregnancy. J Reprod Med. 1987; 37: 601-4.

11-Moore TR, Cayle JE: The amniotic fluid index in normal human pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1990; 162: 1168-73.

12-Bruner JP, Reed GW, Sarno AP JR, et al Intraobserver and interobserver variability of the amniotic fluid index. Am J Obstet Gynecol 1993; 168: 1309-13.

13-Moore TR: Superiority of four quadrant sum over the single deepest pocket technique in ultrasonographic identification of abnormal amniotic fluid volumes. Am. J Obstet Gynecol 1990; 163: 762-7.

14- Croom CS, Banias BB, Ramos Santos E, et al Do Semiquantitative amniotic fluid indexes reflect actual volume? Am J Obstet Gynecol 1992; 167: 995-9.

15- Hoskins IA, Mc Govern PG, Ordorica SA et al Amniotic fluid index, correlation with amniotic fluid volume. Am J Perinatal 1992; 9: 315-8.

16-Jong CJ, Lec JF, Wong KG, et al Decreased amniotic fluid index in term pregnancy. Clinical significance. J Reprod Med 1992; 37: 789-92.

17-Williams K, Wittmann BK, Dansereau J Correlation of subjektive assessment of amniotic fluid with amniotic fluid index. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1992; 46: 1-5.

18- Magann EF, MD, Withwarth NS, PhD, et al: Accurarcy of ultrasonography in Evaluating Amniotic Fluid Volume at Less than 24 Weeks Gestation. J Ultrasound Med 1995; 14: 895-7.

19- Chauhan SP, Magann EF et al Ultrasonographic assesment of amniotic fluid does not reflect actual aminiotic fluid volume. Am J Obstet Gynecol 1997; 177: 291-7.

20- Magann EF, MD, Perry KG, MD et al: The accuracy of ultrasound Evaluation of amniotic fluid volume in singleton pregnancies. The effect of operator Experience and ultrosound Interpratative Technique. J Clin Ultrasound 1997; 25(5): 249-53.

21- Magann EF, MD, Chauhan SP,MD, et al Determination of amniotic fluid volume in twin pregnancies: ultrasonographic evaluation versus operator estimation. Am J Obstet Gynecol 2000; 182: 1606-9.

22- Grover J, Mentakis EA, Ross M Three dimensional method for determination of amniotic fluid volume in intrauterine pockets. Obstet Gynecol 1997; 90:1007-10.

23- Mann S, Grover J, Ross M Novel tecnique for assessing amniotic fluid volume: use of a three-dimensional bladder scanner. J Matern Fetal Med. 2000; 9:308-10.

24- Strong TH Jr, Hetzler G, Paul RH Amniotic fluid volume increase after amnioinfusion of a fixed volume. Am J Obstet Gynecol 1990; 162: 746-8.

25- Magann EF, MD, Chauhan SP, et al Do multiple measurements Employing Different Ultrasonic Techniques Improve the accuracy of amniotic fluid volume Assessment? Aust N ZJ Obstet Gynecol 1998; 38 (2): 172-5.

26- Rutherford SE, Phelan JP, Smith CV, et al: The four quadrant assessment of amniotic fluid volume: an adjunct to antepartum fetal heart rate testing. Obstet Gynecol 1987; 70: 353-356.

27- Hoskins IA, Frieden FJ, Young BK Variable decelerations in reactive nonstress tests with decreased amniotic fluid index predict fetal compromise. Am J Obstet Gynecol 1991; 165: 1094-8.

28- Clark SL, Sabey P, Jolley K: Non Stress testing with acoustic stimulation and amniotic fluid volume assessment 5973 tests without unexpected fetal death. Am J. Obstet Gynecol 1989; 160: 694-697.

29- Youssef AA, Abdulla SA; Sayed EH. et al Superiority of amniotic fluid index over amniotic fluid pocket measurement for predicting bad fetal outcome. South Med J 1993; 86: 426-9.

30- Marks AD, Divon MY: Longitudinal Study of the amniotic fluid index in post dates pregnancy. Obstet Gynecol 1992; 79: 229-33.

31- Lagrew DC, Pircon RA, Nageotte M. et al How frequently should the aminiotic fluid index be repeated? Am J Obstet Gynecol 1992; 167: 1129-33.

32- Divon MY, Marks AD, Henderson CE Longituidinal Measurement of amniotic fluid index in postterm pregnancies and its association with fetal outcome. Am J Obstet Gynecol 1995; 172 (1pt1): 142-6.

Kadın Doğum Dergisi
2003;1(4) : 307-310

PREEKLAMPTİK GEBELERDE KARDİYAK TROPONIN I

Cardiac Troponin I in Preeclampsia

Dr. Gönül Erden, Dr. Cemal Atalay, Dr. Turan Turhan, Dr. Gülbin Yıldıran, Dr. Yüksel Koca, Dr. Murat Kalemli, Dr. Ferit Saraçoğlu

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, preeklamptik ve normal gebelerde serum kardiyak troponin I düzeylerinin ölçülmesi ve bunun neticesinde preeklamptik gebelerde minör miyokardiyal hasar bulunup bulunmadığının araştırılması amaçlandı.

Materyal ve Metod: Prospektif olarak planlanmış olan çalışmaya 55 gebe dahil edildi. Çalışma grubu(n=25) preeklampsi tanısı konularak hospitalize edilen gebelerden, kontrol grubu (n=30) ise antenatal poliklinik takibinde olup medikal ve obstetrik komplikasyonu bulunmayan gebelerden oluşturuldu. Her iki gruptaki hastalar yaş, gravida, para ve gestasyonel yaşları açısından değerlendirildi. Serum cTnI düzeyleri Beckman Access Immunoassay cihazı ile orijinal kitler kullanılarak çalışıldı. Preeklamptik ve normal gebelerin serum cTnI değerleri karşılaştırıldı. İstatistiksel incelemede Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Bulgular: Her iki grup, yaş, gravida, parite ve gestasyonel yaş açısından benzerdi.

Preeklamptik gruptaki(n=25) ortanca cTnI değeri 0.20 ng/ml, kontrol grubunun (n=30) ortanca değerine (0.02ng/ml) göre istatistiki açıdan anlamlı olarak yüksek bulundu($p<0.001$).

Sonuç: cTnI preeklampside oluşan minör miyokardiyal hasarı tayin etmede iyi bir parametre olarak kullanılabilir ancak preeklampsi prognozunun takibinde kullanımının klinik düzeyde yapılacak ileri çalışmalarla değerlendirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Preeklampsi, miyokardiyal hasar, kardiyak troponin I

ABSTRACT

Objective: To investigate serum cardiac troponin I levels in normal and preeclamptic pregnancies.

Materials and Methods: This study is performed prospectively. Fiftyfive pregnant women , 25 preeclamptic women as study group and 30 normal pregnant women who had no medial and obstetric complications as control group were included. The ages, gravida, parity and gestational ages of the two groups were investigated. Serum cardiac troponin I levels was measured using Beckmann Access Immunoassay . Serum cardiac troponin I level in the preeclamptic pregnancies compared with the levels measured in normal pregnancies. Mann-Whitney U test was used for statistical analysis.

Results: The median serum cardiac troponin I level in preeclamptic pregnancies 0.20 ng/ml(n=25) was significantly greater than that measured in normal pregnancy 0.02 ng/ml(n=30)($p< 0.001$).

Conclusion: Serum cardiac troponin I can be used as a parameter for some degree of cardiac myofibrillary damage in these disorders.

Key Words: Preeclampsia, myocardial damage, cardiac troponin I

GİRİŞ

Preeklampsi, gebelik dönemindeki hipertansif hastalıkların yarısından fazlasını oluşturur (1). Premature doğum ve maternal ölüme neden olabilen hastalık 24 haftayı aşan tüm gebeliklerin %6-8'inde görülür (2).

Preeklampsi multisistemik bir hastalıktır (3). Etyolojisinde çok çeşitli teoriler ileri sürülmektedir. Ortaya çıkan vazospasm, pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu, anormal hemostaz ve prostosiklin/tromboksan oranının değişmesi hastalığın önemli bir komponenti olan endotel hücre hasarını oluşturur (4).

Gebelikte hipertansif hastalığın, normal gebelikte gerekli maternal kardiyovasküler adaptasyonları ağırlaştırdığını bildiren çalışmalar vardır. Bu yayınlarda , gebelikte hipertansif hastalığın sol ventrikül mekaniğine, intramyokardiyal damarların yapısına ve kardiyak myozit hasarına etkisi olduğu bildirilmiştir (5,6).

Troponin I, çizgili kaslarda aktin ve myozin etkileşimini düzenleyen troponin kompleksini oluşturan yapılardandır. Kardiyak Troponin I, iskelet kası izoformlarından immunolojik olarak farklı olan bir N-terminal amino asit zincirine sahiptir (7).

Miyokardiyal hasar meydana gelince dolaşıma kardiyak troponin I salınımı olur. Kardiyak troponin I, iskemik ve noniskemik durumlarda sensitif ve spesifik miyokardiyal hasar belirteçlerinden biri olarak tanımlanmaktadır (8,9).

Bu çalışmada, preeklamptik gebelerle normal gebeler arasında serum kardiyak troponin I düzeyleri açısından bir farklılık olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışma,Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği ve Acil Biyokimya Laboratuvarında yapıldı.

Hasta grubu Mayıs-Ekim 2002 tarihleri arasında preeklampsi tanısıyla Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine yatırılan 25 gebeden oluşturuldu.. Otuz gebeden oluşan kontrol grubu antental poliklinik takibinde olan gebelerden seçildi.

Kontrol grubu, kronik hastalığı olmayan (hipertansiyon, diabetes mellitus, kalp hastalığı vb.), arteryel kan basıncı normal olan, proteinürisi olmayan, medikal ve obstetrik komplikasyonu bulunmayan gebeler arasından seçildi.

Hastaların tanı ve takibinde klinik ve laboratuvar bulguları, EKG bulguları esas alındı.

Hastaların yaşı, gravida ve pariteleri, gestasyonel yaşları, dahili hastalık ve ilaç kullanım hikayeleri, arteriyel tansiyonları, hemogram, biyokimya ve idrar tetkikleri incelendi. Proteinüri miktarı rastgele idrar örneklerinde Combur 10 test M stripleri kullanılarak Miditron Junior cihazında ölçüldü. Serum glukoz, üre, kreatinin, Na, K, Cl, Ca, ALT, AST, T.Bil, LDH ölçümleri Olympus AU 2700 Biyokimya Otoanalizatöründe orijinal kitleri kullanılarak yapıldı. Preeklampsi tanısı konan hastalarda cTnI düzeyleri Beckman Access Immunoassay cihazı ile orijinal kitleri kullanılarak çalışıldı.

Hasta ve kontrol grubundaki gebelerden, antikoagülansız vakumlu tüplere venöz kan alındı. Örnekler 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı.cTnI düzeyleri taze olarak serumda çalışıldı. Örnekler ayrıldıktan sonraki bir saat içinde ölçümler yapıldı. Örneklerde hemoliz, lipemi ve ikter olmamasına dikkat edildi.

Serum kardiyak troponin I düzeyine, chemiluminescent immunoassay teknolojinin kullanıldığı, nonkompetitif sandviç immunoassay yöntemiyle Beckman Access Immunoassay System analizörde bakıldı. Access Troponin I kit, kullanıldı.

Çalışma sonuçları istatistiksel olarak, SPSS 10.0 for Windows yazılım programı ile değerlendirildi.Hasta ve kontrol grubunun yaş ve gebelik haftası ortalamaları iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi (bağımsız gruplarda t testi) ile, gruplar arasında Troponin I dağılımı yönünden farklılık olup olmadığı Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi.

BULGULAR

Bu çalışmada 25 preeklamptik gebe hasta grubu, 30 sağlıklı gebe kontrol grubu olarak alındı.

Hastaların yaşları, gebelik haftaları, kan basınçları, proteinüri ve kardiyak troponinI düzeyleri ortalamaları Tablo I'de gösterilmiştir.

Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve gebelik haftası yönünden anlamlı bir fark bulunamadı($p>0.05$).

Gruplar arasında cTnI dağılımı yönünden farklılık olup olmadığını görmek için yapılan Mann-Whitney U testinde preeklamptik grubun değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek bulundu ($p<0.001$).

Tablo I: Hasta ve kontrol grubunun istatistiksel değerleri

	HASTA	**KONTROL**
N	25	30
Yaş	27.52±5.65	26.13±2.93
Gebelik haftası	33.84±3.37	32.13±3.96
Sistolik(mmHg)	160(150 -200)	110(100 -130)
Diastolik(mmHg)	100(90 -120)	70(60 -80)
Proteinüri(mg/dl)	150(75 -500)	
Troponin(ng/ml)	0.20(0.02 -4.53)	0.02(0.0 -0.05)

TARTIŞMA

Preeklampsi, kapiller hasar ve vazospazmın aracılık ettiği renal, plasental, serebral hasar ile ortaya çıkan multisistemik bir hastalıktır. Genellikle nulliparlarda gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan hipertansiyon ve buna eşlik eden proteinüri ile karakterizedir(10,11).Premature doğum ve maternal ölüme neden olabilen hastalık 24 haftayı aşan tüm gebeliklerin %6-8'inde görülür(2).Etyolojisinde çok çeşitli teoriler öne sürülmekedir. Ortaya çıkan vazospasm, pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu, anormal hemostaz ve prostosiklin/tromboksan oranının değişmesi hastalığın önemli bir komponenti olan endotel hücre hasarını oluşturur(4).

Troponin I, çizgili kaslarda aktin ve myozin etkileşimini düzenleyen troponin kompleksini oluşturan yapılardandır. Kardiyak Troponin I, iskelet kası izoformlarından immunolojik olarak farklı olan bir N-terminal amino asit zincirine sahiptir(7).

Miyokardiyal hasar meydana gelince dolaşıma kardiyak troponin I salınımı olur. Kardiyak troponin I, iskemik ve noniskemik durumlarda sensitif ve spesifik miyokardiyal hasar belirteçlerinden biri olarak tanımlanmaktadır (8,9).

Miyokardiyal hasarın bulunabildiği, iskemik kalp hastalığı dışındaki hastalıklarda da troponin ölçümünün yararlılığı konusunda gelişmeler sağlanmıştır.Kardiyak travma, konjesif kalp yetmezliği, hipertansiyon, preeklampsi, hipotansiyon, kronik böbrek yetmezliği, miyokardit, sepsis, amiloidoz ve pulmoner emboli bu gruba dahil olan hastalıklardır. Bu tür hasara klinikte sık rastlanması ve kardiyak troponin değerleri ile hastalığın ağırlığı arasında belirgin ilişki bulunmasının troponin testlerinin önemini artırdığı bildirilmiştir (12).

Gebelikte hipertansif hastalığın maternal kardiyovasküler adaptasyonları ağırlaştırdığı, sol ventrikül mekaniğine, intramiyokardiyal damarların yapısına ve kardiyak miyosit hasarına etkisi olduğu bildirilmiştir. Ağır preeklampsili hastalarda pulmoner ödem gelişebilir, sol ventrikül doluş basıncı yükselebilir. Hafif seyreden olgularda dahi ekokardiografik anormallikler gösterilmiştir(6).

Minör miyokardiyal hasarın, enzim aktivitelerinden ziyade protein belirteç olan kardiyak troponinler ile ortaya çıkarılabileceği belirtilmektedir. Minör kardiyak hasarın tespiti , hastanın risk değerlendirmesi açısından önemlidir.Risk durumunun ve tedavi protokolünün belirlenmesi hastalık prognozunun saptanmasında önem taşımaktadır (13).

Barton ve arkadaşları (14), preeklampside miyokardda oluşan histolojik değişiklikler tanımlamışlardır. Endomyokardiyal biyopsi örneklerinde , preeklamptik gebelerin diğer organ sistemlerinde görülen değişikliklere benzer mikrovasküler anormallikler bulunmuş, miyometriyal kas hücrelerindeki mitokondriyal yapıdaki değişiklikler, kalp kası hücrelerinde de görülmüştür. Bu çalışmayla da Barton ve arkadaşlarının patolojik olarak gösterdiği miyokardiyal hasar, biyokimyasal olarak artmış cTnI düzeyleri ile de desteklenmiştir.

cTnI düzeylerini çeşitli gruplarda araştıran çok sayıda yayın bulunmasına rağmen (15,16,17,18) gebelikte cTnI düzeyleri konusunda yayınlanmış çok az çalışma mevcuttur (10). Narin ve arkadaşlarının (19) yaptığı bir çalışmada preeklamptik annelerin bebeklerinde cTnI düzeyleri (n=15, 0.70 ng/ml) kontrol grubuna (n=17, 0.10 ng/ml) göre yüksek bulunmuş, bu yüksekliğin preeklamptik annelerin bebeklerinde görülebilen hafif kardiyak hasarla ilişkili olabileceği ve bu duruma preeklamptik gebelerde plasentada oluşan patofizyolojik sorunların yolaçıyor olabileceği belirtilmiştir.

Fleming ve arkadaşlarının (10), preeklamptik ve gestasyonel hipertansiyonlu gebelerde cTnI düzeylerini araştıran çalışmasında, hipertansif gebelerde (n=26) ortanca serum cTnI düzeyi 0.118ng/ml, kontrol grubundaki gebelerin (n=43) ortanca cTnI düzeyi 0.03 ng/ml olarak bulunmuºtur ($p<0.0001$). Preeklamptik grupta ortanca serum cTnI düzeyi (n=6, o,155 ng/ml), gestasyonel hipertansiyonlu gruba göre (n=20,0,089 ng/ml) yüksek bulunmuştur ($p=0.03$). Fleming ve arkadaşları , gebelikte hipertansiyonla ilişkili olarak artmış cTnI düzeylerinin görülebileceğini ve bunun subklinik miyofibriler hasarı gösterdiğini düşünmüşlerdir.

Bizim çalışmamızda da, Fleming ve arkadaşlarının çalışmasına paralel olarak, preeklamptik gruptaki (n=25) ortanca cTnI değeri 0.20 ng/ml, kontrol grubunun (n=30) ortanca değerine (0.02ng/ml) göre yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Bu istatistiki açıdan anlamlı bir farktır.

Gebelikte hipertansif hastalıklarla ilişkili olarak bir dereceye kadar kardiyak miyofibriler hasardan şüphe edilebilir. Bu hasar nadir bir komplikasyondan çok hastalığın sık rastlanan bir özelliği olabilir. Bu hasarın tespiti ve takibi cTnI ölçümü ile mümkün olabilir. Bu durumu, kardiyak troponin I'nın kardiyak dokuya olan spesifitesi gözönüne alındığında, preeklamptik gebelerde kardiyak hasarın varlığı açıklayabilir. Gebe serumunda tespit edilen cTnI'nın, serumda büyük oranda cTn-TnC kompleksi durumunda bulunması ve 24.000 dalton moleküler ağırlığından dolayı plasentadan geçmiş olması muhtemel görünmemektedir. cTnI'nın plasental üretimini gösteren hiçbir çalışma yoktur (10). Bu çalışma sonucunda preeklamptik gebelerde bulunan anlamlı cTnI yüksekliğinin, Fleming ve arkadaşlarının çalışmasının sonuçları ile desteklendiği gibi, kardiyak miyofibriler hasarı gösterebileceği düşünüldü.

Preeklampside mevcut olan subklinik myozit hasarının ileride sol ventrikül fonksiyonlarını etkileyip etkilemeyeceği, postpartum kardiyomiyopatinin preeklampsili grupta daha yüksek oranda bulunup bulunmayacağı, uzun vadeli, prospektif, ekokardiyografik takipli çalışmalar ile araştırılabilir.

Sonuç olarak, cTnI'nın preeklampside oluşan minör miyokardiyal hasarı tayin etmede iyi bir parametre olabileceği ancak preeklampsi prognozunun takibinde kullanımının klinik düzeyde yapılacak ileri çalışmalarla değerlendirilmesine ihtiyaç duyulduğu kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1- RemuzziG., Ruggenetti P. Prevention and Treatment of Pregnancy-Associated Hypertension: What Have We Learned in the Last !0 years?.Am J Kidney Dis, 18(3):285-305, 1991

2- Cunningham FG., Mac Donald PC., Gant NF. Williams Obstetrics.USA,19 rd, Appleton&Lange : 763-817, 1994

3- Garovic VN. Hypertension in Pregnancy: Diagnosis and Treatment. Mayo Clin. Proc., 75: 1071-1076, 2000

4- Dekker GA., Sibai BM. Etiology and Pathogenesis of Preeclamsia: Current Concepts.Am J Obstet Gynecol, 179:1359-1375, 1998

5- Duvecot JJ., Peeters LL. Maternal Cardiovasculer Hemodynamic adaptation to pregnancy. Obstet Gynecol Survey, 49:1-14, 1994

6- Kuzniar J., Pieal A., Skret A. Left vntriculer function in preeclamptic patients. Am J Obstet Gynecol, 146:400-405, 1983

7- Bodor GS:, Porterfield D., Voss EM. Et al. Cardiac troponin I is not expressed in fetal and healthy or diseased adult human skeletal muscle tissue. Clin Chem, 41:1710-1715, 1995

8- Triquer et al. Highly spesific immunoassay for cardiac troponin I assessed in noninfarct patients with chronic renal failure or severe polytrauma. Clin Chem, 41:1675-1676, 1995

9- Missow E., Calzori C., Davy JM. Et al. Cardac troponin I in patients with haematologic malignancies. Coron Arter Dis, 8:537-541, 1997

10-Fleming S., O'Gorman T., Finn J. Et al. Cardiac troponin I in preecampsia angestational hypertension. BJOG, 107:1417-1420, 2000

11-Brown MA., Buddle ML. Hypertension in pregnancy: maternal and fetal outcomes according to laboratory and clinical features. MJA, 165:360-365, 1996

12-Panteghini M. The measurement of cardiac markers: Where should we focus?. Am J Clin Pathol, 118:354-361, 2002

13-Penttilla I., Penttilla K., Rantanen T. Laboratory Diagnosis of patients with acute chest pain. Clin Chem Lab, 38:187-197, 2000

14-Barton JR., Hiett AK., O'Connor WN. Et al. Endomyocardial ultrastructurel findings in preeclampsia.A Am J Obstet Gynecol, 165:389-391, 1991

15-Cohen LF., Mohabeer AJ., Keffer JH. Et al. Troponin I in hypothyroidsm. Clin Chem, 42:305-320, 1996

16-Fleming SM., O'Byrne L., Finn J. Et al. False-positive cardiac troponin I in a routine clinical population. Am J Cardiol, 89:1212-1215,2002

17-Missov E., Pau B., Calzolari C. Increase circulating levels of cardiac troponin I in anthracycline treated patients. Circulation, 94:731-732, 1996

18-Livinston JC., Mabie BC., Ramanathan J. Crack coccaine, myocardial infarction and troponin I levels at the time of cesarean delivery. Anesth Analg, 91:913-915, 2000

19-Narin N., Çetin N., Kılıç H. Et al. Diagnostic value of troponin T in neonates of mild preeclamptic mothers. Biol Neonate, 75:137-142, 1999