



kadın doğum

THE TURKISH JOURNAL OF OBSTETRICS and
GYNECOLOGY

dergisi

CİLT : I
VOLUME: I

SAYI : 2
NUMBER: 2

YIL: 2002
YEAR: 2002

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
Doç.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

PERİNATOLOJİ VE ENDOKRİNOLOJİ DERNEĞİNİN YAYIN ORGANIDIR

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

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

Baskı : Karaca Matbaası , Ankara Tel: 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 izni olmadan kısmen yada tamamen basılamaz ,
fotokopi veya elektronik olarak çoğaltılamaz, yayımlanamaz, çoğaltılamaz ve satılamaz. Bilimsel amaçlarla kaynak olarak gösterilebilir.

İÇİNDEKİLER

Sezaryen ve Etik	86
Dr. İsmail Dölen, Dr. Mehmet Gökçü	
Tümöral Anjiyogeneziste Onkogenlerin ve Süpresör Genlerin Yeri	90
Dr. Taner Turan, Dr. Nafiye Karakaş Yılmaz, Dr. Fırat Ortaç	
Acil Osbteetrik ve Jinekolojik Kanamaların Kontrolünde Hipogastrik Arter Ligasyonu Uygulamalarımız	97
Dr. Alparslan Baksu, Dr. Nimet Göker	
Dismenore Tedavisi: Rofekoksib ve Naproksen Sodyum	100
Etkinliklerinin Karşılaştırılması	
Dr. Ferit Saraçoğlu, Dr. İzzet Şahin, Dr. Yüksel Kurban, Dr. Bektaş Türkkani	
In-vitro Fertilizasyon Sikluslarında İntramusüler ve Vajinal Progesteron Kullanımının Karşılaştırılması	104
Dr. Birgül Gürbüz, Dr. Serap Yaltı, Dr. Cem Fıçıoğlu, Dr. Handan Sezer	
Polikistik Over Sendromunda Leptin Düzeylerinin Metformin ve Etinil Estradiol-Siproteron Asetat Tedavileri ile İlişkisi	108
Dr. Ferit Saraçoğlu, Dr. İzzet Şahin, Dr. Sabahat Turan, Dr. Nafiye Yılmaz	
Gebelik Nedenli Hipertansiyon Olgularında Glüköz İntoleransı	114
Dr. Hakan Peker, Dr. Selçuk Özden, Dr. Vedat Dayıcioğlu	
Preterm Eylemin Tanısında İdrarda Matris Metalloproteinaz 9 Aktivitesinin Değerlendirilmesi	119
Dr. Ferit Saraçoğlu, Dr. Nafiye Karakaş Yılmaz, Dr. Bektaş Türkkani, Dr.İzzet Şahin, Dr. Tayfun Çok	
Makrozomik Doğumlarda Maternal ve Fetal Morbidite	121
Dr. Eray Çalışkan, Dr. Eylem Ünlübilgin, Dr. İlkay Tepe, Dr. Özlem Karacaay, Dr. Berna Özbey Dilbaz, Dr. Ali Haberal	
Gebelerde 14-38 Haftalarda Fetal Biyometrik Ölçümlerin Değerlendirilmesi	125
Dr. Ferit Saraçoğlu, Dr. Mümtaz Mazıcioğlu, Dr. Cihan Öztöpcü, Dr. İzzet Şahin, Dr. Bektaş Türkkani	
Hyperemesis Gravidarum Olgularının Psikolojik Değerlendirmesi	130
Dr. Ruşen Aytaç, Dr. Mehmet Hamid Boztaş, Dr. Handan Tuğcu, Dr. Hakan Kumbasar	
Potsabortif Kontraseptif Yöntem Seçimine Eğitim Durumunun Etkisi	135
Dr. E. Çalışkan, Dr. B. Ö. Dilbaz, Dr. Ö. Tan, Dr. B. Kataş, Dr. A. Haberal	
CVS ile Kompleks Karyotip Saptanan 47, XYY Sendromu	139
Dr. Zerrin Yılmaz, Dr. Arda Lembed, Dr. Derya Eroğlu	
Retrospektif Olarak 45 Hastanın Sitogenetik Değerlendirilmesi	142
Dr. Mehmet Ali Ergün, Dr. Ece Konaç, Dr. Derya Kan	
Fitoöstrojenler ve Menapoz	145
Dr. Erbil Doğan, Dr. Bülent Gülekli	
Postmenapozal Dönemde Kullanılan Değişik Hormon Replasman Tedavilerinin Kemik Mineral Yoğunluğu Üzerine Etkileri	152
Dr. Ferit Saraçoğlu, Dr. Ertan Mert, Dr. Cihan Öztöpcü, Dr. Cemal Atalay Dr. Murat Kalemli	
Postmenapozal Kadınlarda Farklı Hormon Replasman Tedavilerinin Kardiyak Risk Faktörleri Üzerine Etkileri	157
Dr. Ferit Saraçoğlu, Dr. Dilek Şimşek, Dr. Cihan Öztöpcü, Dr. Bektaş Türkkani	
Postmenopozal Kadınlarda Uterus Volümü, Endometrium ve Uterin Artere Ait Doppler Parametrelerinin Değerlendirilmesi	163
Dr. Ferit Saraçoğlu, Dr. Cihan Öztöpcü, Dr. Yasemin Karadeniz, Dr. İpek Zıraman	

HAKEM HEYETİ LİSTESİ

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

YAZARLARIN DİKKATİNE

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

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

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

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

4- Bütün yazılarda aşağıdaki sıra gözetilmelidir.

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

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

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

Örnek :

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

Kitaplardan alınan bölümler için

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

Çok yazarlı kitaplardan alınan bölüm için;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Özet Örneği

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

Örnek

Özet:

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

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

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

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

Anahtar Kelimeler: Asemptomatik bakteriüri, postpartum endometrit.

Abstract :

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

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

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

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

Key Words : Asymptomatic bacteriuria , Postpartum endometritis.

YAZIŞMA ADRESİ

KADIN DOĞUM DERGİSİ

Mithatpaşa Caddesi No 49/8 , Yenışehir Ankara 06420

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

e-mail: editor @kadindogumdergisi.com

Lütfen yazılarınızla birlikte aşağıdaki formu da doldurup yollayınız.

KADIN DOĞUM DERGİSİ

Tarih :

Kayıt No :

Makale Başlığı :

Sayın Editör

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

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

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

.....
İmza

Yazışma Yazarı :

Adresi :

Tel:

Faks:

e-mail:

“Ulaşamadığın Bilgi Senin Değildir”

Üniversitelerden dilini kovan, dilini bilim dili olarak konuşamayan bir millet düşünebiliyormusunuz? Aranızda Türkçe bilim yapılamaz diyen olduğunu sanmıyorum. Çünkü Türk diliyle eğitim ve öğretime karşı olan bir insanın Atatürkçü’yüm, milliyetçiyim,akıllıyım, Türküm demesi mümkün değildir.

Bilim evrenselidir, İnsanlığın ortak ürünüdür, insanlığın hizmetindedir bunlar tümüyle doğrudur. Ancak unutulmamalıdır ki, ülkemizde, sağlık alanında bilim yükseköğretim kurumlarında ve eğitim hastanelerinde yapılmaktadır. Bu nedenle üretilen bilgilerin gerçek sahipleri Türk hekimleri ve Türk toplumdur. Bu nedenle öncelikle bilgi birikimimizin ülkemizde toplanması sağlanmalı, hatta yurt dışındaki bilgiler de buraya taşınmalıdır. Böylece Türk Bilim Dilinin daha da zenginleşmesi sağlanmalıdır.

Bugünkü yanlış yönlendirmelerle bilim adamlarımız yabancı yayın yapmaya yönlendirilmektedir. Akademik yükselmelerde Türkçe dergilerdeki bir makaleye 5 puan verilirken yabancı dildeki bir makale 25 puan almaktadır.Bu Türk Toplumuna, Türk Diline, Kültürüne ve Bilim Dünyasına büyük haksızlıktır.Tüm masrafları kendi milletimizce karşılanan bilim adamlarımızın çalışmalarını bedelsiz olarak yurt dışına taşımak nasıl bir mantıkla açıklanabilir? Bu bir bedensiz beyin sömürüsüdür. Buna tüm Türk hekimlerinin karşı çıkması gerekmektedir. Gelişmiş ülkeler çok sayıda dergi çıkartarak gelişmekte olan ülkelerin bilim adamlarının bu dergilerde araştırmalarını yayınlamalarını teşvik etmektedirler. Çok dış yayın yapan kişiler “elit”, “nitelikli” yada “gerçek alim” gibi payeler alırken, kendi ülkelerinde yayın yapanlara bu övgü ve ünvanlar verilmemektedir. Yine araştırma sonuçları yeni uygulama ve patentlere dönüşebilecek makale sahiplerine kısa süreli buslar veya iş imkanları sağlanmaktadır. Çalışmaları sırasında niteliklerinden emin olunanlarsa bedensizden bedeli beyin göçüne dönüştürülmekte, o ülkede kalması sağlanmaktadır.

Günümüzde ABD ve diğer gelişmiş ülkelerde bir araştırmancının maliyeti bizdekinden en az 10 kat fazladır. Türkiye de 15.000\$’a mal olan bir araştırmancının maliyeti ABD de 150.000\$’dır. Türk bilim adamlarının 1998 yılında tüm alanlardaki dış yayın sayısının 5.000 civarında olduğu düşünülmektedir. Yani gelişmiş ülkelere yaptığımız katkı $5.000 \times 150.000\$ = 750.000.000\$$ ’dır. Günümüzde ABD’de AR-GE merkezlerinde kullanılan temel ve uygulamalı bilimlerin %22’si bu ülke dergilerinde yayınlanmış ama gelişmekte olan ülkelere üretilmiş araştırmalardır.

Bedensiz beyin göçünü durdurmanın hatta tersine çevirmenin yolu bilim dili olarak kendi ana dilimizi kullanmamız , bilim ve teknolojiyi hem düşünce hem de eylem olarak tüm meslektaşlarımıza yaymak ve genişletmektir. (Yabancı dergileri sürekli çok az kişi takip edebilmektedir), bu amaçla yerli dergilere destek vermek gerekmektedir.

Türkiye’de toplam 647 dergi yayınlanmakta, bunun 186 tanesini sağlık alanındakiler oluşturmaktadır. Her dergide ortalama 27 makalenin yayınlandığı belirtilmektedir. Yani sağlık alanında yıllık $186 \times 27 = 4022$ makale üretilmektedir. Bu makaleleri meslektaşlarımızın kaçının okuduğu yada atıf yaptığı belli değildir. Bu dağınıklık ve ilgisizliğin hızla düzeltilmesi gerekmektedir. Bu alanda TÜBİTAK tarafından başlatılan “Türk Tıp Dizini” çalışmalar iyi bir başlangıç olup, dergimizde bu konuda gerekli başvuruları yapmaya hazırlanmaktadır.

Lütfen hepimiz hakemli olan Türkçe dergilerimize sahip çıkalım, her türlü akademik ödüllendirmelerde ve yükseltilmelerde hakemli Türkçe dergilerde çıkan makalelerin yurt dışı yayımlar gibi değerlendirmeye tabi tutulması için mücadele verelim. Bu hem meslektaşlarımıza hemde ülkemize ve kalkınmamıza yapılacak büyük bir katkıdır. Bu milliyetçiliğin ve Atatürk’çülüğün temelidir.

Saygılarımla,

Doç.Dr.Ferit Saraçoğlu
Editor@kadindogumdergisi.com

GÜNDEMDEKİ KONU**SEZARYEN VE ETİK***Cesarian Sections and Ethics***Dr. İsmail Dölen, Dr. Mehmet Gökçü****Ankara Etik SSK Kadın Hastalıkları ve Eğitim Hastanesi**

Bu yüzyılın başlarında sezaryenla doğum kadın hayatını kurtarmak için yapılan umutsuz bir ameliyattı. Yüzyılın ortalarında, fetüsün hayatını kurtaracak düşük riskli bir operasyon olarak düşünülüyordu. Yüzyıl sona erdiğinde ise hem annenin, hem bebeğin, hem de doktorun hayatını kolaylaştıracak bir işlem haline geldi. Bugün için en sık uygulanan cerrahi işlem olarak karşımıza çıkmaktadır. Yıllara göre sezaryen ile doğumun normal doğum oranlarıyla karşılaştırılmasına baktığımızda oranların yükselmesini net olarak görebiliriz.

(Tablo.1)

Tablo1: Yıllara göre sezaryen oranlarının değişimi (1)

Yıl	TOTAL DOĞUM X1000	SEZARYEN ORANI (%)
1965	3760	4,5
1970	3731	5,5
1975	3144	10,4
1980	3614	16,5
1985	3761	22,7
1988	3910	24,7
1990	4158	23,5
1991	4111	23,5
1999	3914	22,0

Sezaryen ile doğum oranındaki bu yükselme hemen bütün ülkelerde izlenmekle beraber, Oranlar ülkelerin sağlık politikaları ve insanların doğum eylemine bakışındaki farklılıklar ile değişmektedir. (Tablo2)

Tablo2: Uluslararası sezaryen oranları (2)

Ülke	Yıl	CSR(%)
İngiltere	2000	21,3
Galler	2000	24,2
Kuzey İrlanda	2000/01	23,9
İskoçya	1999	19,3
USA	1999	22,0
Danimarka	1999	13,7
Norveç	1999	12,6
İsveç	1999	12,2
Finlandiya	1999	15,1
Fransa	1999	17,5
İtalya	1999	22,5
Brezilya	1998	38,1

Uluslararası sezaryen oranlarındaki bu farklılık ülkelerin uyguladığı sağlık politikaları ve sosyal hizmet verme tercihlerine göre değişmesine rağmen sezaryen oranlarının

göreceli olarak daha düşük olduğu İskandinav ülkelerinde maternal ve fetal morbidite ve mortalite oranları diğer belirtilen ülkelerden daha yüksek değildir.

Sezaryen oranlarının artmasının nedenleri nelerdir?

1965'te Amerika'da %4,5 olan sezaryen oranının otuz yılda yaklaşık beş kat artarak %22-23 seviyelerine çıkmasının nedenlerini tartışmakta yarar vardır. Ülkemizdeki oran tam olarak bilinmemesine rağmen, muhtemelen benzer ve hatta daha yüksek bir artış oranının olması beklenmektedir. Bu artışta hem gelişen cerrahi ve teknolojik yöntemler nedeniyle operasyonun riskinin azalması hemde elektif sezaryen kavramının kadınlar ve doktorlar tarafından yaygın kabul görmesi neden olmaktadır.

Sezaryen daha risksiz bir ameliyat haline gelmiştir. Sezaryen ile ilgili ilk yazılı bilgiler 16. yüzyılda görülmektedir. 18. yüzyıl sonu hatta 19. yüzyıl başına kadar başarılı geçmiş bir sezaryenden sonra, hayatta kalmayı başarabilen bir annaeye rastlanmamaktadır(3). Cerrahi tekniklerde gelişme, tıbbi ilerlemeler, enfeksiyonla mücadelede başarı, kan transfüzyonu, anesteziye gelişmeler ve daha pek çok etken ile sezaryen doğumla vajinal doğum arasındaki mortalite ve morbidite farkı azaltılmıştır. Bu da sezaryeni gerektiğinde rahatlıkla endikasyonu konulabilen bir işlem haline getirmiştir.

Gebelik ve doğuma bakışımız değişmiştir. Gebelik ve doğum fizyolojik bir olay olarak kabul edilirken, maternal ve perinatal mortalite ve morbidite kavramları pek çok olguda vajinal doğum yerine sezaryen ile doğum gerekliliğini ortaya çıkarmış ve bu tüm dünyada kabul görmüştür. Böylece 1960'larda %5 olan sezaryen oranı günümüzde gelişmiş ülkelerde %25'lere çıkmıştır(1). 1960'ların pelvik darlık ve plasenta previa totalis gibi kesin endikasyonlarına ek olarak preeklampsi, erken membran rüptürü, nonreaktif NST, oligohidramnios, ilk gebelikte makat prezantasyonu, anormal doppler, kronik fetal sıkıntı, kıymetli bebek, tedavi gebesi gibi olgular günümüzde genel kabul gören endikasyonlar haline gelmiştir. Forseps ve vakum kullanımının azalması ve bir defa sezaryen kavramının bugün için halen kabul görmesi sezaryen oranlarını arttıran diğer nedenlerdir. Ancak maternal ve perinatal mortalite ve morbiditeyi en aza indiren makul sezaryen oranı tartışmalıdır ama %25'den çok az olduğu da bir gerçektir.

Bu çalışma 27-28 Eylül 2002 tarihinde Ankara'da yayınlanan "Maternal Fetal Tıp / Etik ve Yanal Boyut" kongresinde sunulmuştur.

Malpraktis nedeniyle dava edilme korkusu, buna bağlı hekim tercihleri, doğumu patoloji olarak gören tıp eğitim mantığı ve pratik bakışta artan sezaryen oranlarından sorumlu olan olgulardır. Malpraktis korkusu, doktoru daha çok sezaryene itmektedir. Yıllarca hocalarımız “yaptığım sezaryenden pişman olmadım” görüşünü kliniklerinde ve toplantılarda dile getirmişlerdir. Normal(?) giden bir gebelikte vajinal doğum sonrası ortaya çıkan komplikasyonlarda sadece doktorlar değil hasta ailesi ve tüm toplum “niçin sezaryen yapmadınız?” demektedir. Sonuçta pek çok doktor tıbbi veya sosyal problem çıkabileceğini düşündüğü durumlarda, hastaya eylem şansı vermemekte ve sezaryen yapmaktadır. Benzer şekilde, pek çok doktor takip ettiği hastasını sorun çıkmasın, zamanlama iyi olsun gibi düşüncelerle ve başkasının elinde sorun çıkabileceği endişesi ile daha iyi sahip çıkmak için sezaryene yönlendirmektedir. Bu hastalara genelde makul bir sezaryen endikasyonu konulmaktadır ve istatistikler de elektif sezaryen olarak geçmemektedir.

Anne istemi

Artan sezaryen oranlarını açıklamasında ve yasal bir dayanak bulunmasında son zamanlarda batı ülkelerinde sıklıkla dile getirilen bir olgudur. Yüzyılın başında kadınların doğurgan dönemlerinden sonraki yaşam süreleri birkaç yılken, artık menapoz sonrası kadınlar ortalama 30 yıl yaşamaktadırlar. Eskiden dengeli bir nüfus bir popülasyon sağlamak için kadınlar 5-6 kez doğurması gerekirken, bu rakam şimdi 2.1'e düşmüştür. Kadınların uzayan yaşam süresi seksüel fonksiyonların daha uzun süre korunması ve kaliteli yaşam istegini beraberinde getirmiştir. Sezaryen sonrası daha az oranda görülen pelvik relaksasyon vakaları ve inkontinans oranının daha düşük olması ve kadınların sezaryenin bebekleri için daha sağlıklı olduğu düşüncesi anne istemine temel oluşturan etkenlerdir.

İzin Formu- ACOG etik komitesinin görüşüne göre obstetrisyen bilgi verici ve yönlendirici olmalı, hamile kadınların istemediği prosedürlerden kaçınmalıdır. Anne ve fetusla ilgili durumlarda, hamile kadının otonomisine saygı göstermelidir (4).

Otonomi Prensibi- İngiltere kanunlarında hasta hayat kurtarıcı tedaviyi reddedebilir ve doktorlarda buna uymak zorundadır, ancak kendi isteklerini tedaviyi uygulayan doktorlara dikte etmek hakları da yoktur.

“23 Nolu Kanun” (İtalya)- Hamile kadının hamilelik ve doğum esnasında bütün karar alma aşamalarına katılmasını ve hastanın doğum şeklini tercih etmesini garanti eder. Kanunun yaygın şekilde uygulanmaya başlandığı tarih olan 1995'te elektif sezaryen endikasyonu, toplum endikasyonların 54'ünü oluşturdu (5).

Sezaryen ile doğum son zamanlarda yaygın kabul görmesinin en önemli nedenleri arasında gösterilen anne istemi acaba gerçekten bilinçli bir istem mi? Yoksa bu birazda doktorların yönlendirmesinden mi kaynaklanıyor? Bu konuda Gamble ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bir meta-analizde şu sonuçlara varılmıştır. Gamble ve Health tarafından

Cochrane, Medline, Sociofile ve Psychlit bilgi bankalarına girilerek “cesarean section”, “maternal request”, “decision-making-patient”, “patient-participation”, “patient satisfaction”, “patient-preference” ve “maternal-choice” terimleri girilerek yayınlanmış olan bütün makaleler incelenmiş. İncelenen çalışmalar sonucunda, sezaryen istemi olan kadınların çoğunun mevcut gebeliklerinde sorun olan veya daha önceki gebeliklerinde obstetrik komplikasyonlarla karşılaşanlar olduğu görülmüştür. Hastaların sezaryen istemlerinin en önemli nedeni olarak, bebekleri ve kendileri için daha güvenli olduğuna inanmaları gösterilmiş. Daha önceden geçirilen obstetrik sorunlar ve doğum ile ilgili duyumlardan kaynaklanan ön yargıların da, sezaryen isteminde önemli faktörler olduğu gözlenmiştir. Hastaların %98'i doktorlarının kendilerine elektif olmayan sezaryeni önermeleri halinde bunu kabul edeceklerini söylemiştir. Daha önceden veya mevcut gebeliklerinde obstetrik bir komplikasyon olmaması halinde kadınların %1'nin elektif sezaryen isteminde bulunacakları sonucuna varılmıştır (6).

Dünya'da artmakta olan sezaryenle doğum eğiliminin en çarpıcı örneği Brezilya'da görülmektedir. Yapılan bir araştırmada 1996 yılında sadece devlet sigortalı hastalara bakan üniversite hastanesi UH, hem devlet sigortalı hemde özel sigortalı ve özel hastalara bakan AH hastanesi ve sadece özel sigortalı ve özel hastalara bakan BH hastanesindeki doğumlar incelenmiştir. Özel sigortalı hastalarda C/S oranının yüksek olduğu izlenmiştir. Hastaların eğitim seviyesine göre C/S oranlarına bakıldığında eğitim seviyesi azaldıkça sezaryen oranının azaldığı izlenmiştir. UH üniversite hastanesi hariç C/S oranının doğum ağırlığından etkilenmediği gözlenmiştir (7). Yine sezaryen oranının çok yüksek olduğu Brezilya'da yapılan bir araştırmada, daha önce hem sezaryen hemde vajinal doğum yapmış olan kadınlarla yapılan görüşmenin sonucunda bu kadınların %90.4'ünün vajinal doğumu tercih edecekleri öğrenilmiştir. Sadece sezaryen ile doğum yapmış olan kadınların %75.9'u ise tercih edecekleri yöntem olarak vajinal doğumu söylemişlerdir. Araştırma sonucunda yüksek olan sezaryenle doğum oranının temel olarak anne isteminden ziyade doktor yönlendirmesinden kaynaklandığı gözlemlenmiştir (8).

İdeal bir sezaryen oranı var mı?

Sezaryen oranının yükselmesi ile, maternal ve perinatal mortalite ve morbidite azalabileceği kadar azalmıştır. %15 sezaryen oranı ile amaca ulaşılabilirliği düşünülmektedir (WHO 1985). Sezaryen oranının daha da yükselmesi maternal ve perinatal mortaliteyi bizzat kendisi artırmaktadır. WHO'nun 2002 yılında yayınladığı bir raporda sezaryen ameliyatına bağlı mortalitenin Amerika'da 41/100.000 iken bu oranın gelişmekte olan ülkelerde 160-220/100.000 olduğu belirtilmiştir (9). 37. gebelik haftasından sonraki vajinal doğumlarda, yenidoğanın geçici takipnesi veya respiratuar distress sendromunun görülme oranı 5.3/1.000 iken, travay çekilmeden yapılan sezaryenlerde bu oranın 35.5/1000 travay çekildikten sonra yapılan sezaryenlerde ise bu oranın 12.2/1000 olduğu saptanmıştır (10).

Efektif sezaryen resmi hastanelerde diğer hastaların haklarını yemektedir. Efektif sezaryen'e özellikle resmi hastanelerde niçin karşı olduğumuzu kendi hastanemizden örnek vererek açıklamak istiyorum.

SSK Ankara Doğumevinin sezaryen oranı 1993'de %16 iken, 2000 yılında %23'e çıkmıştır. Los Angeles'da yapılan bir araştırmada sezaryen oranları; eğitim vermeyen özel bir hastanede %24.5, devlet hastanesinde %13.2, eğitim veren özel bir hastanede ise %16.5 olarak bulunmuştur(11). Hastanemiz sezaryen oranı ile Los Angeles'deki eğitim vermeyen özel hastaneyi yakalamak üzeredir. Bu duruma nasıl gelinmiştir? Birincisi daha önce değindiğim gibi sezaryen endikasyonlarının çeşitleri artırılmıştır. İkincisi eski sezaryenler bu oranı yükseltmektedir (4996 sezaryennin 1972 tanesi eski sezaryendir), üçüncüsü "tanıdığım hastaya sahip çıkayım" düşüncesidir. Bu elektif sezaryen veya yanlış sezaryen endikasyonu yaratmaktadır. Dördüncüsü eylemde aksilik çıkarsa derdimi kimseye anlatamıyorum, öyleyse en küçük endişe varsa sezaryen yap, kurtul mantığıdır. Bu mantıkla vakum ve forseps uygulaması da dibe vurmuştur (2000 yılında 21991 doğumda 160 forseps ve vakum uygulanmıştır). Sonuçta 1993-1994'de 24 saatte 7-8 sezaryen yapılırken, şimdi 14 sezaryen yapılmaktadır ve 24 saatte 27 sezaryen yapıldığı günler bile olmaktadır. 2000 yılında 137 nullipara ve 33 multipara elektif sezaryen yapılmıştır. 2000 yılı istatistğinde nöbetlerdeki elektif sezaryen sayısı belli değildir. 2001 yılının ilk 11 ayındaki toplam sezaryen sayısı 5157, sezaryen oranı %23.5, toplam elektif sezaryen 82dir. Nöbetlerde yapılan elektif sezaryenlerin yerine başka bir endikasyon yazarak istatistin epey değişik çıkmasına neden olunmaktadırlar. Aslında yanlış endikasyonlarla elektif sezaryen oranını küçültüğümüz bir gerçektir. Etik konusunda da bu yaklaşıma değineceğim. Burada değinmek istediğim konu bu kadar çok sezaryen yapılan bir ortamda normal doğuma sahip çıkacak ekibin kalmamasıdır. Özellikle nöbette, gerçekten sezaryen endikasyonu olan hastalar gözden kaçmaktadır.

Hastanemizin 4-5 yıl öncesine göre kan bankası, anestezi teknisyeni, ameliyat hemşiresi ve cerrahi imkanlar olarak günde 20, belki 30 sezaryeni bile karşılayacak imkana kavuşmuştur. Bunun anlamı : 1) Ne yazık ki daha önce elverişsiz şartlarda çalışıyorduk 2) maliyet ve işgücü ihtiyacı artması: Üçüncü bir sezaryen ameliyathanesi yapılmıştır, çamaşırhane 1 tondan 2 ton çamaşır yıkayacak hale getirilmiştir. Cerrahi alet sayısı ve sterilizasyon imkanları artmıştır. Sarf malzemesi kullanımı artmıştır. Gece 1 ameliyathane hemşiresi ve 1 anestezi teknisyeni yerine ikişer kişi nöbet tutmaktadır. Tüm bunların SSK ve sonuçta da ülkeye maliyeti sadece doktorların daha rahat sezaryen endikasyonu koymaları ve elektif sezaryen yapmaları için midir? Daha çok sayıdaki çalışan personel, ülkemizin başka yerlerinde ihtiyaç olmadığı için mi bu hastanede çalışıp doktorların rahatça sezaryen yapmalarına yardımcı olmaktadırlar?. Elektif sezaryenin sadece diğer hastaların değil hepimizin hakkını yediğini, bu kriz günlerinde daha iyi anlayacağımızı zannediyorum.

Prag 1999, "The First World Congress on: Controversies in Obstetrics, Gynecology&Infertility" kongresinde elektif sezaryen hakkında yapılan tartışmada S.Patersan-Brown konuyu şu başlıklarla dikkatimize sunmuşlardır.

■ Bir hasta için vajinal doğumun daha riskli olduğunu düşündüğümüzde sezaryen ile doğum uygun bir yöntemdir ama buna kim karar verecektir?.

■ Etik olarak annenin elektif sezaryen tercihinin kabul ettiğimizde, annenin bu konuyu çok iyi kavradığını bilmemiz gerekiyor.

■ Bebek ve annenin elektif ile alacağı muhtemel riskleri iyi değerlendirmek gerekir.

■ Sezaryen doğal değildir.

■ Finansal gerçekler: Sezaryenin ülkeye maliyeti yüksektir. Elektif sezaryen sonrası oluşacak yeni gebeliklerin de faturası daha ağır olacaktır.

■ Lojistik: Elektif sezaryen isteği küçük bir istek gibi görünse de büyük bir lojistik desteğe gereksinim vardır.

■ Obstetrisyen bir teknisyen midir? Hastanın isteği doktora uygun gelmezse ve bu isteği etik veya başka nedenlerden dolayı kabul ederse doktor teknisyen düzeyine inecektir düşüncesi yaygındır ve getireceği diğer olumsuzluklar tartışılmaktadır.

■ Kamuya yönelik mesaj: Elektif sezaryeni kabul ettiğimizde halka sezaryen, vajinal doğumdan daha iyi mesajını vermiş oluruz.

Etik yaklaşım

Elektif sezaryen, anne isteğinden ziyade doktor isteği gibi görüldüğü ve dünyada da benzer şekilde kabul edildiği için yukarıdaki açıklamalar yapılmıştır. Aslında elektif sezaryen sadece hasta isteği olarak algılandığında konunun tartışılacağı zemin, etikdir.

Etğin, tıpla ilgili çalışma alanına tıp etiği denir. Günümüzde tıp teknolojisindeki gelişmelerinden sonra ortaya çıkan değer sorunlarını incelemekle beraber hipokrat zamanında da "hekim kimdir?" insan yaşamının değeri nedir? Gibi sorulara cevap aramıştır. Etik kuramlar başlıca; yararcılık (utilitarianism), ödev etiği (kantianism, deontolojik yaklaşım), erdem etiği, haklar etiği (liberal individualism), toplumcu etik, örnek olaylara dayalı etik, akıl yürütme, ilkelcilik ve anlatısal etik dir. Her bir kurama göre değerleri incelemek ve cevaplamak farklı olabilir(12).

Tıp etiği alanındaki çalışmalar ile tıp uygulamalarını düzenleyen yasaların oluşması sağlanır. Ancak tıp etiğinin temel amacı yasaların oluşması değildir. Belli konularda yasalar oluşsa bile o konularda etik tartışmaların devam edeceği açıktır.

Tıp etiği; araştırma etiği, sağlık politikaları etiği ve temel tıp bilimlerindeki etik gibi farklı alanlara ayrılabilir. Klinikte ortaya çıkan etik sorunları ise klinik etik alanı ile incelemek gerekmektedir.

Sonuç olarak, bu hasta tıbbi bakım ve tedaviden ne kadar fayda görecektir? Olası zararlar nasıl önlenecektir? Sorularına doğru karar vermemiz gerekir. FİGO anne istemini bir endikasyon olarak görüp sezaryenin net yararı tespit edilemediği için, kabul edilmiş tıbbi endikasyonların dışındaki nedenlerle sezaryen yapmayı onamamıştır. RCOG'nin yaptığı bir araştırmaya göre doktorlar, kadınların karar verme aşamasında kendi etkilerinden habersizdir. Elektif sezaryen tercih oranı İrlanda'da %7, Amerika'da %46 arasında değişirken ebelerin yaptırdığı doğumlarda %96 vajinal doğum tercih edilmektedir (139). Türkiye'de 1998 yılında Sağlık Bakanlığı ve Hacettepe Üniversitesinin katkılarıyla hazırlanan sağlık raporunda da benzer sonuçlara varılmış ve doktorlar tarafından takip edilen gebelerde sezaryen oranı ebeler tarafından takip edilen gebelere göre çok daha yüksek bulunmuştur.

Sezaryen kararı vermede tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de etik problemler vardır. Etik problemler de tıbbi problemler gibi çözülmeden asla kalamazlar. Etik problemlerin çözülmeden bırakılması demek, hastalığın prognozunu olumsuz etkilemek demektir.

Tablo 3:Türkiyede seçilmiş bazı özelliklere göre sezaryen il doğumların dağılımı (1998)

Doğumda anne yaşı	Yüzde (%)
< 20	7,4
20-34	14,5
35+	17,2
Veri yok	60,9
Doğum öncesi bilgi alma durumu	
DÖB yok	3,8
Yetersiz	9,9
Yeterli	28,2
Veri yok	58,1
DÖB veren kişi	
DÖB yok	3,8
Ebe/Hemşire	6,0
Hekim	19,7
Diğer	11,4
Veri yok	59,1

KAYNAKLAR

1. National Center for Health Statistics. United States 1997.
2. WHO reports 2002.
3. Sewel JE: Cesarean Section-A Brief History ; a brochure to accompany an exhibition. Nat Lib Med April 30-Aug31, 1993 ACOG, Washington DC.
4. Pinkerton JV, Finnerty LL. Resolving the clinical and ethical dilemma involved in fetal maternal conflicts. Am J. Obstet Gynecol 1996; 175: 289-95
5. Andrea L. A new ethical and clinical dilemma in obstetric practise: Cesarean section "on maternal request". Am J. Obstet Gynecol 1997; 177: 245-46.
6. Gamble, H, et. al. Women's request for a cesarean section: A critique of literature. Birth 2000; 27: 256-73
7. Fabri. RH Socioeconomic factors and C/S rates. Int J. Gynecol&Obstet 2002; 202-212..
8. Osis ET al. The opinion of Brazilian women regarding vaginal labor and cesarean section. Int J Gynecol&Obstet 2001; 75: 59-66
9. Global and regional estimates of incidence of a mortality due to unsafe abortion. WHO report 2002.
10. Barbara V, Parilla et al. Latrogenic respiratory distress syndrome following elective repeat cesarean delivery. Obstet Gynecol. 1993; 81(3) 144-146
11. Gregory KD. Cesarean rates at Los Angeles. Am J. Obstet Gynecol 1999; 180: 1177-84
12. Klinik Etik. Prof. Dr. Ayşegül Erdemir Demirhan (ed). Nobel Tıp Yayınevi, İstanbul, 2001
13. The National Sentinel Caesarean Section Audit Report, RCOG Clinical Effectiveness Support Unit, October 2001, www.rcog.org.uk.
14. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması, Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü Yayınları, 1998.

TÜMÖRAL ANJİOGENEZİSTE ONKOGENLERİN ve SÜPRESÖR GENLERİN YERİ

Oncogenes and Suppressor Genes in Tumoral Angiogenesis

Dr.Taner Turan* Dr. Nafiye Karakaş Yılmaz** Dr. Fırat Ortaç***

* Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı, 8 Nolu AÇS/AP Merkezi Aktepe-Keçiören-Ankara

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

*** Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD Öğretim Görevlisi

ÖZET

Tümörün büyüebilmesi, tümöral bölgeye olan kan akımının devamlı olarak sağlanmasıyla ilgilidir. Bu kan akımı, başlıca intratümöral neovaskülarizasyonla sağlanır. Tümöral neovaskülarizasyon, üretimleri onkogenler ve süpresör genler tarafından regüle edilen, negatif ve pozitif etkileyen büyüme faktörleriyle kontrol edilmektedir. Tümörlerde anjiogenik ve malign sürecin aynı genetik değişiklikler (onkogenlerin aktive olması, süpresör genlerin mutasyona uğraması veya kaybolması) tarafından başlatıldığı düşünülmektedir.

Biz bu derlemede anjiogenik ve malign süreçle onkogenler ve süpresör genler arasındaki ilişkiyi belirtmeye çalıştık.

Anahtar Kelimeler: Anjiogenezis, Onkogen, Süpresör gen

SUMMARY

Three-dimensional tumor growth is dependent on the perpetual recruitment of host blood vessels to the tumor site. Particularly, this blood flow is supplied by intratumoral neovascularisation. Tumoral neovascularisation is controlled by a balance between positive and negative acting growth factors, whose production can be regulated by an oncogenes and suppressor genes. Angiogenic and malign processes in tumors, is thought to be triggered by same set of genetic alterations (activated oncogene, inactivated or lost suppressor gene).

In this review, we try to explain in relation between angiogenic and malign processes and genetic alteration in oncogenes and suppressor genes.

Key Words: Angiogenesis, Oncogene, Suppressor gene

Anjiogenezis yeni kapiller damar oluşumu demektir. Adult dönemde anjiogenik aktivite, fizyolojik olarak ovulasyon, endometrium rejenerasyonu ve plasenta gelişimiyle sınırlıdır. Bunun dışında yara iyileşimi ve iltahabi reaksiyon süreçlerinde, fizyopatolojik anjiogenezis olarak da adlandırabileceğimiz yeni mikrovasküler gelişim gözlenebilir.

Organizmada malign olmayan ve çoğunun sebebi bilinmeyen ancak, fizyopatolojik mekanizmasının anjiogenezle ilgili olduğu düşünülen ve bundan dolayı anjiogenik hastalıklar adı altında toplanan diyabetik retinopati, kronik enflamasyon, retrorenal fibroplazi, neovasküler glaukom, romatoid artrit, psöriazis, aterosklerotik süreç gibi çeşitli patolojiler gelişebilir.

Günümüzde anjiogenezisin ilişkilendirildiği en önemli konu malignitedir. 19. yüzyılın sonlarından beri tümör

stromalarının çok zengin bir kapiller ağına sahip oldukları bilinmektedir (1). Fakat, bu kapiller ağın gelişim süreci, şekli ve kökeni hakkındaki bilgilerimiz son üç dekada yapılan yoğun çalışmaların sonucudur. Bugün tümöral neovaskülarizasyonun solid tümörlerde tümörün agresifliğini, metastaz ve rekürrens yapabilme olasılığını belirleyen bağımsız bir prognostik faktör olduğunu bilmekteyiz. Tümörle mikrovasküler yapısı arasındaki pozitif geri-beslemeye (feed-back) dayalı ilişki, tümör eradike edilene kadar ya da çoğunlukla olduğu gibi, hasta ölene kadar devam etmektedir.

Günümüzde anjiogenik süreçten sorumlu tutulan birçok faktör izole edilmiştir (Tablo I). Bunlar içerisinde üzerinde en fazla durulan Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)'dür.

Tablo I. Anjiogenik Faktörler

- Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF, VPF)	-Heparine Binding Endothelial Cell Growth Factor (HB-ECGF)
-Anjiogenin	-Platelet Derived Growth Factor (PDGF)
-Platelet Derived Endothelial Cell Growth Factor (PD-ECGF)	-Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α)
-Transforming Growth Factor (TGF)	-Epidermal Growth Factor (EGF)
-İnterleukin-1,2,6,8	-G-CSF, GM-CSF
-Placental Growth Factor (PGF)	-Hepatosit Growth Factor/Scatter Factor (HGF/SF)
-Pleiotrophin (PTN)	-HIV-1 Transactivating Protein (TAT)
-İnsulin Like Growth Factor-1 (IGF-1)	-Thyroid Transcription Factor-1 (TTF-1)
-Hypoxia Inducible Factor-1 (HIF-1)	-Osteopontin
-Proliferin	-Anjiotensin II
-Substance-P	-Östrojen
-Nikotinamid	-Lipidler (Erucamide, Leukotrain C4 ve D4, PGE1 ve PGE2)
-Düşük Molekül Ağırlıklı AF'ler	-Kemotaktik Faktörler
-Vascular Cell Adhesion Molecule (VCAM)	-Ceruloplasmın

Bunun yanı sıra anjiogenesi inhibe eden ve ilk olarak kıkırdak dokusundan elde edilip Antiinvaziv Faktör (AİF) olarak adlandırılan, birçok doğal anjioinhibin insan

dokularından izole edilmiştir (Tablo II). Bunlar içerisinde Thrombospondin-1 tümöral anjiogeneze üzerinde en fazla durulandır.

Tablo II. Anjioinhibinler

Heparin + Kortizol	Platelet Factor-4 (PF-4)
Thrombospondin-1,2	Brain-Specific Angiogenesis Inhibitor Factor-1
Angiostatin	Endostatin
Maspin	Retinoidler
Doku Metalloproteinaz İnhibitörleri	Prolaktin 16-Kd Fragmanı
Proliferin-Related Protein (PRP)	α -interferon
Tetrahidrookortizol	β -interferon
	b-FGF ve TGF- β (sadece invitro ortamda)

Tablo III. Onkogenlerin AF ve Anjioinhibinler Üzerindeki Etkileri

Onkogen	Anjiogenik Aktivite	Referans
v-abl	TGF- α	Twardzik 1982 (10)
v-erbA	PDGF-B	Iglesias 1995 (11)
v-fps	PGE2	Barker 1989 (12)
v-mos	PGE2	Barker 1989 (12)
c-myb	IGF-1	Travali 1991 (13)
	Thrombospondin-2'in azalması	Bein 1998 (14)
H-ras	G-CSF	Demetri 1990 (15)
	IGF-1	Dawson 1995 (16)
	PGE2	Boylan 1990 (17)
	VEGF	Rak 1995 (18)
	Thrombospondin-1'in azalması	Rak 1995 (18)
v-H-ras	TGF- α TGF- β , IGF-1	Kasid ve Lippman 1987 (19)
K-ras	TGF- α	Marshall 1985 (20)
	VEGF	Rak 1995 (18)
	Thrombospondin-1'in azalması	Rak 1995 (18)
N-ras	TNF- α	Castelli 1994 (21)
	G-CSF	Demetri 1990 (15)
	TGF- α	Marshall 1985 (20)
Ras	PGE2	Barker 1989 (12)
	SF	Stoker 1987 (22)
Ros	PGE2	Barker 1989 (12)
Sis	SF	Stoker 1987 (22)
Src	PGE2	Barker 1989 (12)
	VEGF	Mukhopadhyay 1995 (23)
	TGF- α ,	Delarco ve Todaro 1978 (24)
	TGF- β	Birchenall-Roberts 1990 (25)
v-src	VEGF	Mukhopadhyay 1995 (23)
	Thrombospondin-1'in azalması	Rak 2000 (26)
TAT	AFGF	Opalenik 1995 (27)
v-yes	AFGF	Barker 1989 (12)
N-myc	PGE2	Fotsis 1999 (28)
c-myc	Nöroblastomada anjiogenik maddeler	Pelengaris 1999 (29)
HER-2	Epidermiste anjiogenik maddeler	Viloria-Petit 1997 (30)
EGFR	VEGF	Perrotte 1999 (31)
PyMT	VEGF, bFGF, II-8	Sheibani ve Fraizer 1996 (32)
c-fos	Thrombospondin-1'in azalması	Saez 1995 (33)
TrkB	VEGF	McGregor 1999 (34)
HPV-16	VEGF azalması	Lopez-Ocejo 2000 (35)
v-p3k	VEGF, IFN α	Jiang 2000 (36)
ODC	VEGF	Auvinen 1997 (37)
PTTG1	Novel Angiogenic Factor	Heaney 1999 (38)
E2a-Pbx1	VEGF, bFGF	Fu 1999 (39)
Bcl-2	Mouse Angiogenin 3	Nör 2001 (40)
c-jun	VEGF, IL8, bFGF	Mukhopadhyay 1995 (23)
	VEGF	Vikhanskaya 2001 (41)
p73	Thrombospondin-1'in azalması	Vikhanskaya 2001 (41)
	VEGF, FGF, PDGF	Vikhanskaya 2001 (41)
İnt-2	Thrombospondin-1'in azalması	Costa 1994 (4)
	FGF	

Normal zamanda herhangi bir hücrenin salgıladığı anjiyo inhibitörlerin konsantrasyonu anjiyogenik stimulan-larından daha fazladır, yani normal hücre antianjiyogeniktir (2). Tümör sürecinde bu anjiyogenik modülasyon değişerek, tümör hücresi daha fazla anjiyogenik stimulan buna karşın, daha az anjiyo inhibitör salgılar hale gelir.

Normal hücrenin anjiyogenik aktivite kazanıp tümör hücresine dönmesi bazen yıllar alan bir süreçtir. Bu süreçte, hücre öncelikle fenotipini değiştirir ve anjiyogenik hücreye döner. Daha sonra bu anjiyogenik hücre malign hücre halini alır. Görüldüğü gibi tümör sürecinde anjiyogenik aktivite malign transformasyondan önce başlar ve onunla beraber devam eder (2).

Hücrenin fenotipini değiştirerek anjiyogenik aktivite kazanması ve malign transformasyonun gerçekleşmesi için gerekli olan anahtar uyarım, hücrede bulunan onkogenlerle tümör süpresör genler arasındaki, süpresör genler lehine olan dengenin bozulmasıdır. Burada inaktif olan onkogenler aktive olurken, aktif durumdaki süpresör genler inaktif duruma geçerler (2-4).

Onkogenler

Bugün 100'ün üzerinde onkogen olduğu bilinmektedir. Bunlar hücrede inaktif olarak proto-onkogen şeklinde bulunurlar (5). Proto-onkogenler şu mekanizmalarla aktive olurlar.

1. Nokta Mutasyon, DNA kodundaki tek bir aminoasidin değişmesidir (5,6)
2. Amplifikasyon, proto-onkogenlerin ve onların protein ürünlerinin çok fazla sentezlenip salgılanmasıdır (5,7).
3. Kromozom Translokasyonu proto-onkogenlerin

DNA lokusunda ya da etkileyebilecek kadar yakınında olduğunda onkogenler aktivasyon kazanır (5-8).

4. Onkogenlerin etkilerini göstermek amacıyla kullandıkları çeşitli büyüme faktörlerin (Growth Factor, GF) reseptörlerinde mutasyon meydana gelebilir. Onkogenlerde herhangi bir problemin olmadığı bu durumda anjiyogenik faktörler (AF) mutant reseptörlere ya çok uzun süreli bağlanırlar ya da bağlanıp bir daha ayrılmazlar. Sonuçta, bu reseptörlerin devamlı uyarılması hücrede sınırlandırılmayan büyümeye neden olur (5,7,9).

Onkogenlerin aktivasyonu ile tümör süreci başlar. İlk olarak hücrenin fenotipi değişerek anjiyogenik hücre halini alır. Anjiyogenik hücre anjiyo inhibitörlerden çok AF'leri salgılar. Onkogenlerin etkisiyle hücrelerin antianjiyogenik fenotipinin değişmesini sağlayan mekanizmalar şunlardır.

1. Hücrede AF'in kodlanmasını sağlarlar (Tablo III).
2. Sentezlenen AF'lerin sekresyonunu artırırlar. Onkogenlerin AF üzerindeki etkisinin, faktöre ve dokuya spesifik olduğu düşünülmektedir (2).
3. Başta thrombospondin olmak üzere anjiyo inhibitörlerin sekresyonunu inhibe ederler (9).
4. Aktive edilmiş onkogenler anjiyogenezise katkıda bulunacak şekilde bazı enzimlerin sentezini ve sekresyonunu artırırlar (2), (Tablo IV). Bu enzimler ekstrasellüler matriksi (ECM) ve bazal membranı yıkararak, yeni damar oluşumunu ve tümörün dokuya penetrasyonunu kolaylaştırırlar. Ayrıca ECM'deki hücrelerin yıkılmasıyla, bu hücrelerde depolanmış olan AF'lerin ortama geçmesini sağlarlar. Böylece neovaskülarizasyonu ve tümör gelişimini potansiyalize ederler.

Tablo IV. Onkogenler Tarafından Aktive Edilen Enzimler

Onkogen	Aktive olan enzim	Referans
v-erk	Metalloproteinaz, Diğer Gelatinazlar	Hamaguchi 1995 (42)
v-erbB	Metalloproteinaz, Diğer Gelatinazlar	Hamaguchi 1995 (42)
c-fos	Kollejenaz aktivatörü	Schonthal 1988 (43)
	Katepsin	Hennigan 1994 (44)
v-fps	Metalloproteinaz, Diğer Gelatinazlar	Hamaguchi 1995 (42)
v-mos	Kollejenaz aktivatörü	Schonthal 1988 (43)
H-ras	Ürokinaz	Jankun 1991 (45)
	Katepsin L, Ürokinaz	Zhang ve Schultz 1992 (46)
	Kollejenaz aktivatörü	Schonthal 1988 (43)
	92-kDa Metalloproteinaz	Ballin 1988 (47)
	Novel Proteinaz	Spinucci 1988 (48)
	Tip 4 Kollejenaz	Garbisa 1987 (49)
K-ras	Ürokinaz	Jankun 1991 (45)
N-ras	Ürokinaz	Jankun 1991 (45)
v-ras	Ürokinaz	Bell 1993 (50)
v-ros	Ürokinaz	Bell 1993 (50)
v-src	Ürokinaz	Bell 1993 (50)
	Metalloproteinaz, Diğer Gelatinazlar	Berkenpas ve Quigley 1991 (51)
	Kollejenaz aktivatörü	Schonthal 1988 (44)
v-yes	Ürokinaz	Bell 1993 (51)

5. Onkogenler Mitogen-Activated Protein (MAP) Kinase ve Phosphotidylinositol-3 Kinase (PI-3-K) enzimlerini aktive ederler. Bu enzimlerin aktivasyonu özellikle tümör süpresör genlerin inaktivasyonunda daha belirgindir. Aktive olan bu enzimler AF'lerin ve matriks metalloproteinazların (MMP) salgılanmasını arttırırlar (52).

6. Süpresör genleri inaktive ederler. Bu konuda, Ryan ve ark. 1994 yılındaki çalışmalarında Bcl-2 ve myc onkogenlerinin bazı süpresör genleri inaktivite ettiklerini göstermişlerdir (53).

Onkogenler bazı tümörlerde, o tümörde reseptörü olmayan çeşitli AF'leri salgılatırlar. Muhtemelen bu AF'ler tümörün ilk evrelerindeki gelişimi için önemlidir ya da çoğunlukla kabul edildiği gibi asıl etkisi neovaskülarizasyon üzerinedir. Bu da onkogenlerin primer fonksiyonunun angiogenezi olduğunu gösterir (2).

Onkogenlerin aktivasyonu dokudaki konsantrasyonları artan AF'lerden bazılarının in-vitro ortamda onkogen gibi hareket edip, normal hücre kültürlerinde malign transformasyona neden oldukları gösterilmiştir (2), (Tablo V).

Tablo V. Onkogen Gibi Hareket Eden AF'ler

Anjiogenik Faktör	Referans
EGF	Stern 1987 (54)
FGF-1/aFGF	Forough 1993 (55)
FGF-2/bFGF	Rogelj 1988 (56)
FGF-3	Goldfarb 1991 (57)
FGF-4/K-FGF	Delli-Bovi 1987 (58)
G-CSF	Matsuguchi 1991 (59)
PDGF	Doolittle 1983 (60)
	Rolando 1987 (61)
SF	Rong 1993 (62)
TAT	Vogel 1988 (63)
TGF-a	Shankar 1989 (64)
TGF-b	Vossbeck 1995 (65)

Onkogenlerin anjiogenik etkinliği hücre tipi, epigenetik faktörler (hipoksi, hücre yoğunluğundaki değişiklik) ve genetik lezyon varlığı (süpresör genlerdeki mutasyon) tarafından modifiye edilir (9).

Hipoksida dokuda açığa çıkan Hypoxia Inducible Factor-1 (HIF-1) aktive olmuş onkogenlerle sinerjist etkiyerek, başta VEGF olmak üzere AF'lerin sekresyonunu arttırır. Dolayısıyla hipoksi HIF-1 aracılığıyla angiogenezi stimüle eder (9). Ancak bazı dokularda bu sinerjist etki görülmez (9,66).

Bu durum AF'lerin kontrol mekanizmasının dokudan dokuya farklı olduğunu göstermektedir.

Tümör süpresör genlerin inaktivasyonu HIF-1 düzeyinin azaldığı saptanmıştır (67). Tümör gelişim sürecindeki bu paradoksal durum, daha sonra belirteceğimiz gibi, HIF-1'in diğer fonksiyonlarıyla açıklanabilir.

Bugün için, tüm bunlara rağmen HIF-1'in tümör gelişimi ve özellikle angiogenezi üzerindeki etkisini net olarak ifade edememekteyiz.

Diğer epigenetik faktör olan hücre yoğunluğunun artmasının AF'lerin salgılanmasını arttırdığı gösterilmiştir (68). Bu etkinin onkogenlerin artmasıyla ilgili olduğu düşünülmektedir.

Malign transformasyonda rol oynadığı bilinen onkogenlerden bazıları şunlardır.

Ras Onkogenleri: Tümöral gelişim sürecinde üzerinde en fazla durulan ve özellikle angiogeneziste etkili olan onkogen ailesidir. K-ras, N-ras, H-ras olmak üzere üç tane ras onkogeni mevcuttur. Bu genlerin aktivasyon insidansı tümörden tümöre değişmektedir (69,70).

K-ras geninin hücreler arası sinyal iletiminde ve hücre büyümesinde rolü olduğu bilinmektedir (71,72). Bu proto-onkogen, hücre farklılaşması ve bölünmesinde önemli olan Guanine-Nucleotid Binding Protein'i kodlar (73).

C-erb2: 190 kDa ağırlığındaki transmembran GF reseptörünü kodlar. Bu reseptör yapı ve dizilim bakımından EGF reseptörüne benzer (74,75).

C-erb3: Yapısal bakımdan C-erb2'ye benzer ve onun gibi EGF reseptörüne benzeyen transmembran proteinini kodlar (5).

p73: Tümör süpresör gen olan p53 ailesindendir ve aynı DNA bölgesinden kodlanır. Ancak p73, p53'den farklı olarak süpresör gen değildir. Anjiogenik aktivitesini başta VEGF olmak üzere bazı AF'lerin salgılanmasını indükleyerek yapmaktadır (41), (Tablo III).

Bcl-2: Apoptozisi inhibe eden bu onkogen anjiogenik sürece, p73 gibi özellikle VEGF üzerinden etkimektedir. Ayrıca hipoksi bu etkisini arttırır (40), (Tablo III).

Bunlar dışında hücrelerde myc, myb, v-src, src, ros, sis, c-jun, c-fos, v-mos, v-fps, v-erbA, v-erbB, v-abl, v-yes, v-p3k, int-2, trkB, hst, KS3, gsp, met, abl, mas, ret, PyMT, ODC, HPV-16, E2a-Pbx1, PTTG, HER-2, TAT, EGFR gibi onkogenler mevcuttur.

Onkogenler tümöral gelişim sürecinde sadece angiogenezi üzerine etkimezler. Ayrıca hücrelerde mitozu arttırırlar ve hücreleri apoptozise karşı dirençli hale getirirler (9). Bunu MAPK ve PI-3-K enzimlerini aktive ederek ve bazı anti-apoptotik integrinlerin salgılanmasını arttırarak yaparlar (52).

Onkogenlerin malign transformasyondaki etkileri spesifiktir. Belli onkogenler belli premalign lezyonlardan sorumludur. Bunların malignleşebilmesi için başka onkogenlerin de devreye girmesi ve koordineli bir şekilde çalışması gerekmektedir (76).

Onkogenlerin bir diğer etkisi tümörün vasküler bağımlılığının azaltılmasıdır. Tümör ilerledikçe gelişimini sürdürebilmek için gerekli olan oksijene, besin maddelerine ve GF'lere olan ihtiyacı azalır (77). Bunun sadece onkogenlerin aktivasyonu ile değil aynı zamanda süpresör genlerin inaktivasyonu ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Rak ve ark. 1995'te yaptıkları çalışmada, yüksek oranda H-ras onkogen içeren hücrelerin daha malign davrandığını saptamışlardır. Ayrıca bu çalışmada bu hücre grubunun nispeten daha az H-ras onkogene sahip olan hücrelere göre, kapiller ağdan daha uzak olduğunu, oksijen, glukoz gibi besin maddelerinin yokluğuna ve çeşitli stres koşullarına daha fazla dayandığını göstermişlerdir (18).

Onkogenler dışında tümörün vasküler bağımlılığının azalmasını açıklayan diğer bir teori, tümördeki HIF-1 konsantrasyonunun düşüklüğüdür (9,78). HIF-1 çok muhtemelen anjiogenezi, özellikle VEGF'yi kullanarak indüklemektedir. Paradoks gibi görünen bu durum, HIF-1'in anti-mitotik ve pro-apoptotik fonksiyonel özellikleriyle açıklanmaktadır (78).

Onkogenler ve HIF-1 konsantrasyonunun düşmesinin yanında hücredeki moleküler değişikliklerin de vasküler bağımlılığının azalmasında rol oynadığı düşünülmektedir (79).

Vasküler bağımlılığının azalması tümörün agresivliğini arttırırken, yakın gelecekte önemli bir kemoterapi seçeneği olacağı düşünülen anti-anjiogenik kemoterapi etkinliğini azaltacaktır.

Onkogenlerin anjiogenik süreç, malign transformasyon ve vasküler bağımlılığın azalması üzerindeki etkileri tümöral gelişim sürecinde fonksiyonel açıdan birbirlerinden bağımsız değildir. Her üç etki birbirlerini modifiye ederek, tümörün agresivliğini arttırmaktadır. Sonuçta, ilerledikçe agresiv olan, agresif oldukça daha fazla ilerleyen bir süreç karşımıza çıkar.

Tümör Süpresör Genler

Günümüzde moleküler çalışmaların sonucunda, malignitenin patolojisinde rol oynayan birçok süpresör genin varlığı ortaya konulmuştur. Hücredeki her süpresör gen, anne ve babadan gelen iki allel gen tarafından kodlanmaktadır (5). Bu genlerden biri kaybolursa veya mutasyona uğrasa bile ikinci gen tümör süpresör fonksiyonu devam ettirmektedir (5,80). Buna göre, tümör süpresör fonksiyon açısından bu genler dominant genlerdir. Dolayısıyla süpresör fonksiyonun kaybolması için her iki gende mutasyonun olması veya her iki genin kaybolması gerekmektedir.

Süpresör genler hücre farklılaşmasında, proliferasyonda ve tümör immünesinde önemli rol oynamaktadırlar (81-84). Normal bir insan hücresi ortalama 60-70 defa mitozu uğrar. Daha sonra, hücre bölünmesinin durduğu yaşlanma (senescent) dönemine geçer. Bu olaya hücrenin telomerik uzunluğu denir. Telomeraz enzim inaktivasyonunun bundan sorumlu olduğu bilinmektedir (81-83). Malign hücrelerde bu

enzimin aktif duruma geçtiği gösterilmiştir. Telomeraz enzim inaktivasyonundan özellikle p53 olmak üzere bazı süpresör genlerin sorumlu olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (81). Süpresör genlerin inaktivasyonu ile Telomeraz enzimi aktive olur ve hücrelerdeki bölünme sınırlandırılmayan bir şekilde devam eder.

Tümöral gelişim için sadece onkogenik aktivasyon yetmez. Bunun yanında süpresör genlerde de inaktivasyon olması gerekmektedir. Serano ve ark. mutant ras onkogenini immortalize edilmiş fibroblast hücre kültürüne inoküle ettiklerinde tümöral transformasyonu görmüşlerdir. Ancak, aynı onkogeni immortalize edilmemiş primer fibroblast hücre kültürüne inoküle ettiklerindeyse hücrelerde malign transformasyonun olmadığını ve bu hücrelerde sadece büyümenin durduğunu saptamışlardır (85). Dolayısıyla tümöral süreç onkogen ve süpresör genlerin kümülatif etkileşimiyle ortaya çıkar, diyebiliriz.

Tümör süpresör genlerin antianjiogenik etkinliği hücreye spesifiktir. Bazı süpresör genler kimi hücrelerde antianjiogenik süreçten sorumluyken, diğer hücrelerde bu etkinliği göstermezler (2,86). Süpresör genlerin anjiogeniz üzerindeki inhibitör etkisi şu mekanizmalarla açıklanmaktadır.

1. AF'lerin salgılanmasını inhibe ederler. Buna karşın, anjioinhibinlerin sentez ve sekresyonunu arttırırlar (2). Bazen belli süpresör gen farklı hücrelerde değişik anjioinhibinleri indüklerken (87), bazen de aynı anjioinhibin farklı süpresör genler tarafından sentezlenip salgınabilir (88).

2. Protein Kinaz C enzimini inaktive ederler. Bu enzim başta VEGF olmak üzere birçok AF'ün m-RNA kodlanmasını indükleyerek, AF'lerin sentezini arttırır (89).

3. Onkogenler üzerinde baskılayıcı etkileri mevcuttur.

Tümör süpresör genlerin inaktivasyonu anjioinhibinlerin tamamen ortadan kalkması anlamına gelmez. Ancak dokudaki seviyeleri önemsizmeyecek düzeye iner.

İnaktivasyonlarının maligniteden sorumlu olduğu bilinen bazı tümör süpresör genler şunlardır.

p53: Gen lokalizasyonu 17. kromozomun kısa koludur. 53kDa ağırlığında ve p53 Protein de denilen nükleer proteini kodlar. Bu proteinin hücre proliferasyonu üzerine negatif etkisi vardır (90,91). p53 geni ve p53 proteini hücre siklusu modülasyonu, büyümenin sınırlandırılması, DNA onarımı, hücre farklılaşması ve apoptozis ile ilgili genlerin regülasyonundan sorumludurlar (92,93). Apoptozisi direk olarak inhibe ettiği de bilinmektedir (94). Bu süpresör gen anjiogenezi özellikle Thrombospondin-1'i indükleyerek inhibe eder.

p16: 9. kromozomun kısa kolunda lokalizedir. Burası özellikle melanomayla ilgili bölgedir (95). p16, G1-hücre siklusu inhibitörüne benzer protein kodlar. Böylece p16 hücre bölünmesini, siklusun G1 seviyesinde durdurarak inhibe eder (5).

p15: p16 ve p18 ile aynı ailedendir. Gen lokalizasyonu p16 gibi 9. kromozomun kısa kolundadır. p16'nın inaktive olduğu bir çok tümörde p15 geninde de inaktivasyon gösterilmiştir (96).

DCC (Deleted in Colon Cancer): Kromozom 18q'da lokalizedir. 1447 amino asitten oluşan bu genin hücrenin adezyon sürecini etkilediği düşünülmektedir (5).

DPC4 (Deleted in Pancreatic Cancer, Locus 4): Özellikle pankreatik malignitelerde önemli olup, kromozom 18q üzerinde lokalizedir (97).

DPC1 ve DPC2: Gen lokasyonu kromozom 13q üzerindedir (5).

Rb (Retinoblastoma geni): 13q üzerinde lokalize olup, özellikle retinablastomayla ilgilidir (98,99).

KAYNAKLAR

1. Shubik P, A Review J, Vascularization of Tumors, Cancer Research Clinical Oncology 1982, 103:211-226
2. Bouck N, Stellmach V., Hsu S.C., Cancer Research 1996, 69:135-174
3. Rastinejad F, Polverini P.J., Bouck N., Cell 1989, 56:345-355
4. Costa M, Danesi R., Agen C., Di Paolo A., Basolo F., Del Bianchi S., Del Tacca M., Cancer Research 1994, 54:9-11
5. Sakorafas G.H, Tsiotou A.G., Tsiotos G.G., Cancer Treatment Reviews 2000, 26:29-52
6. Pillai R, European J Surgical Oncology 1992, 18: 417424
7. Gelehrter T.D, Collis F.S., Cancer Genetics. In: Gelehrter T.D., Collins E.S. (Ed). Genetics Baltimore: Williams and Wilkins 1990, S: 229252
8. Miller W.H, Dmitrovsky E, Curr. Opin. Oncology 1991, 3:6569
9. Rak J., Yu J.L, Klement G, Kerbel R.S, J. Of Investigation Dermatology Symposium Proceedings 2000, 5:24-33
10. Twardzik D.R, Todaro G.J, Marquardt H, Reynolds F.H, Stephenson J.R, Science 1982, 216:894-986
11. Iglesias T, Llanos S, Lopez-Barahona M, Seliger B., Rodriguez-Pena A, Bernal J., Munoz A., Oncogene 1995, 10:1103-1110
12. Barker K, Aderem A., Hanafusa H, J. Virology 1989, 63:2929-2935
13. Travali S, Reiss K., Ferber A, Petralia S, Mercer W.E, Calebretta B, Baserga R, Molecular Cellular Biology 1991, 11:731-736
14. Bein K, Ware J.A., Simons B, J. Biology Chemistry 1998, 273:2142-2149
15. Demetri G.D, Ernst T.J, Pratt E.S, Zenzie B.W, Rheinwald J.G, Griffin J.D, J Clinical Investigation 1990, 86: 1261-1269
16. Dawson D.W, Tolsma S.S., Volpert O.V, Polverini P.J, Bouck N., Proc. Am. Assoc. Cancer Research 1995, 36:88
17. Boylan J.F, Jackson J, Steiner M.R, Shih T.Y, Duigou D.J, Roszman T, Fisher P.B., Zimmer S.G., Anticancer Research 1990, 10:717-724
18. Rak J, Mitsushashi Y, Bayko L, Filmus J, Shirasawa S, Sasazuki T, Kerbel R.S., Cancer Research 1995, 55:4575-4580
19. Kasid A, Lippman M.E, J. Steroid Biochemistry 1987, 27:1-3
20. Marshall C.J, Vousden K, Ozanne B, R. Soc. Lond. B. Biology Science 1985, 226:99-106
21. Castelli C., Sensi M., Lupetti R, Mortarini R, Panceri P, Anichini A, Parmiani G., Cancer Research 1994, 54:4785-4790
22. Stoker M., Gherardi E., Perryman N, Gray J, Nature 1987, 327:321-324
23. Mukhopadhyay D., Tsiokas L., Zhou X.M., Foster D., Brugge J.S., Sukhatme V.P., Nature 1995, 375:577-580
24. De Larco J.E., Todaro G.J., Proc. Natl. Acad. Sci. 1978, 75:4001-4005
25. Birchenal-Roberts M.C., Ruscetti F.W, Kasper J, Lee H.D, Friedman R, Geiser A., Sporn M.B., Roberts A.B., Kim S.J., Molecular Cellular Biology 1990, 10:4978-4983
26. Rak J., Mitsushashi Y., Sheehan C, Cancer Research 2000, 60:490-498
27. Opalenik S.R., Shin J.T., Wehby J.N, Mahesh V.K., Thompson J.A, J. Biol. Chem. 1995, 270:17457-17467
28. Fotsis T., Breit S., Lutz V., Rossler J, Hatzl E., Schwab M., Schweigerer L., European J. Biochemistry 1999, 263:757-764
29. Pelengaris S., Littlewood T., Khan M, Elia G., Evan G, Molecular Cell 1999, 3:565-577
30. Vilorio-Petit A.M., Rak J., Hung M.C, Rockwell P, Goldstein N, Kerbel R.S, American J. Pathology 1997, 151:1523-1530
31. Perrotte P, Matsumoto T., Inoue K, Clinical Cancer Research 1999, 5:257-265
32. Sheibani N., Fraizer W.A., Cancer Letts. 1996, 107:45-52
33. Saez E., Rutberg S.E., Mueller E, Oppenheim E, Smoluk J, Yuspa S.H, Spiegelman B.M., Cell 1995, 82:721-732
34. McGregor L.M., McCune B.K, Graff J.R, Proc. Natl. Acad. Sci. 1999, 96:4540-4545
35. Lopez-Ocejo O., Vilorio-Petit A.M, Rak J, Kerbel R.S, Cancer Research 2000, 60:245-249
36. Jiang B.H., Zheng Z.J., Aoki M, Vogt P.K, Proc. Natl. Acad. Sci. 2000, 97:1749-1753
37. Auvinen M., Laine A., Paasinen-Sohns A, Cancer Research 1997, 57:3016-3025
38. Heaney A.P., Horwitz G.A., Wang Z, Singson R, Melmed S, Nat. Med. 1999, 5:1317-1321
39. Fu X., Roberts W.G., Nobile V, Shapiro R, Kramps M.P, Growth Factors 1999, 17:125-137
40. Nör J.E., Christensen J., Liu J, Peters M, Mooney D.J, Stieter R.M, Polverini P.J., Cancer Research 2001, 61:2183-2188
41. Vikhanskaya F., Bani M.R, Patrizia B, Ghilardi C, Ceruti R., Ghisleni G., Marabese M., Giavazzi R., Broggini M., Taraboltti G., Oncogene 2001, 20:7293-7300
42. Hamaguchi M, Yamagata S, Thant A.A, Xiao H, Iwata H, Mazaki T, Hanfudsa H., Oncogene 1995, 10:1037-1043
43. Schontal V, Herrlich P, Rhamdsdorf H.J, Ponta H., Cell 1988, 54:325-334
44. Hennigan R.F, Hawker K.L, Ozanne B.W, Oncogene 1994, 9:3591-3600
45. Jankun J, Maher V.M, McCormick J.J, Cancer Research 1991, 51:1221-1226
46. Zhang J.Y, Schultz R.M, Cancer Research 1992, 52:6682-6689
47. Ballin M, Gomez D.E, Sihna C.C, Thorgeirsson U.P, Biochem. Biophys. Res. Commun. 1988, 154:832-838
48. Spinucci C, Zucker S, Wieman J.M, Lysik R.M, Imhof B., Ramamurthy N., Liotta L.A., Nagase H., J. Natl. Cancer Inst. 1988, 80:1416-1420

49. Garbisa S, Pozzatti R, Muschel R.J, Saffiotti U, Ballin M, Goldfarb R.H., Khoury G., Liotta L.A., Cancer Research 1987, 47:1523-152850. Bell S.M, Connolly D.C., Maihle N.J, Degen J.L, Molecular Cellular Biology 1993, 13:5888-5897
51. Berkenpas M.B, Quigley J.P, Proc. Natl. Acad. Sci. 1991, 88:7768-7772
52. Klatfer R, Arbiser J.L, Journal of Investigation Dermatology Symposium Proceedings 2000, 5:79-82
53. Ryan J.J, Prochownik E, Gottlieb C.A, Apel I.J, Merino R, Nunez G, Clarke M.F., Proc. Natl. Acad. Sci. 1994, 91:5878-5882
54. Stern D.F, Hare D.L, Cecchini M.A, Weinberg R.A, Science 1987, 235:321-324
55. Forough R, Zhan X, MacPhe M, Friedman S, Engleka K.A, Sayers T., Wiltout R.H., Maciag T., J. Biol. Chem. 1993, 268:2960-2968
56. Rogelj S., Weinberg R.A, Fanning P, Klagsbrun M, Nature 1988, 331:173-175
57. Goldfarb M., Deed R., MacAllan D., Walther W., Dickson C., Peters G., Oncogene 1991, 6:65-71
58. Delli-Bovi P., Curatola A.M., Kern F.G., Greco A., Ittmann M., Basilico C., Cell 1987, 50:729-737
59. Matsuguchi T, Okamura S., Kawasaki C., Shimoda K., Omori F., Hayashi S., Kimura N., Nibo Y., European Journal of Hematology 1991, 47:128-133
60. Dolittle R.F, Hunkapiller M.W, Hod L.E., Devare S.G., Robbins K.C., Aaronson S.A., Antoniades H.N., Science 1983, 221:275-277
61. Peres R., Betsholtz C., Westermark B., Heldin C.H., Cancer Research 1987, 47:3425-3429
62. Rong S., Oskarsson M., Faletto D., Tsarfaty I., Resau J.H., Nakamura T., Rosen E., Hopkins R.F.III, Vande-Woude G.F., Cell Growth Differ. 1993, 4:563-569
63. Vogel J., Hinrichs S.H., Reynolds R.K., Luciw P.A., Jay G., Nature 1988, 335:606-611
64. Shankar V, Ciardiello F, Kim N., Derynck R., Liscia D.S., Merlo G., Langton B.C., Sheer D., Callahan R., Bassin R.H., Lippman M.E, Hynes N, Salomon D.S., Mol. Carcinog. 1989, 2:1-11
65. Vossbeck J, Strahm B., Hofler P., Bauer G., International Journal of Cancer 1995, 61:92-97
66. Okada F, Rak J, Croix B, Natl. Acad. Sci. 1998, 95:3609-3614
67. Ravi R, Mookerjee B, Bhujwalla Z.M, Genes Dev. 2000, 14:34-44
68. Koura A.N., Liu W., Kitadai Y., Singh R.K., Radinsky R., Ellis R.M., Nature Medicine 1996, 56:3891-3894
69. Bos J.L., Ras oncogenes in Human Cancer: a Review, Cancer Res 1989, 49:4682-4689.
70. Lemoine N.R., Ras Oncogenes in Human Cancers. In: Sluysen M (Ed). The Molecular Biology of Cancer Genes, Ellis Horwood (Ed), Chichester, England, 1990; pp 821-118.
71. Krontiris T.G., Molecular Medicine: Oncogenes, N. England J Medicine 1995, 333:303-306.
72. Lowy D.R., Willumsen B.M., Annu. Rev. Biochem. 1993, 62:851-891.
73. Bos J.L., Mutat Res 1988, 195:255-271
74. Hall P.A, Hughes C.M, Staddon S.L, Richman P.I, Gullick W.J, Lemoine N.R., J Pathology 1990, 161:195-200
75. Schecter A.L., Stern D.F, Vaidyanathan L., Nature 1984, 312:513-516.
76. Thompson T.C, Southgate J, Kitchener G, Land H., Cell 1989, 56:917-930
77. Bedi A, Pasricha P.J, Akhtar A.J, J. Biol. Chem. 1995, 55:1811-1816
78. Carmeliet P, Dor Y, Herbert J.M, Nature 1998, 394:485-490
79. Grabier T.G, Osmanian C, Jacks T, Housman D.E, Koch C.J, Lowe S.V., Giaccia A.J., Nature 1996, 379:88-91
80. Knudson J.A.G, Cancer Research 1985, 45:1437-1441
81. Compagni A., Christofori G., British Journal of Cancer 2000, 83:1-5
82. Greenberg R.A., Chin L., Femino A., Lee K.H., Gottlieb G.J., Singer R.H., Greider C.W., DePinho R.A., Cell 1999 97:515-525
83. Holt S.E., Shay J.W., Journal of Cellular Physiology 1999, 180:1018
84. Moroco J.R., Solt D.B., Polverini P.J., Laboratory Investigation 1990, 63:298-306
85. Serano M., Lin A.W., McCruirach M.E., Beach D., Lowe S.V., Cell 1999, 5412-5416
86. Bookstein R., Shew J.Y., Chen P.L., Scully P., Lee W.H., Science 1990, 247:712-715
87. Van Meir E.G., Polverini P.J., Chazin V.R., Huang H.J.S., Tribolet N., Caveness W.K., Nature Genetics 1994, 8:171-176
88. Dameron K.M., Volpert O.V., Tainsky M.A., Bouck N., Science 1994, 265:1582-1584
89. Koukourakis M.I., Giatromanolaki A., O'Byrne K.J., Whitehouse R.M., Talbot D.C., Gatter K.C., Harris A.L., International Journal of Cancer 1997, 74:565-570
90. Levine A.J, Momand J., Finley C.A., Nature 1991, 351:453-456
91. Lane D.P, p53, Guardian of the Genome, Nature 1992, 358:15-16
92. Farmer G, Bargonetti J., Zhu H, Friedman P, Prywes R., Prives C., Nature 1992, 358:83-86
93. Vogelstein B., Kinzler K.W., Cell 1992, 70:523-526
94. Chiba Y, Taniguchi T, Matsuyama K, Sasaki M., Kato Y., Tanak H., Murako R., Tanigawa N., Japan Journal of Surgery 1999, 29:1148-1153
95. Kamb A., Gruis N.A., Weaver-Feldhaus J., Science 1994, 264:436-440
96. Naumann M, Savitskaia N., Eilert C., Gastroenterology 1996, 110:1215-1224
97. Schutte M, Hruban R.H, Hedrick L., DPC4 Gene in Various Tumor Types, Cancer Research 1996, 56:2527-2530
98. Hensel C.H, Hsieh C.L, Gazdar A.F., Johnson B.E., Sakaguchi A.Y., Cancer Research 1990, 50:3067-3072
99. Huang H.J.S., Yee J.K., Shew J.Y., Chen P.L. Bookstein R, Friedman T., Lee E.Y.H.P., Lee W.H., Science 1988, 242:1563-1566
100. Smith K.J, Johnson K.A., Bryan T.M., Proc. Natl. Acad. Sci. 1993, 90:2846-2849
101. Tavtigian S.V., Simard J., Rommense J., Nat Genet 1996, 12:333-337
102. DiSaia P.J, Creasman W.T. Genes and Cancer, Clinical Gynecologic Oncology 5. Edition 1997 p:576-594
103. Wen S. Stolarov J. Myeers M.P, Su J.D, Wigler M.H, Tonks N.K, Durden D.L., Proc. Natl. Acad. Sci. 2001, 98:4622-4627
- Zabrenetzky V.S, Harris C.C, Steeg P.S, Roberts D.D, International Journal of Cancer 1994, 59:191-195

ACİL OBSTETRİK VE JİNEKOLOJİK KANAMALARIN KONTROLÜNDE HİPOGASTRİK ARTER LİGASYONU UYGULAMALARIMIZ

Our Applications of Bilateral Hypogastric Artery ligation in the Management of Obstetrical and Gynecological Hemorrhage

Dr. Alparslan Baksu, Dr. Nimet Göker

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

ÖZET

Amaç: Acil obstetrik ve jinekolojik kanamaların kontrolünde, bilateral hipogastrik arter ligasyonunun önemini vurgulamak.

Materyel ve Metod: Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde Ocak 1995 - Ocak 2001 tarihleri arasında acil obstetrik ve jinekolojik operasyonlarda uygulanan hipogastrik arter ligasyonu vakalarını, uygulama tekniklerini ve oranlarını retrospektif olarak inceledik.

Bulgular: Bu dönem içerisinde 7444 normal doğum, 117 müdahaleli doğum, 1667 sezaryen ve 12 sezaryen histerektomi yapılmış, 5 acil obstetrik ve 1 acil jinekolojik operasyonda bilateral hipogastrik arter ligasyonu uygulanmıştır. Bilateral hipogastrik arter ligasyonu ile 3 vakada hemorajinin kontrol altına alınması sağlanmış, diğer 3 vakada ise hem hemoraji kontrol altına alınmış, hem de fertilitate korunmuştur.

Sonuçlar: Bilateral hipogastrik arter ligasyonu acil obstetrik ve jinekolojik kanamaların kontrolünde fertilitenin korunmasını da sağlayarak güvenli ve etkin bir şekilde uygulanabilir.

Anahtar Kelimeler: Hipogastrik Arter Ligasyonu, Obstetrik ve Jinekolojik Kanama,

ABSTRACT

Objective: To emphasize the significance of bilateral hypogastric artery ligation in the management of obstetrical and gynecological hemorrhage.

Material and Methods: Emergency obstetrical and gynecological operations performed at Sisli Etfal Training and Research Hospital 1. Obstetrics and Gynecological Clinic between January 1995 - January 2001 in which bilateral hypogastric arteries were ligated were evaluated retrospectively with respect to the techniques used and the ratios to the other operations.

Results: During the period studied, 7444 normal deliveries, 117 operative deliveries, 1667 cesarean sections and 12 cesarean hysterectomies were performed. Bilateral hypogastric arteries were ligated in 5 obstetrical operations and 1 gynecological operation. Among these, in 3 operations hemorrhage were controlled and in the other 3, both hemorrhage were controlled and fertility were preserved.

Conclusions: Bilateral hypogastric artery ligation is an effective and safe surgical method preserving fertility used to control obstetrical and gynecological hemorrhage.

Key Words: Hypogastric Artery Ligation, Obstetrical and Gynecological Hemorrhage

GİRİŞ

Bilateral hipogastrik arter ligasyonu (BHAL), klasik yöntemlerle kontrol edilemeyen obstetrik ve jinekolojik operatif ve postoperatif kanamaların kontrolü için uzun yıllardır uygulanmaktadır. Operasyonun en önemli avantajlarından birisi genç yaştaki ağır postpartum kanamalarda doğurganlığın korunmasına imkan sağlamasıdır. Operasyonda erişilebilir sütür materyeli kullanılırsa daha sonra arterlerin rekanalize olduğu gösterilmiştir(1).

Bu çalışmadaki amacımız kliniğimizde uyguladığımız hipogastrik arter ligasyonu vakalarını, tekniklerini, oranlarını ve endikasyonlarını incelemek, literatürdeki teknik ve endikasyonlarla karşılaştırmak ve hipogastrik arter ligasyonunun önemini vurgulamaktır.

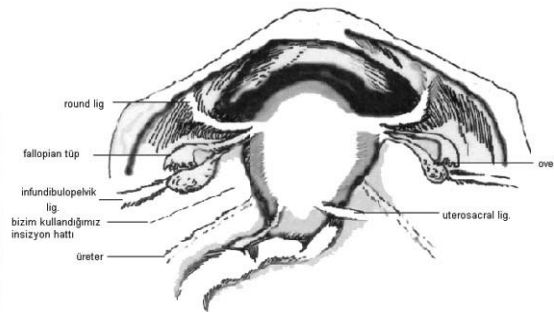
MATERYAL VE METOD

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nin Ocak 1995 - Ocak 2001 tarihleri arasındaki normal doğum sayısı 7444, müdahaleli doğum sayısı 117, sezaryen sayısı 1667, sezaryen histerektomi sayısı ise 12'dir. Aynı dönemde 6 hastanın 5 tanesinde obstetrik

ve 1 tanesinde de jinekolojik endikasyonlarla BHAL yapılmıştır.

Cerrahi Teknikler

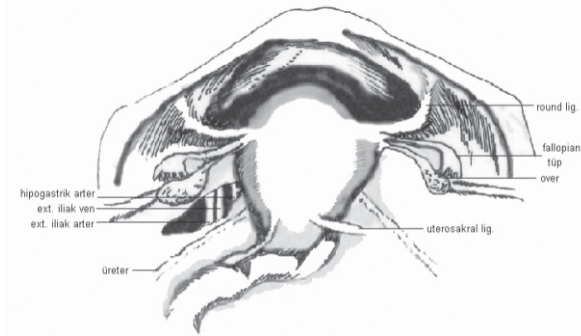
Fertilitesini korumak istediğimiz obstetrik vakalarda, 'broad' ligamanın arka yaprağından retroperitoneal alana girilmesi tercih edildi. Bu amaçla broad ligamanın arka yüzünden, uterusun laterali ve infundibulopelvik ligamanın medialinden, ureteri net bir şekilde görerek 3.5-4 cm.lik transvers bir insizyon yaparak işleme başlandı. Gözeli doku künt disseksiyonla ayrılarak, üreter 'broad' ligamanın arka yüzünde izlendi.



Şekil-1: Obstetrik vakalarda retroperitoneal alana ulaşmak için bizim tercih ettiğimiz yaklaşım.

Diseksiyon derinleştirilerek internal iliak arterin ön ve yan yüzündeki areolar doku künt diseksiyonla açıldı (Şekil 1,2). Hipogastrik arter üzerindeki adventisya makasla keskin diseksiyon şeklinde ayrıldı. Bifurkasyondan itibaren 2.5-3 cm. mesafeden, 1 numara krome katgütü, düz açılı klemp kullanılarak 0.5 cm. Aralıkla iki kez bağlandı. Hastaların postoperatif 3, 6 ve 12 ay sonra kontrol muayeneleri yapıldı.

Clark ve Phelan'ın yayınladıkları ve bizim de uyguladığımız teknikte, 'broad' ligamanın arka yaprağına yapılan insizyon bölgesi hipogastrik artere daha yakın olduğundan, diğer metotlara göre daha az bir mesafe kat ederek, ligasyon işlemi daha kolay bir şekilde uygulanabilir (2).



Şekil-2: Bu yaklaşımla retroperitoneal alanın görünüşü

BULGULAR

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde Ocak 1995 Ocak 2001 tarihleri arasında obstetrik kanama nedeniyle 5 postabortif kanama nedeniyle de 1 hastaya BHAL uygulanmıştır. Normal doğumlar içerisinde müdahaleli doğum oranı % 1.57, sezaryen doğum oranı % 22.39, sezaryen histerektomi oranı % 0.16, BH

Hayati tehlikeye yol açan obstetrik kanamaların iki tanesi plasenta dekolmanı sonrası gelişen atoni, bir tanesi myomektomi sonrası oluşan uterus rüptürü, diğeri fetal makrozomiye bağlı atoni ve insizyon yırtığı nedeniyle hematoma, bir diğeri plasenta previa totaliste insersiyon yerinden kanama ve sonuncusu kriminal abortus girişimine bağlı servikal yırtık ve parametriumda hematoma vakalarıdır.

TARTIŞMA

İnternal iliak arterler pelvik organlara, gluteusa ve uyluğun üst kısımlarına kan akımı sağlar. Her bir arter ortak iliak arterin bifurkasyonundan doğar. Aşağıya, pelvise doğru dönerek arka ana dallara ayrılır. Bu ana dallardan birçok dallar çıkar ve normal bir pelviste bu dallar yoğun bir şekilde anastomoz yapar. Bütün kollateral damarlar küçük lümenlidir ve önceden mevcut olduklarından hipogastrik arter ligasyonundan hemen sonra fonksiyonel hale gelirler. Hemodinamik çalışmalar ligasyondan sonraki temel değişikliğin pıhtı formasyonuna bağlı atım basıncının azalması olduğunu, önceden inanıldığı gibi kan akımının tamamen kesilmediğini göstermiştir. Akım basıncındaki azalma anastomozların küçük çaplarına bağlıdır (1).

Hipogastrik arter ligasyonunun absorbl materyalle yapıldığı hastaların takibinde, bu arterlerin postoperatif dönemde rekanalize olduğu gösterilmiştir. Postoperatif 6. aydan sonra çekilen aortogramlarda internal iliak arterlerin lümenlerinin daralmış, fakat açık olduğu görülmüştür (1).

Kliniğimizde uyguladığımız BHAL olgularının tamamında kanama kontrol altına alınabilmiş, vakaların hiçbirisinde intraoperatif, postoperatif komplikasyon ve uzun dönem takipte yakınma olmamıştır. Literatürde servikal gebelik gibi acil cerrahi girişim gerektiren durumlarda, hastanın reproduktif potansiyelini korumak amacıyla BHAL + histerotomi ile gebelik terminasyonu sonrasında miadında sezaryen ile doğurmuş vakalar bildirilmiştir (3). Bilateral hipogastrik arter bağlanması, yaşam kurtarıcı olduğu kadar fertilitiyi de korumaktadır. Bilateral hipogastrik arter bağlanması sonrası gebelik ve canlı doğumu bildiren yayınlar bu konunun önemini vurgulamaktadırlar (4-6). Son yıllarda obstetrik kanamaların kontrolünde hipogastrik arterlerin anjiyografik selektif embolizasyonu uygulanmaktadır. Ledee ve arkadaşları anjiyoselektif embolizasyonun hemodinamik olarak stabil olan, doğum kanalı travması, uterin atoni ve pıhtılaşma anomalisi bulunan hastalarda uygulanmasının doğru olacağını, hemodinamik olarak stabil olmayan ve sezaryen sonrası gelişen kanamaların kontrolünde BHAL yapılması gerektiğini bildirmişlerdir (7).

Tablo 1: Bilateral hipogastrik arter ligasyonu yapılan 6 hastanın yaş, endikasyon, yapılan operasyon ve takip bilgileri.

Vaka	Yaş	Endikasyon	Yapılan Operasyon	Klinik Seyir
1	31	Couvaliere Uterus + Atoni	BHAL	Düzenli adet görüyor
2	32	Uterus rüptürü	Subtotal histerektomi + BHAL	Komplikasyon yok
3	42	İnsizyonda yırtık + Retroperitoneal hematoma	Subtotal histerektomi + BHAL	Komplikasyon yok
4	28	İnsizyonda yırtık + Retroperitoneal hematoma	Yırtık Reparasyonu + BHAL	Düzenli adet görüyor
5	26	Atoni	BHAL	Düzenli adet görüyor
6	35	Uterus perforasyonu + Parametriumda hematoma	Total Abdominal histerektomi + BHAL	Komplikasyon yok

Bilateral hipogastrik arter bağlanması'nın obstetrik ve jinekolojik kanamaların kontrolunda yaşam kurtarıcı bir öneme sahip olduğu kabul edilmektedir. Nandanwar ve arkadaşları obstetrik ve jinekolojik vakalarda pelvik kanamanın kontrolu için 46 hastada internal iliak arter ligasyonu uygulamışlar ve prosedürün kanama kontrolundaki etkinliğini bildirmişlerdir (8). Yamamoto ve arkadaşları postpartum kanama nedeniyle histerektomi yapılan hastaları incelemişler, aşırı kan kaybı olan 7 hastada bilateral hipogastrik arter ligasyonunun da etkili olmadığını belirtmişlerdir (9). Postpartum kanama nedeniyle

dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) tablosu geliştikten sonra, kanama kontrolu sağlamak için BHAL'nun etkili olması beklenemez. Bu nedenle kanamanın durdurulamadığı vakalarda DIC tablosu gelişmeden, hipogastrik arter ligasyonu uygulanmalı ve prosedürün etkinliği sağlanmalıdır.

Sonuç olarak BHAL, özellikle uterusun korunmasını istediğimiz postpartum kanama olgularında kolaylıkla uygulayabileceğimiz, güvenilir ve başarılı bir cerrahi yaklaşımdır.

KAYNAKLAR

1. Dubay M L , Holshauser C A , Burchell R A, Internal iliac artery ligation for postpartum hemorrhage: recanalization of vessels. Am J Obstet Gynecol 1980;136(5): 689-91.
2. Clark SL, Phelan JP: Surgical control of obstetric hemorrhage. Contemp Obstet Gynecol 1984; 24:70.
3. Wolcot H D, Kaunitz A M, Benrubi G E. Succesful pregnancy after previous conservative treatment of an advanced cervica pregnancy. Obstet Gynecol 1988; 71:1023-25.
4. Papp Z, Sztanyik L, Szabo I, Inovay J. Successful pregnancy after bilateral internal iliac artery ligation monitored by color Dopple imaging. Ultrasound Obstet Gynecol 1996 ;7(3):211-2.
5. Casele HL, Laifer SA. Successful pregnancy after bilateral hypogastric artery ligation. A case report. J Reprod Med 1997 ;42(5):306-8.
6. Wagaarachchi PT, Fernando L. Fertility following ligation of internal iliac arteries for life-threatening obstetric haemorrhage: case report. Hum Reprod 2000 ; 15(6):1311-3.
7. Ledee N, Ville Y, Musset D, Mercier F, Frydman R, Fernandez H. Management in intractable obstetric haemorrhage: an audit study on 61 cases. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2001;94(2): 189-96.
8. Nandanwar YS, Jhalam L, Mayadeo N, Guttal DR. Ligation of internal iliac arteries for control of pelvic haemorrhage. J Postgrad Med 1993,39(4):194-6.
9. Yamamoto H, Sagae S, Nishikawa S, Kudo R. Emergency postpartum hysterectomy in obstetric practice. J Obstet Gyneacol Res 2000 26(5):341-5.

DİSMENORE TEDAVİSİ: ROFEKOKSİB VE NAPROKSEN SODYUM ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Treatment of Dysmenorrhea: Comparison of the Effects of Rofecoxib and Naproxen Sodium

Dr. Ferit Saraçoğlu, Dr. İzzet Şahin, Dr. Yüksel Kurban, Dr. Bektaş Türkkan

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

ÖZET

Amaç: Selektif siklooksijenaz-2 inhibitörü olan rofekoksibin dismenoredeki etkinliğini ve siklooksijenaz-2' nin dismenoredeki rolünü araştırmak

Materyal ve Metod: Plasebo kontrollü, randomize, cross-over, olarak planlanan çalışmada 55 hasta randomize edilerek plasebo, naproksen 550 mg, rofekoksib 25 mg ve rofekoksib 50 mg tedavi protokollerini farklı sıralarla kullanmıştır. Hastalarda ağrı şiddeti, ilaç etkinliği, kullanılan ilaç sayısı ve yan etkileri değerlendirilmiştir.

Bulgular: Rofekoksibin 25 mg ve 50 mg dozları ağrı şiddetini naproksene benzer şekilde azaltmıştır. Hastalar rofekoksibin her 2 dozunu da naproksene oranla daha fazla oranda "çok etkili" olarak değerlendirmiştir. Primer ve sekonder dismenore gruplarında rofekoksib ağrıyı azaltmada etkili bulunmuştur. Rofekoksibin gastrointestinal yan etkileri naproksene göre daha az olmuştur.

Sonuçlar: Rofekoksibin dismenore tedavisinde naproksen sodyum kadar etkili olması ve GIS yan etkilerinin daha az olması, dismenore patofizyolojisinde siklooksijenaz 2'nin rolü olduğunu ve GIS yan etkilerinin daha çok siklooksijenaz-1 inhibisyonu olduğunu göstermektedir. Rofekoksib hem primer hem de sekonder dismenorede etkindir.

Anahtar Kelimeler: Dismenore, rofekoksib, naproksen sodyum, siklooksijenaz,

ABSTRACT

Objective: To evaluate the effectiveness of rofecoxib, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, in the treatment of dysmenorrhea and the role of cyclooxygenase-2.

Materials and Methods: In this randomised, cross-over placebo controlled study, 55 patients were randomised and given placebo, naproxen sodium 550 mg, rofecoxib 25 and 50 mg treatment protocols in varying orders. Pain intensity, drug efficacy, total number of the drugs and adverse effects were evaluated.

Results: Rofecoxib in doses of 25 and 50 mg decreased the pain intensity in a manner similar to naproxen sodium. The greater fraction of the patients evaluated the both doses of rofecoxib as "very effective". Rofecoxib was found to be effective for pain relief both in primary and secondary dysmenorrhea. Gastrointestinal adverse effects were lower than naproxen sodium.

Conclusions: The efficacy of rofecoxib for treating dysmenorrhea similar to naproxen and lower gastrointestinal adverse effects showed that cyclooxygenase-2 involved in pathophysiology of dysmenorrhea and gastrointestinal side effects occurred with cyclooxygenase-1 inhibition. Rofecoxib effectively treated secondary as well as primary dysmenorrhea.

Key words: Dysmenorrhea, rofecoxib, naproksen sodium, cyclooxygenase

GİRİŞ

Dismenore en sık görülen jinekolojik yakınmalardan biridir. Reprodüktif çağıdaki kadınların yarısından fazlası dismenore problemi ile karşı karşıyadır. Primer dismenore pelvik organik anormalliğin bulunmadığı ağrılı adet görme olarak tanımlanır. Sekonder dismenorede ise endometriosis, uterin fibroidler, pelvik adezyonlar gibi altta yatan organik bir sebep bulunur (1). Dismenore olgularında, özellikle primer dismenorede endometriyum ve menstrüel kanda prostaglandin (PG) düzeyleri daha yüksek bulunmuş ve primer dismenorenin oluşumunda PG'lerin rolü olduğu ortaya konmuştur (2-4). Prostaglandin yapımını inhibe eden nonsteroidal anti-inflamatuar (NSAİ) vb ilaçlar, dismenorede ağrı ve krampların giderilmesinde başarıyla kullanılmaktadır (5-8).

İnsanlarda prostaglandin sentezini siklooksijenaz enziminin (COX) 2 formu katalizler; COX-1 ve COX-2 (9-10). Naproksen sodyum gibi NSAİ'lar hem COX-1 hem de COX-2'yi inhibe ederler (11-14). Rofekoksib insanlarda COX-2 izoformunun selektif inhibitörüdür (15,16). Rofekoksib COX-

2'yi doza ilişkin olarak artan oranda inhibe ederken 1000 mg dozlarda bile COX-1 inhibisyonu yapmaz (15).

Daha önce yapılan bir çalışmada rofekoksibin primer dismenorede etkili olduğu gösterilmiştir (17). Bu çalışmada ise hem primer hem de sekonder dismenorede rofekoksibin etkisi naproksen sodyum ile plasebo kontrollü olarak çalışılmıştır.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışma, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'nca onaylanmış ve Helsinki Deklarasyonu standartlarına uygun olarak yapılmıştır. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde çalışan 56 sağlık personeli yazılı onayları alınarak çalışmaya dahil edilmiştir. Menstrüel ağrısını açıklayacak herhangi bir organik jinekolojik problemi olmayan hastalar primer dismenore, dismenoreye yol açan pelvik patolojiler saptanmış olgular ise sekonder dismenore olguları olarak tanımlanmıştır. Çalışmaya dahil edilme kriterleri; 18 yaş üzerinde olması, menstrüasyon sırasında ilaç alımını zorunlu kılan ağrıları olması, gebe

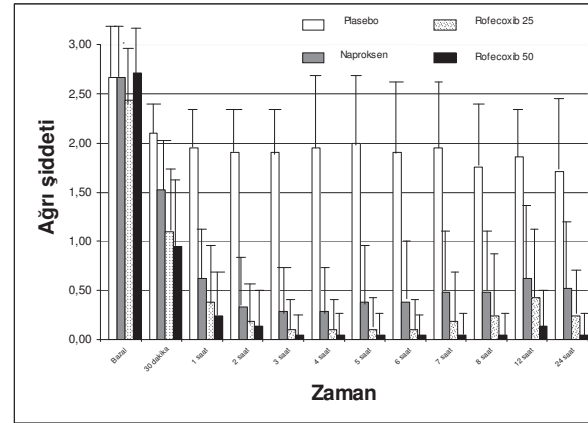
olmaması, sistemik hastalık öyküsü olmaması, NSAİ'lara karşı bilinen allerjisi olmaması, çalışma süresince analjezik etki oluşturabilecek herhangi bir medikasyon (antidepresan, analjezik, trankilizan, hipnotik, sedatif veya kortikosteroid) kullanmaması olarak tanımlanmıştır.

Çalışma; plasebo kontrollü, randomize, cross-over, çalışma olarak planlanmıştır. Olgular, randomize olarak çalışma protokol numaralarına göre 4 tedavi sıralamasından birine (abcd, bcda, cdab veya dabc) dahil edilmiştir. Bu tedavi sıralamalarında; a-plasebo, b-naprosken sodyum 550 mg, c-rofekoksib 25 mg, d-rofekoksib 50 mg olarak belirlemiştir. Hastalar menstrüasyon sırasında orta ya da şiddetli ağrı başladığında ilk dozları almışlardır. Sonraki dozlar ilk dozdan sonra 24 saat aralıklarla alınmıştır. Hasta gereksinim duymadığında o günkü dozu atlamıştır.

Hastalarda ağrı şiddeti 0 dan 3'e kadar 4 kademe de kategorize edilmiştir. Eğer ağrı "yoksa" 0, "hafif ve dayanabilir düzeyde ise" 1, "orta derecede ve ciddi rahatsızlık verecek şekilde ise" 2, "şiddetli ve dayanılmaz ağrılar ise" 3 olarak ölçeklendirilmiştir. Hastalardan her menstrüasyon dönemi sonrasında ilacın etkinliğinin değerlendirilmesi istenmiştir. Değerlendirmede 0 etkisiz, 1 az etkili, 2 orta derecede etkili ve 3 mükemmel etkili olarak ölçeklendirilmiştir. Hastalara her 2 ölçeklendirmeyi ve her gün kullandıkları dozları kaydedebilecekleri formlar verilmiştir. Değerlendirilmelerin ağrı başlangıcında ve 0, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12, 24, 48 ve 72. saatlerde formlara kaydedilmesi istenmiştir. Dört gün boyunca günlük ilaç dozları (0 veya 1 tablet) ve menstrüasyonun bitiminde de etkinliğinin değerlendirilmesi ve kaydedilmesi söylenmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların 42'si primer 14'ü sekonder dismenoreisi olan hastalardı. Hastaların ortalama yaşı $26,91 \pm 5,58$ idi. Olgulardan biri ilk 2 siklusta tedavisini aldıktan sonra 3. siklusta gebe kaldığı için çalışmayı tamamlayamadı. Çalışmada preparatların etkinliğini değerlendirmede bazal ağrı şiddeti ile çeşitli zaman dilimlerinde ağrı şiddeti karşılaştırılmıştır (Şekil 1). Tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile yapılan istatistiksel değerlendirmede preparatların etkileri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,001$). Farkın hangi düzeyde olduğunu araştırmak için *posthoc* Tukey testi yapılmıştır. Buna göre; plasebo ile tedavi protokolleri karşılaştırıldığında tüm zaman dilimlerinde tüm tedavi protokolleri ağrı şiddetini istatistiksel olarak anlamlı derecede azaltmıştır ($p < 0,001$). Naprosken ile rofekoksib 25 mg tedavi protokolleri arasında tüm zaman dilimlerinde anlamlı fark yoktur ($p > 0,05$). Naprosken ile rofekoksib 50 mg tedavi protokolleri karşılaştırıldığında ağrı şiddeti 30. dakikada rofekoksib 50 mg protokolünde anlamlı derecede ($p < 0,001$), 1. saatte sınırda anlamlılık derecesinde ($p = 0,057$) daha azdır, ancak daha sonraki saatlerde iki tedavi protokolü arasında fark kaybolmuştur ($p > 0,05$). Rofekoksib 25 ve 50 mg protokolleri arasında ise tüm zaman dilimlerinde ağrı şiddeti açısından fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).



Şekil 1: Ağrı şiddetinin 12 saatlik periyotta zamana göre değişimi (ortalama ± standart sapma). Tedavi protokolleri plaseboya göre anlamlı ölçüde ağrı şiddetini azaltmıştır ($p < 0,001$). Naprosken ve rofekoksib dozları arasında fark yoktur.

Hastaların tedavi etkinliği değerlendirmeleri incelendiğinde hastaların tamamı plaseboyu etkisiz veya az etkili buldukları gözlenmiştir (Tablo 1). Naprosken sodyumu hastaların 2/3'ü orta derecede etkili, 1/3'ü ise çok etkili olarak değerlendirmişlerdir. Buna karşın, rofekoksib 25 mg protokolünü %85,45 ve 50 mg protokolünü %96,36 oranında çok etkili olarak değerlendirmişlerdir. Gruplar arasında etkinlik açısından anlamlı derecede farklılık vardır ($p < 0,001$). Protokoller daha sonra ikili ki-kare testleri ile karşılaştırılmıştır. Tüm tedavi protokolleri plaseboya göre anlamlı derecede daha etkili olarak değerlendirilmiştir ($p < 0,001$). Hastalar her iki rofekoksib protokolünü (25 ve 50 mg) naprosken sodyuma göre daha etkili bulmuşlardır ($p = 0,001$ ve $p < 0,001$). Olgular, rofekoksib 50 mg protokolünü 25 mg protokolüne karşılık daha fazla oranda (%96,36 ya karşılık %85,45) "mükemmel etkili" bulmalarına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Çalışmada hastaların dismenore için kullandıkları total ilaç sayıları da değerlendirilmiştir. Ortalama total ilaç sayısı plasebo kullanılan sikluslarda $3,24 \pm 0,54$; naprosken sodyum kullanıldığında $2,57 \pm 0,98$; 25 mg rofekoksib kullanıldığında $2,43 \pm 0,98$ ve 50 mg rofekoksib kullanıldığında $2,10 \pm 0,83$ olmuştur. ANOVA ile istatistiksel değerlendirme yapıldığında gruplar arasında anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p < 0,001$). Tukey testi ile bu farkın plasebo ile rofekoksib 25 ve 50 mg tedavi protokolleri arasında olduğu ve plasebo grubunda anlamlı derecede daha fazla sayıda ilaç alındığı anlaşılmıştır ($p = 0,015$ ve $p < 0,001$). Diğer tedavi şekilleri arasında fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Bu çalışmada benzer çalışmalardan farklı olarak sekonder dismenore olgularında da rofekoksib ve naproksen sodyumun etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Primer ve sekonder dismenore olgularında tüm dismenore olgularına benzer bulgular elde edilmiştir (Tablo 2). Tüm tedavi grupları plaseboya göre anlamlı derecede etkili bulunmuştur ($p<0,001$). Rofekoksibin hem 25 hem de 50 mg dozları naproksen sodyuma göre daha etkili olarak değerlendirilmiştir ($p<0,001$). Ancak, rofekoksibin 25 ve 50 mg dozları birbirinden farklı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tedavilerin yan etki profiline bakıldığında tedavi protokollerin hiçbiri ile ciddi bir yan etki gözlenmemiştir (Tablo 3). Naproksen sodyum ile gastrointestinal sistem yan etkilerinin anlamlı ölçüde fazla (%63,64) olduğu gözlenmiştir ($p<0,001$). Rofekoksib 25 ve 50 mg dozlarında yan etki sıklığı plaseboda farklı değildir ($p>0,05$). Rofekoksib kullanılan sikluslarda hastaların bir kısmı (25 ve 50 mg ile %10,9 ve %12,7) kanama miktarında azalma ifade etmişlerdir.

TARTIŞMA

Dismenorede, özellikle primer dismenorede endometriyum ve menstrüel kanda prostaglandin (PG) düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Primer dismenorenin oluşumunda PG'lerin rolü olduğu ortaya konmuştur (2-4).

İnsanlarda prostaglandin sentezini katalizleyen siklooksijenaz enziminin (COX) 2 izoformu vardır; COX-1 ve COX-2 (9-10). Her 2 formun farklı biyolojik rolleri olduğuna inanılmaktadır. COX-1 vücudun her bölgesinde yapısal olarak aktiftir (9). NSAİ'lar her 2 izoformu da inhibe eder. NSAİ'ların iyi bilinen gastrointestinal toksisitesinin COX-1 aktivitesine bağlı olduğu düşünülmektedir (11-13). NSAİ'ların terapötik etkilerinin ise COX-2 inhibisyonu ile olduğu öne sürülmektedir (14).

Rofekoksib selektif COX-2 inhibitörüdür (14-16). Rofekoksibin osteoartrit, postoperatif ağrılar ve postoperatif dental ağrılarda analjezik etkisi gösterilmiştir (15). Primer dismenorede etkisi de incelenmiştir (17). Morrison ve ark. yaptıkları çalışmada naproksen sodyum ve rofekoksibin dismenoredeki etkilerini prospektif randomize plasebo kontrollü olarak araştırmışlardır. Rofekoksib 2 ayrı tedavi protokolü ile hastalara verilmiştir. Hastalara 25 veya 50 mg başlangıç dozunun ardından gerekirse 12 saatte bir 25 mg şeklinde doz şeması uygulanmıştır. Naproksen sodyum da 550 mg başlangıç dozunun ardından 12 saatte bir gerektiği takdirde idame olarak verilmiştir. Tedavi grupları plaseboya göre anlamlı derecede etkili bulunurken birbirileri arasında fark saptanmamıştır (17). Yan etki açısından da tedavi şekilleri arasında anlamlı fark görülmemiştir.

Sunulan çalışmada Morrison'un çalışmasından farklı olarak ilaçlar multipl dozlar halinde değil tek doz halinde verilmiş ve günlük tek dozun tedavideki etkinliği karşılaştırılmıştır. Uygulanan tüm tedavi protokolleri hastaların ağrı şiddetini plaseboya göre anlamlı derecede azaltmıştır. Etki

30 dakikadan başlayarak 12 saat boyunca devam etmiştir. Rofekoksibin 50 mg dozu 30. dakikada naproksen sodyuma göre ağrı şiddetini daha fazla azaltmıştır. Daha sonraki zaman dilimlerinde tedavi şekilleri arasında fark yoktur. Çalışmamızda ilginç sonuçlardan biri de naproksen ile rofekoksibin farklı dozları arasında ağrı şiddetini azaltma açısından fark olmamasına rağmen hastaların menstrüasyon bitiminde yaptığı ölçeklendirmede rofekoksibin hem 25 mg hem de 50 mg dozunu naproksene göre daha fazla oranda "mükemmel etkili" olarak değerlendirmeleridir. Rofekoksibin 25 ve 50 mg dozları arasında ise fark saptanmamıştır (Tablo 1).

Tablo 1: Tedavi etkinliği değerlendirmelerinin çapraz tablosu

Kullanılan ilaç					
	plasebo	naproksen	rofecoxib 25	rofecoxib 50	Total
Etkisiz	26 (%47,27)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	26 (%11,81)
az etkili	29 (%52,73)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	29 (%13,18)
Etki	0 (0)	37 (%67,27)	8 (%14,55)	2 (%3,64)	47 (%21,36)
	0 (0)	18 (%32,73)	47 (%85,45)	53 (%96,36)	118 (%53,64)
	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Total	55 (%100)	55 (%100)	55 (%100)	55 (%100)	220 (%100)

Tablo 2: Primer ve dismenore olgularında tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi

Kullanılan ilaç						
	İlacın Etkisi	Plasebo	Naproksen	rofecoxib 25	rofecoxib 50	Total
Primer	etkisiz	20 (%47,62)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	20 (%11,90)
	az etkili	22 (%52,38)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	22 (%13,10)
	orta derece	0 (0)	30 (%71,42)	8 (%19,05)	2 (%4,76)	40 (%23,81)
	çok etkili	0 (0)	12 (%28,57)	34 (%80,95)	40 (%95,24)	86 (%51,19)
	Total	42 (%100,00)	42 (%100,00)	42 (%100,00)	42 (%100,00)	168 (%100,00)
Sekonder	etkisiz	6 (%46,15)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (%11,54)
	az etkili	7 (%53,85)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7 (%13,46)
	orta derece	0 (0)	7 (%53,85)	0 (0,50)	0 (0,50)	7 (%13,46)
	çok etkili	0 (0)	6 (%46,15)	13 (%100,00)	13 (%100,00)	32 (%61,54)
	Total	13 (%100,00)	13 (%100,00)	13 (%100,00)	13 (%100,00)	52 (%100,00)

Bunu destekleyen bir diğer kanıt da alınan total ilaç sayısıdır. Rofekoksib protokollerinin her ikisinde de plaseboya göre anlamlı sayıda daha az ilaç gerekmiştir. Naproksen sodyum ise total ilaç sayısı açısından plaseboda farklı değildir. Aynı ağrı şiddeti için hastalar daha az sayıda ilaca gereksinim duymuşlardır.

Bizim çalışmamızda farklı olarak primer dismenore olguları yanında sekonder dismenore olguları da çalışma kapsamına alınmış ve hasta sayısı az olmasına rağmen bu grup hastalarda da rofekoksibin plaseboya göre daha etkin olduğu ayrıca naproksenden de daha etkili olduğu gözlenmiştir (Tablo 3). Rofekoksibin her 2 tedavi şeklini de hastaların tümü çok etkili bulmuşlardır.

Tablo 3: Yan etkiler ve görülme sıklıkları.

Yan etki	Kullanılan ilaç			
	Plasebo	Naproksen	rofekoksib 25	rofekoksib 50
yok	49(%89,1)	16 (%29,1)	42 (%76,36)	42 (%76,36)
GIS	6 (%10,9)	35 (%63,64)	5 (%9,1)	4 (%7,3)
kanama miktarında azalma			6 (%10,9)	7 (%12,7)
kanama miktarında artma			1(%1,8)	1(%1,8)
uykuya eğilim			1(%1,8)	1(%1,8)
ellerde uyuşma		2 (%3,6)		
baş dönmesi		3 (%5,5)		

COX-2 inhibitörleri kanama zamanını uzatmaz. Bu preparatların normal ve yüksek dozlarda 7-12 gün verildiği hastalarda trombosit agregasyonu ve kanama zamanı üzerinde etkileri saptanmamıştır (18-19). Bu çalışmanın planlanmasında menstrüel kan miktarının belirlenmesi yer almamıştır. Ancak, hastalara yan etki sorgulaması yapıldığında rofekoksib kullanan

olgularda 25 ve 50 mg dozlarda %10,9 ve %12,7 oranında kanama azalmasını yan etki olarak bildirmişlerdir. Bu da aslında olumlu bir yan etki olarak değerlendirilebilir.

Bu bulgular, dismenorede PG'lerin ve PG inhibisyonun rolü olduğunu desteklemektedir. Selektif bir COX-2 inhibitörü olan rofekoksibin dismenore tedavisinde en az naproksen sodyum kadar etkili olması, buna karşın özellikle GIS yan etkilerinin daha az olması, NSAI ile oluşan GIS yan etkilerinin daha çok COX-1 üzerinden olduğunu göstermektedir. NSAI, COX izoformlarına selektif inhibisyon yapmadığı için menstrüel ağrılarda yararlı olmakta ancak GIS yan etkileri de rofekoksibe oranla daha fazla olmaktadır. Rofekoksib, hem primer hem de sekonder dismenore tedavisinde etkili, ciddi yan etkileri olmayan bir seçenek olarak bu çalışmada ön plana çıkmıştır.

KAYNAKLAR

- 1.Smith RP. Cyclic pelvic pain and dysmenorrhea. Obstet Gynecol Clin North Am 1993; 20: 753-64.
- 2.Nigam S, Benedetto C, Zonca M, Leo-Rossberg I, Lubbert H, Hammerstein J. Increased concentrations of eicosanoids and platelet activating factor in menstrual blood women with primary dysmenorrhea. Eicosanoids 1991; 4: 137-41.
- 3.Bieglmayer C, Hofer G, Kainz C, Reinhaller A, Kopp B, Janisch H. Concentrations of various arachidonic acid metabolites in menstrual fluid are associated with menstrual pain and are influenced by hormonal contraceptives. Gynecol Endocrinol 1995; 9: 307-12.
- 4.Abu JJ, Konje JC. Leukotrienes in gynaecology: the hypothetical value of anti-leukotriene therapy in dysmenorrhoea and endometriosis. Hum Reprod Update. 2000; 6: 200-5.
- 5.Koike H, Egawa H, Ohtsuka T, Yamaguchi M, Ikenoue T, Mori N. Correlation between dysmenorrheic severity and prostaglandin production in women with endometriosis. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 1992; 46: 133-7.
- 6.Deligeoroglou E. Dysmenorrhea. Ann NY Acad Sci. 2000; 900: 237-44.
- 7.Coco AS. Primary dysmenorrhea. Am Fam Physician. 1999; 60: 489-96.
- 8.Dawood MY. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and reproduction. Am J Obstet Gynecol. 1993; 169: 1255-65.
- 9.Kniss DA. Cyclooxygenases in reproductive medicine and biology. J Soc Gynecol Investig. 1999; 6: 285-92.
- 10.Kulkarni SK, Jain NK, Singh A. Cyclooxygenase isoenzymes and newer therapeutic potential for selective COX-2 inhibitors. Methods Find Exp Clin Pharmacol. 2000; 22: 291-8.
- 11.Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A meta-analysis. Ann Intern Med 1991 Nov 15 115:10 787-96
- 12.Vane JR, Botting RM. Mechanism of action of anti-inflammatory drugs. Int J Tiss React 1998; 20: 3-15.
- 13.Peura DA. Gastrointestinal safety and tolerability of nonselective nonsteroidal anti-inflammatory agents and cyclooxygenase-2-selective inhibitors. Cleve Clin J Med. 2002; 69 Suppl 1: SI31-9.
- 14.Golden BD, Abramson SB. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors. Rheum Dis Clin North Am. 1999 May;25(2):359-78.
- 15.Scott LJ, Lamb HM. Rofecoxib. Drugs 1999; 58: 499-507.
- 16.Matheson AJ, Figgitt DP. Rofecoxib: a review of its use in the management of osteoarthritis, acute pain and rheumatoid arthritis. Drugs. 2001;61(6):833-65.
- 17.Morrison BW, Daniels SE, Kotey P, Cantu N, Seidenberg B. Rofecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, in primary dysmenorrhea: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 1999 Oct; 94(4):504-8.
- 18.Schafer AI. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory therapy on platelets. Am J Med 1999;106:25S-36S.
- Noble SL. Cyclooxygenase-2 Enzyme Inhibitors: Place in Therapy. Am Fam Physician 2000;61:3669-76.SL.
- 19.Cyclooxygenase-2 Enzyme Inhibitors: Place in Therapy. Am Fam Physician 2000;61:3669-76.

İN-VİTRO FERTİLİZASYON SIKLUSLARINDA İNTRAMUSKÜLER VE VAJİNAL PROGESTERON KULLANIMININ KARŞILAŞTIRILMASI

Comparison of Intramuscular and Vaginal Progesterone in In-vitro Fertilization Cycles

Dr. Birgül Gürbüz, Dr. Serap Yaltı, Dr. Cem Fıçıoğlu, Dr. Handan Sezer

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Reproduktif Endokrinoloji ve IVF Merkezi

ÖZET

Amaç : IVF hastalarında intramusküler progesteron in oil ve vaginal mikronize progesteronun kanama paterni ve luteal faz hormon seviyelerine etkisini araştırmak.

Materyal ve Metod: Tüm hastalara GnRH analog/rekombinant FSH kullanılarak uzun protokol ile ovulasyon indüksiyonu uygulandı. Luteal faz desteği olarak 100 hastaya progesteron in oil (50 mg/gün), 82 hastaya da mikronize progesteron (600 mg/gün) oosit toplanmasından dan bir gün önce başlanarak embriyo transferini takiben en az 12-14 gün uygulandı. Oosit toplanmasından dan itibaren kanamaya dek geçen süre, luteal faz serum estradiol ve progesteron düzeyleri ve endometrial kalınlık belirlendi.

Bulgular: 7. ve 15.gün serum progesteron düzeyleri intramusküler grupta vajinal gruba göre daha yüksekti. Ortalamala luteal faz uzunluğu intramusküler grupta $16,2 \pm 2,6$ gün, vaginal grupta ise $12,6 \pm 1,3$ gün idi. Endometrial kalınlık ve estradiol seviyeleri her iki grupta benzerdi.

Sonuç : IVF hastalarında luteal faz desteği için intramusküler ve vajinal progesteron kullanımı yeterli luteal faz uzunluğu ve suprafizyolojik progesteron düzeyleri sağlanmaktadır.

Anahtar kelimeler: Intramusküler progesteron, mikronize progesteron, In vitro fertilizasyon, kanama paterni

ABSTRACT

Objective : To evaluate the effects of intramuscular progesterone in oil compared with vaginal micronized progesterone on bleeding patterns and luteal phase hormone levels in patients undergoing IVF.

Materials and Methods : The study population consisted of women who had undergone IVF using long-protocol stimulation with GnRH analog-recombinant FSH. 100 patients received intramuscular progesterone in oil (50 mg once daily) and 82 patients received intravaginally micronized progesterone caps (600 mg/day) beginning on the day before oocyte retrieval and continued for a minimum of 12-14 days following embryo transfer. Occurrence of bleeding following oocyte pick-up, luteal phase serum concentrations of estradiol and progesterone, endometrium thickness were measured.

Results : Day 7 and day 15 progesterone levels were significantly higher in the intramuscular progesterone group than in vaginal progesterone group. Mean luteal phase length were $16,2 \pm 2,6$ and $12,6 \pm 1,3$ days in the intramuscular and vaginal groups respectively. Endometrial thickness and estradiol levels were similar in two groups.

Conclusions : Use of intramuscular or vaginal progesterone for luteal support in IVF cycles achieved sufficient luteal phase length and supraphysiological serum progesterone levels.

Key words : Intramuscular progesterone, micronized progesterone, In vitro fertilization, bleeding pattern.

GİRİŞ

IVF kliniklerinde ovulasyon induksiyonu öncesinde GnRH analogu ile down regülasyon yapılması rutin uygulamaya girmiştir. Ancak GnRH analogları son dozdan 10 gün sonrasına dek hipofizer LH'ı inhibe eder, bu da luteal faz defektine yol açar (1). GnRH analogları kullanılan IVF sikluslarında luteal faz desteğinin gerekliliği prospektif randomize çalışmalar ile gösterilmiştir (2).

Luteal faz desteği hCG veya progesteron verilerek sağlanabilir. hCG kullanımı daha fizyolojik olmasına rağmen 2002 yılında yapılan meta analizde gebelik sonuçları progesteron ile benzer olarak bulunmuştur (3). Keza progesteron ile ovarian hiperstimulasyon riskinin çok düşük olması nedeniyle hCG ye tercih edilmektedir. Progesteron için intramusküler, vajinal, oral, intranasal, sublingual ve rektal gibi çok çeşitli uygulama yolları araştırılmıştır. En sık olarak intramusküler ve vajinal yol kullanılmaktadır. Oral kullanımda progesteron karaciğerde metabolize olmakta ve bioyavranımı azalmaktadır (4).

Vajinal kullanımın bazı avantajları mevcuttur. Lokal ağrı olmaması, hepatik metabolizmaya uğramaması, hızlı absorpsiyon, hipnotik etki gibi yan tesirlerin olmaması, vajinanın muhtemel rezervuar rolü oynaması ve lokal endometrial etki gibi (5-7). Ancak vajinal progesteron kullanımının kısa luteal faza neden olduğuna dair şüpheler mevcuttur (8). Biz bunu araştırmak amacı ile intramusküler progesteron ve vaginal mikronize progesteron uyguladığımız, gebe kalamayan IVF hastalarımızda kanama paternleri, endometrial kalınlık, serum estradiol ve progesteron düzeylerini karşılaştırdık.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Zeynep Kamil Hastanesi Reproduktif Endokrinoloji ve Tüp Bebek Merkezi'nde IVF ICSI uygulanan ve luteal faz desteği olarak intramusküler progesteron ve intravajinal mikronize progesteron kullanılan ancak gebe kalamayan hastalar üzerinde gerçekleştirildi.

100 hastada intramusküler progesteron, 82 hastada mikronize progesteron kullanıldı. Gebe kalan hastalar çalışmaya alınmadı. IVF programına alınan tüm hastalara luteal fazda GnRH analogu (Lucrin daily enj Abbott, USA) verilerek down regülasyon sağlandı. Ovaryan supresyon sağlandıktan sonra GnRH dozu yarıya düşürülerek rekombinant FSH (Gonal F 75 Ü Serona Switzerland veya Puregon 50 Ü Organon, Holland) kullanılarak step down protokolü ile ovaryan hipersitimülasyon uygulandı. Ultrasonografik incelemede 18 mm ve daha büyük 3 follikül ve E₂ düzeyi 800-100 pg/ml ve üstü saptandığında 10.000 Ü hCG (Pregnyl 5000 Ü Organon, Holland) ile ovulasyon tetiklendi. Yaklaşık 36 saat sonra oositler toplandı. Oosit toplandığı gün (OPU) 0. gün kabul edildi. 3. gün embriyo transferi (ET) yapıldı. OPU gününden 1 gün öncesinden başlanarak progesteron in oil 1x2 intramusküler (progesteron 25 mg amp. Eifelfango, Germany) veya mikronize progesteron 3x2 intravajinal (Progesteron caps 100 mg Koçak, Türkiye) başlanarak gebelik testi yapılana dek sürdürüldü.

hCG uygulandığı gün ve OPU gününe göre 7 (mid luteal) ile 15. günlerde serum estradiol ve progesteron tayinleri yapıldı. Embriyo transferinden 4 gün sonra endometrial kalınlık ölçüldü. Beta hCG ölçümleri embriyo transferinden 12 ve 14 gün sonra yapıldı. Daha erken kanama olsa bile ikinci beta -hCG tayinine kadar progesteron tedavisi sürdürüldü. Bu takip dönemi boyunca hastaların kanama tarihleri kaydedildi. Luteal faz uzunluğu belirlemek için OPU gününden kaç gün sonra kanama meydana geldiği hesaplandı.

Hormon Analizleri:

Hormon analizleri chemiluminescent assay ile yapıldı. Estradiol Immulite, progesteron Immulite ve beta-hCG Immulite (Immulate; Euro/Diagnostic Product Corporation, Gwynedd, United Kingdom) kitleri kullanıldı.

İstatistiksel Analiz : İstatistiksel analizler Student's t test, Pearson X² test kullanılarak yapıldı. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Luteal faz desteği olarak intramusküler progesteron kullanılan 100 hasta, vajinal mikronize progesteron kullanılan 82 hasta mevcuttu. Her iki grup arasında ortalama yaş, infertilite süresi ve spontan siklus uzunluğu açısından bir fark yoktu (p>0,05) (Tablo I).

Tablo I. Hastaların Demografik Özellikleri

	Hasta Grupları	
	I.M (n=100)	Vajinal (n=82)
Yaş (yıl)	32,06±4,79	33,1±3,92
İnterfilite süresi (median)	8	9
Spontan siklus uzunluğu	28,64±5,78	27,96±6,21
Ovulasyon indüksiyon süresi	11,9±0,2	11,3±0,5

hCG günü ve 7. ile 15. günlerde ölçülen serum estradiol düzeyleri her iki grupta benzerdi. hCG günü ölçülen serum progesteron düzeyleri gruplar arasında farklılık göstermezken 7. ve 15. günlerdeki progesteron değerleri intramusküler progesteron grubunda anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo II).

Tablo II: I.M ve Vajinal Progesteron Kullanan Hastaların Hormon Düzeyi

	Estradiol pg/ml			Progesteron ng/ml		
	HCG günü	7.gün	15.gün	HCG günü	7.gün	15.gün
I.M Progesteron	1838,3	1022,2	493,9	0,61	57,9*	33,8*
Vajinal Progesteron	1781,2	1039,9	516,8	0,62	29,3*	17,4*

* p< 0,001

İntramusküler progesteron grubunda ortalama luteal faz uzunluğu 16,2 ± 2,6 (median 17 gün, range : 11-22 gün) olarak hesaplandı. Vajinal progesteron grubunda ise ortalama luteal faz uzunluğu 12,6 ± 1,3 (median 13 gün, range : 11-19) idi. Vajinal progesteron kullanan hastaların büyük kısmı gebelik testinden bir gün önce kanadılar (Test OPU dan 14 gün sonra yapılmaktadır). Her iki grupta da 11 günden kısa luteal faz saptanmadı.

İntramusküler progesteron grubundaki hastaların ortalama midluteal endometrium kalınlığı (10,9 mm) ile vajinal progesteron grubundaki hastaların ortalama endometrium kalınlığı (11,3 mm) benzerdi (p>0,05).

İntramusküler progesteron grubundaki hiçbir hastamızda enjeksiyon yerinde inflamasyon, endurasyon, hiperemi ve steril apse oluşmadı.

TARTIŞMA

ART sikluslarında hastanın luteal faz süresi ve luteal serum progesteron düzeyleri, luteal faz desteğinin yeterliliğinin göstergesi olabilir. Naturel sikluslarda yeterli luteal faz için en düşük midluteal progesteron değeri 10 ng/ml olarak kabul edilmektedir, ancak IVF sikluslarında gerekli minimal midluteal progesteron değeri bilinmemektedir (9). İmplantasyon ve gebelik için gerekli progesteron cut-off değeri saptanamamıştır. Yapılan çalışmalarda midluteal serum progesteron değeri, intramusküler progesteron kullanan hastalarda vajinal progesteron kullanan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur. IVF sikluslarında luteal faz desteği amacıyla 25 mg/gün intramusküler progesteron kullanılarak yapılan bir çalışmada midluteal serum progesteron 115 ng/ml (10), 50 mg/gün intramusküler progesteron ile birlikte 6 mg estradiol valerat kullanılan diğer bir çalışmada (11) ise 75 ng/ml olarak bulunmuştur. Araujo ve arkadaşları luteal faz desteği olarak 50 mg/gün intramusküler progesteron kullandıkları IVF hastalarında midluteal serum progesteron değerini 40 mg/ml olarak bildirmişlerdir (12).

Smitz ve ark. IVF sikluslarında 50 mg/gün intramüsküler progesteron ile 600 mg/gün mikronize progesteron intravajinal kullanımını karşılaştırmışlar, midluteal serum progesteron değerini 1. grupta 98,8 ng/ml 2. grupta ise 69,9 ng/ml olarak bulmuşlardır (6). İntravajinal 600 mg/gün mikronize progesteron kullanılan diğer çalışmalarda midluteal serum progesteron düzeyi 75 ng/ml (13) ve 50,9 ng/ml (14) olarak belirtilmiştir. Biz bu çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak intramüsküler progesteron kullandığımız grupta, intravajinal progesteron kullandığımız gruba göre luteal faz serum progesteron değerlerini daha yüksek bulduk. Her iki grupta da serum progesteron düzeyleri doğal sikluslara göre oldukça yüksekti. Bu progesteron düzeylerinin IVF hastalarına yeterli luteal destek sağlayacağını söylemek mümkündür.

Intramüsküler uygulamanın enjeksiyon yerindeki yağ dokusunda progesteron birikimini sağlayarak depo fonksiyonu gördüğü, böylece vajinal veya rektal uygulamaya göre daha stabil serum düzeyleri sağladığı iddia edilmişse de (15) daha sonraki çalışmalar bu bulguyu desteklememiştir. Artini ve Devroey vajinal progesteron kullanımı ile daha kalıcı serum düzeyleri elde etmişlerdir (5,16).

Intramüsküler kullanımda serum progesteron düzeyleri vajinal kullanımdan daha yüksek olmasına rağmen vaginal preperatların daha iyi endometrium senkronizasyonu sağladığı bildirilmiştir (17). Keza vajinal mikronize progesteron kullanılan IVF hastalarında serum progesteron değeri, intramüsküler progesteron kullanılan gruba göre daha düşük olmasına rağmen endometriumda daha yüksek progesteron değerleri saptanmıştır (18). Bu durum progesteronun uterin ilk geçiş etkisine bağlanmıştır. Vajinal progesteron sistematik dolaşıma girmeden lokal olarak endometriumda tutulmaktadır (19).

IVF sikluslarında gebe kalamayan hastalara yeterli luteal faz desteği sağlanıp sağlanamadığını değerlendirmede luteal faz uzunluğu da önemlidir. Luteal faz uzunluğu 11-17 gün arasında normal olarak kabul edilmektedir (20). Suprafizyolojik serum progesteron düzeyleri nedeniyle intramüsküler

progesteron uygulandığı sürece menstürasyonun ertelendiğine inanılmaktadır ancak literatürde buna dair sistematik bir analiz yoktur. Roman ve ark. vajinal mikronize progesteron kullanan ve gebe kalamayan IVF hastalarında ortalama luteal faz uzunluğunu 18 gün (range: 11-41 gün) olarak bildirmişlerdir. Ancak bu çalışmada luteal faz süresi hCG yapıldığı günden menstruel kanamanın olduğu güne kadar hesaplanmıştır. Bu hesaplamayı OPU günü esas alarak yaptığımızda ortalama luteal faz süresi 16 gün olmakta ve hastaların bir kısmında 11 günden kısa luteal faz saptanmaktadır (21). Chantilis ve ark. luteal faz desteği için intramüsküler ve vajinal progesteron (Crinone) kullanmışlar, vajinal progesteron grubunda daha erken kanama gözlemlemişlerdir. Vajinal progesteron kullanan grupta bazı hastalar beta-hCG testinden önceki 3 gün içinde kanamıştır. Biyokimyasal gebelik kaybı vajinal progesteron grubunda daha fazla olmasına karşılık klinik gebelik kaybını her iki grupta aynı bulmuşlardır (8). Benzer olarak biz çalışmamızda vaginal progesteron kullandığımız grupta, intramüsküler progesteron kullandığımız gruba göre daha erken kanama gözledik. Hastalarımızın çoğunda beta-hCG testi yapılmadan önce kanama meydana geldi, ancak 11 günden kısa luteal faz saptanmadı.

Sonuç olarak IVF hastalarında her iki kullanım şekli de yeterli serum progesteron düzeyi ve luteal faz uzunluğu sağlamaktadır. Gebelik oranları da literatürde benzer olarak rapor edilmektedir (6,22). Pritts tarafından yapılan son meta analizde intramüsküler progesteron kullanımında vajinal kullanıma göre gebelik oranlarının daha yüksek olduğu rapor edilmiş, ancak değerlendirilen 5 çalışmada da intramüsküler progesteron ile vajinal jel (Crinone 8) veya vajinal krem karşılaştırılmıştır (3). Gebelik beklentisi yüksek olan IVF hastalarında gebelik testi yapılmadan erken kanama görülmesi ek stres kaynağı olabilir. Hasta için intramüsküler enjeksiyon problem değilse, günde tek doz uygulama kolaylığı da göz önüne alınarak intramüsküler yol tercih edilebilir. Gebelik tespit edilirse uzun dönem kullanım için vajinal mikronize progesterona geçilebilir.

KAYNAKLAR

- 1.Macklon NS and Fauser BCJM. Impact of ovarian hyperstimulation on the luteal phase. J Reprod Fertil 2000; 55 (Suppl):101-8.
- 2.Soliman S, Daya S, Collins J, Hughes EG. The role of luteal phase support in infertility treatment: a meta- analysis of randomized trials. Fertil Steril 1994, 61:1068-76.
- 3.Pritts EA and Atwood AK. Luteal phase support in infertility treatment: a meta analysis of the randomized trials. Hum Reprod 2002; 17: 2287-99.
- 4.Nahoul K, Dehennin L, Jandet M. Profiles of plazma estrogens, progesterone and their metabolites after oral or vaginal administration of estradiol or progesterone. Maturitas 1993; 16: 185-202.
- 5.Devroey P, Palermo G, Bourgain C. Progesterone administration in patients with absent ovaries. Int J Fertil 1989; 34:188-93.
- 6.Smitz J, Devroey P, Faguer B, Camus M, Vansteirteghem A.C.A Prospective randomized comparison of intramuscular or intravaginal natural progesterone as a luteal phase and early pregnancy supplement. Hum Reprod 1992 ; 7:168-75.
- 7.Fachin R, Zieger D, Bergeron C. Transvaginal administration of progesterone: dose-response data support a first uterine pass effect. Obstet Gynecol 1997; 90:396-401.
- 8.Chantilis SJ, Khaled M, Zeitoun MD, Snehal I, Patel BS et al. Use of Crinone vaginal progesterone gel for luteal support in in vitro fertilization cycles. Fertil Steril 1999; 72:823-9.
- 9.Jordan J, Craig K, Clifton DK. Luteal phase defect: the sensitivity and specificity of diagnostic methods in common clinical use. Fertil Steril 1994; 62:54-62.

10. Claman P, Domingo M and Leadon A. Luteal phase support in in vitro fertilization using gonadotrophin releasing hormone analogue before ovarian stimulation: a prospective randomized study of human chorionic gonadotropin versus intramuscular progesterone. *Hum Reprod* 1992; 7: 487-9.
11. Smitz J, Devroey P, Camus M, Deschact J, Khan I et al. The luteal phase and early pregnancy after combined GnRHa/HMG treatment for superovulation in IVF or GIFT. *Hum Reprod* 1988; 3:585-90.
12. Araujo E, Bernardini L, Frederick JL, Asch RH, Balmoceda JP. Prospective randomized comparison of human chorionic gonadotropin versus intramuscular progesterone for luteal-phase support in assisted reproduction *J Assist Reprod Genet* 1994; 11:74-8.
13. Smitz J, Bourgain C, Van Waesberghe L, Camus M, Devroey P, Van Steirteghem AC. A prospective randomized study on estradiol valerate supplementation in addition to intravaginal micronized progesterone in buserelin and HMG induced superovulation. *Hum Reprod* 1993; 8:40-5.
14. Pouly JL, Bassil S, Fryman R, Hedon B, Nicollet B et al. Luteal support after in-vitro fertilization: Crinone 8%, a sustained release vaginal progesterone gel, versus utrogestan, an oral mikronized progesterone. *Hum Reprod* 1996; 11:2085-9.
15. Nillius SJ, Johansson EPB. Plasma levels of progesterone after vaginal, rectal or intramuscular administration of progesterone. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 110:470-7.
16. Artini PG, Volpe A, Angioni S. A comparative, randomized study of three different progesterone support of the luteal phase following IVF/ET program. *J Endocrinol Invest* 1995; 18:51-6.
17. Bourgain C, Smitz J, Camus M, Erard P, Devroey P, et al. Human endometrial maturation is markedly improved after luteal supplementation of gonadotropin-releasing hormone analogue/HMG stimulated cycles. *Hum Reprod* 1994; 9:32-40.
18. Miles RA, Poulson RJ, Lobo RA. Pharmacokinetics and endometrial tissue levels of progesterone after administration by intramuscular and vaginal routes: a comparative study. *Fertil Steril* 1994; 62:485-90.
19. Ludwig M and Diedrich K. Evaluation of an optimal luteal phase support protocol in IVF. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80:574-82.
20. Lenton EA, Landgren B, Sexton L, Harper R. Normal variation in the length of the follicular phase of the menstrual cycle: effect of chronological age. *Br J Obst Gynecol* 1984; 91:681.
21. Roman E, Aytoz A, Smitz JEJ, Faguer B, Camus M., et al. Analysis of the bleeding pattern in assisted reproduction cycles with luteal phase suplemantation using vaginal mikronized progesterone. *Hum Reprod* 2000; 7: 1435-9.
22. Lightman A, Kol S, Itskovitz Eldor. A prospective randomized study comparing intramuscular with intravaginal natural progesteron in programmed thaw cycles, *Hum Reprod* 1999; 14:2596-9.

POLİKİSTİK OVER SENDROMUNDA LEPTİN DÜZEYLERİNİN METFORMİN VE ETİNİL ESTRADIOL SİPROTERON ASETAT TEDAVİLERİ İLE İLİŞKİSİ

Leptin Levels in Polycystic Ovary Syndrome: Relation with Metformin and Ethinyl Estradiol - Cyproterone Acetate Treatment

Dr. Ferit Saraçoğlu, Dr. İzzet Şahin, Dr. Sabahat Turan, Dr. Nafiye Yılmaz

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

ÖZET

Amaç: PKOS olgularında leptin düzeylerinin klinik önemini belirlemek ve iki farklı tedavi yönteminin etkilerini araştırmak.

Materyal ve Metod: PKOS tanısı almış 59 hasta randomize olarak Metformin (MF) ve Metformin + Etinilestradiol-Siproteron asetat (MF+EE-SA) tedavi gruplarına ayrılmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası antropometrik, biyokimyasal ve hormonal değerler, leptin düzeylerindeki değişiklikler değerlendirilmiştir.

Bulgular: Yalnız metformin kullananlarda leptin seviyeleri değişmezken, MF+EE-SA anlamlılık gösteren bir azalma izlenmiştir ($p < 0.001$). MF+EE-SA grubunda, LH, serbest testosteron ve DHEAS düzeyleri anlamlı derecede azalmıştır. Diğer hormonlarda ve biyokimyasal parametrelerde anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Sonuçlar: PKOS olgularında insülin duyarlılığını artırıcı tedavinin leptin düzeylerine etkisi yoktur. Ancak androjenlerin baskılanmasının ve/veya LH düzeylerinde sağlanan azalmanın leptin konsantrasyonlarını da azaltıcı etkisi olabilir.

Anahtar Kelimeler: polikistik over sendromu, leptin, insülin rezistansı, metformin, siproteronasetat

ABSTRACT

Objective: To determine the clinical significance of leptin levels in polycystic ovary syndrome and to evaluate the effects of two different treatment protocols.

Materials and Methods: Fifty-nine PCOS patients were included in the study. Patients were randomized in two groups. Metformin (MF) was administered to the first group. Second group was given Metformin plus ethinylestradiol - cyproterone acetate (MF+EE-CA). Basal and post-treatment measures of anthropometric, biochemical and hormonal parameters and leptin levels were evaluated.

Results: Leptin levels in MF group did not change after treatment. In MF+EE-CA group, however, mean leptin level after treatment was significantly lower than the mean basal level ($p < 0.001$). In addition, as expected, LH and androgen levels were significantly lowered after treatment in MF+EE-CA group. There were not any significant changes between basal and post-treatment levels of other laboratory parameters.

Conclusions: We conclude that, the increasing insulin sensitivity does not have an effect on leptin levels; however suppressing androgen levels or decreasing LH levels can be the explanatory mechanism for the decrease in leptin levels.

Keywords: polycystic ovary syndrome, leptin, insulin resistance, metformin, cyproterone acetate

GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PKOS) premenopozal kadında sık rastlanan ve menstrüel anormallikler, kronik anovulasyon, hiperandrojenizm ve infertilite ile karakterize bir hastalıktır. Etiyolojisi hala tam olarak ortaya konamamıştır. Tanısı ancak hiperandrojenizm ve kronik anovulasyon olgularında over, adrenal ve hipofize ait olabilecek spesifik endokrin anormalliklerin ekarte edilmesi ile konabilir (1, 2).

PKOS'lu hastalarda insülin rezistansı ve hiperinsülinemi de sıklıkla beraber bulunmaktadır (3-5). Bu hastalarda insülin rezistansı ve hiperinsülinemi ile ilişkinin ortaya konması PKOS patofizyolojisine yeni bir boyut kazandırmıştır (3-12). Obesite ile birlikte bu anormallikler PKOS hastalarında artmış glikoz intoleransı prevalansını açıklamaktadır. PKOS olgularında %31,1 bozulmuş glikoz intoleransı (BGT) ve %7,5 oranında diyabet eş zamanlı olarak bulunabilmektedir (12). BGT prevalansı ve diyabet obez olmayan PKOS'lu kadınlarda da %10,3 ve %1,5 oranlarında izlenmektedir (12):

Metformin (MF), tip 2 diyabet tanısında yaygın olarak kullanılan bir biguaniddir. Hepatik glikoz yapımını inhibe eder

ve periferik insülin duyarlılığını artırır, buna karşın hipoglisemiye yol açmaz. Bu nedenle, normoglisemik olgularda da güvenle kullanılabilir (13). PKOS'lu kadınlara metformin verildiğinde insülin duyarlılığında artma yanında insülin ve androjen düzeylerinde azalma tespit edilmiştir (14-17). Ek olarak, MF tedavisi verildiğinde menstrüel sikluslarda düzelme ve fertilitede iyileşme gözlenmektedir (17-19). Bu verilerin aksine bazı çalışmalarda metformin tedavisinin faydalı etkileri olmadığı şeklinde sonuçlar da bildirilmiştir (20, 21).

Leptin *oba* gen ürünü olan küçük bir proteindir. Leptin besin alımı ve enerji dengesinin korunmasında önemli bir rol oynar (22). Leptinin hipotalamo-hipofizer-ovaryen fonksiyonlarının bir düzenleyicisi olduğu hipotetize edilmiştir (22). PKOS patofizyolojisinde leptinin potansiyel rolü üzerine birçok araştırma yapılmıştır (23-29). PKOS olgularında leptin düzeylerinde artış olduğu saptanmış ancak bazı araştırmacılar bunun vücut kitle indeksi ile ilişkili olduğunu iddia etmişlerdir (30-32).

Leptinin reproduktif aksta rolü olduğuna ve PKOS ile ilişkisine dair verilerin ışığında bu çalışma iki farklı tedavi şekli ile leptin düzeylerindeki değişimi incelemek üzerine planlanmıştır. Gruplardan birine insülin duyarlılığını artırıcı metformin verilmiş, diğer gruba ise MF ile birlikte androjen baskılayıcı tedavi olarak etinil estradiol-siproteron asetat (EE-SA) verilmiş ve etkileri araştırılmıştır.

MATERYAL ve METOD

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik komitesince onaylanan bu çalışmada Helsinki deklarasyonuna uygun olarak hastalar çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve onay formunu imzalamışlardır.

Çalışma kapsamına yaşları 14-40 (ortalama $24,60 \pm 6,86$) arasında değişen 59 PKOS hastası alınmıştır. Hastalar iki grupta randomize edilmiştir. Birinci gruba 850 mg 2x1 MF verilmiştir. İkinci gruba ise aynı dozda MF ve EE-SA verilmiştir. EE-SA siklik olarak günde 1 kez verilmiştir. Hastaların 7 tanesi yen etkiler veya takipsiz kalmaları nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır. MF grubunda 5 hasta tedavinin 2. veya 3. ayında gebe kaldıkları için çalışma dışı bırakılmışlardır.

PKOS tanısı ultrason bulguları ve ek olarak 2 veya daha fazla klinik veya laboratuvar kriteri ile koyulmuştur. Ultrason kriterleri stromada genişleme ve aynı planda çapı 3-8 mm arasında değişen sekizden fazla subkapsüler follikül olarak tanımlanmıştır. Oligomenore / amenore, hirsutismus, akne, hiperandrojenizm, artmış LH/FSH (2) oranı diğer dahil edilme kriterleridir. Menstruasyon bozukluklarının hipofizer, adrenal ve ovaryen kaynaklı olabilecek diğer spesifik nedenleri ekarte edilmiştir. Hirsutismus Ferriman-Galloway skorlama sistemi ile değerlendirilmiştir. Hiperandrojenizm tanısı, artmış serum serbest testosteron düzeyi ($3,18 \text{ ng/ml}$) ile koyulmuştur. Hiperinsülinemi serum insülin düzeyinin 17 g/ml'nin üzerinde bulunması, insülin rezistansı ise glikoz/insülin düzeyinin $<4,5$ olması ile tanımlanmıştır.

Hastaların hiçbir diyet yapmamış ve hormon düzeyi veya karbonhidrat metabolizmasını etkileyecek ilaç kullanmamışlardır.

Hormonal ve biyokimyasal parametreler için serum örnekleri tedaviden önce ve tedavinin 4. ayında menstruasyonun 3-5. gününde toplanmıştır. Leptin konsantrasyonları için serum örnekleri sabah 8-9 arasında alınmış bazal ve tedavi sonrası düzeyler ölçülmüştür. Leptin ölçümleri immunoassay ile yapılmış ve gama sayacında (DSL kit, Biotek 987) okunmuştur. Serum kolesterol, trigliserid, HDL ve glikoz düzeyleri otoanalizör (AU 800) ile ölçülmüştür. VLDL ve LDL Friedwald formülü ile hesaplanmıştır. FSH, LH, estradiol, progesteron ve prolaktin düzeyleri kemiluminesans radyoimmunoassay ile çalışılmış ve gama sayacında (Elecsys 2010 systems) okunmuştur. Serbest testosteron, DHEAS, kortizol ve insülin radyoimmunoassay ile ölçülmüş ve gama sayacında (ICN pharmaceutical kits) okunmuştur.

İstatistik Yöntemler

İstatistiksel analizler “SPSS for Windows” sürüm 10.0 programı ile yapılmıştır. Normal dağılım gösteren parametreler için student-t testi, anormal dağılım gösteren ve non-parametrik istatistiksel hesaplamalar için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Non-parametrik klinik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır. Korelasyon testleri Pearson korelasyon testleri kullanılarak yapılmıştır. Bazal ve tedavi sonrası serum hormon düzeylerindeki değişiklerin karşılaştırılması için bağımlı t testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Dört hasta gastrointestinal yan etkiler nedeniyle çalışmayı bırakmıştır. Üç hasta yetersiz takip ve MF grubundaki 5 hasta gebe kalmaları nedeniyle çalışma dışında kalmışlardır. MF grubunda 23 ve MF+EE-SA grubunda 24 hasta çalışmayı tamamlamıştır.

İki grup yaş, antropometrik parametreler ve ultrason kriterleri açısından kıyaslanmış ve tüm parametreler açısından benzer bulunmuşlardır ($p>0,05$) (Tablo 1). Gruplar, PKOS klinik parametrelerine (menstrüel düzensizlikler, akne, hiperinsülinemi, insülin direnci, akantozis) göre de ki-kare testi ile kıyaslanmışlardır ($p>0,05$). Bazal biyokimyasal ve hormonal parametreler ve leptin düzeyleri de her iki grupta benzer bulunmuştur ($p>0,05$) (Tablo 2). Ortalama leptin düzeyleri tüm popülasyonda $24,1 \pm 15,87$ olarak bulunmuştur (Tablo 2).

Tablo 1: Çalışma gruplarının yaş, antropometrik parametreler ve ultrason kriterlerine göre karşılaştırılması

Grup	Tüm olgular	MF	MF+EE-SA	p
Yaş (yıl)	$25,13 \pm 7,00$	$25,48 \pm 6,83$	$24,79 \pm 7,28$	$> 0,05$
Boy (m)	$1,61 \pm 0,05$	$1,62 \pm 0,05$	$1,60 \pm 0,05$	$> 0,05$
Kilo (kg)	$63,64 \pm 13,69$	$64,72 \pm 12,21$	$62,57 \pm 13,89$	$> 0,05$
VKI (kg/m^2)	$24,68 \pm 5,39$	$25,33 \pm 4,57$	$24,69 \pm 5,70$	$> 0,05$
Bel (cm)	$80,13 \pm 12,03$	$83,38 \pm 11,06$	$81,13 \pm 11,49$	$> 0,05$
Kalça (cm)	$102,19 \pm 11,36$	$103,19 \pm 9,92$	$100,38 \pm 11,27$	$> 0,05$
Bel/kalça oranı	$0,78 \pm 0,07$	$0,81 \pm 0,07$	$0,78 \pm 0,06$	$> 0,05$
Hirsutismus skoru	$5,17 \pm 2,67$	$5,27 \pm 2,86$	$4,79 \pm 2,89$	$> 0,05$
Over volümü (cm^3)	$13,80 \pm 5,69$	$13,387 \pm 5,64$	$14,20 \pm 5,69$	$> 0,05$
Folikül sayısı ($\text{\$ mm}$)	$8,80 \pm 2,17$	$9,50 \pm 3,03$	$8,29 \pm 1,83$	$> 0,05$
Stromal kalınlık (mm)	$7,76 \pm 1,74$	$7,84 \pm 1,95$	$7,68 \pm 1,53$	$> 0,05$

MF: Metformin **MF+EE-SA:** Metformin + etinil estradiol-siproteron asetat

Leptin düzeyinin antropometrik parametrelerle korelasyon gösterdiği bulunmuştur (Tablo3). En güçlü korelasyon leptin düzeyi ile vücut kütle indeksi (VKI) arasında bulunmuştur ($r= 0,738$; $p<0,001$). Boy leptin düzeyi ile ilişkili bulunmazken kilonun güçlü korelasyon gösterdiği görülmüştür. Bel ve kalça ölçümleri de leptin düzeyleri ile güçlü korelasyon göstermiştir (Tablo 3).

Tablo 2: Çalışma gruplarının hormonal ve biyokimyasal parametreler ve leptin düzeyleri açısından tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmaları

Grup	Tüm olgular	MF	MF+EE-SA	p
FSH(mIU/L)	6.20 ± 2.13	6.48 ± 2.08	5.94 ± 2.18	> 0.05
LH(mIU/L)	10.58 ± 5.29	10.49 ± 5.21	10.66 ± 5.48	> 0.05
S.Testosteron(pg/ml)	3.72 ± 1.24	3.71 ± 1.11	3.72 ± 1.38	> 0.05
DHEAS (ng/ml)	3119.21 ± 1147.67	3260.98 ± 994.94	2983.36 ± 1283.76	> 0.05
17-OHP (ng/ml)	1.52 ± 1.09	1.26 ± 0.69	1.78 ± 1.33	> 0.05
İnsülin (ig/ml)	29.36 ± 18.66	30.98 ± 15.00	26.76 ± 22.64	> 0.05
Glikoz (mg/dl)	88.50 ± 15.31	92.57 ± 9.05	84.60 ± 18.92	> 0.05
Glikoz/İnsülin	3.87 ± 2.08	3.64 ± 1.23	4.04 ± 2.56	> 0.05
Kolesterol (mg/dl)	156.26 ± 29.43	157.35 ± 29.19	155.58 ± 29.01	> 0.05
Trigliserid (mg/dl)	110.72 ± 56.57	111.00 ± 44.47	110.46 ± 67.14	> 0.05
HDL (mg/dl)	50.64 ± 13.00	47.87 ± 11.42	53.29 ± 14.09	> 0.05
LDL (mg/dl)	80.28 ± 23.14	83.17 ± 27.07	76.88 ± 19.50	> 0.05
VLDL (mg/dl)	23.71 ± 13.82	25.43 ± 14.35	22.08 ± 13.09	> 0.05
Kortizol (ig/dl)	21.91 ± 6.22	21.94 ± 3.09	21.87 ± 8.48	> 0.05
Leptin (ng/ml)	24.71 ± 15.87	25.28 ± 15.59	24.17 ± 16.44	> 0.05

MF: Metformin MF+EE-SA: Metformin + etinil estradiol-siproteron asetat

Tablo 3: Leptin düzeylerinin antropometrik parametreler ile korelasyonları ve istatistiksel anlamlılık (Pearson korelasyon testi)

Parametre	Korelasyon katsayısı (r)	p
Yaş	0,341	0,011
Boy	- 0,042	> 0,05
Vücut ağırlığı	0,724	< 0,001
VKI	0,738	< 0,001
Bel	0,588	0,001
Kalça	0,723	< 0,001
Bel / Kalça oranı	0,072	> 0,05

Her iki grupta kilo ve VKI ölçümleri bazal ve tedavi sonrası olmak üzere kaydedilmiştir. Tüm hastalarda ortalama kilo tedavi öncesi 63,64 ± 13,69 iken tedavi sonrası 63,34 ± 13,51 olarak bulunmuş, anlamlı değişim saptanmamıştır (p>0.05). MF grubunda tedavi öncesi ortalama kilo 64,72 ± 12,21 iken tedavi sonrası 63,66 ± 12,59 olarak bulunmuştur. Bir miktar kilo kaybı olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05). MF+EE-SA grubunda tedaviden sonra kilodaki minimal artış istatistiksel olarak anlamlı değildir (62,57 ± 13,89 den 63,03 ± 13,85). VKI değerleri tedaviden sonra değişmemiştir. Ortalama bazal VKI değerleri MF ve MF+MF-SA gruplarında sırasıyla 25,33 ± 4,57 ve 24,69 ± 5,70 bulunmuşken tedavi sonrasında 25,01 ± 5,24 ve 24,84 ± 5,68 olarak bulunmuştur.

MF grubunda ortalama bazal leptin düzeyi 25,28 ± 15,59 iken 4 aylık tedavi sonrasında 24,71 ± 15,26 olarak bulunmuş ve anlamlı fark bulunmamıştır (p>0.05) (Tablo 4). Diğer laboratuvar verileri kıyaslandığında anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4). Glikoz ve insülin düzeylerinde hafif değişiklikler gözlenmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildir.

MF+EE-SA grubunda tedavi sonrasında ortalama leptin düzeyi ortalama bazal düzeyden belirgin derecede düşük bulunmuştur (p = 0,001) (Tablo 5). Ek olarak, beklendiği gibi LH ve androjen düzeyleri tedaviden sonra anlamlı düzeyde düşüş göstermiştir (Tablo 5). Diğer laboratuvar parametrelerinde bazal ve tedavi sonrasında düzeylerde anlamlı değişiklikler saptanmamıştır.

Tablo 4: MF grubunda leptin, hormonal ve biyokimyasal parametrelerin tedavi öncesi ve sonrası değerlerin karşılaştırılması (bağımlı gruplar için t testi)

	Bazal	Tedavi sonrası	p
Leptin (ng/ml)	25.28 ± 15.59	24.71 ± 15.26	> 0.05
FSH (mIU/L)	6.48 ± 2.08	6.94 ± 1.94	> 0.05
LH (mIU/L)	10.49 ± 5.21	8.68 ± 4.27	> 0.05
S.Testosteron (pg/ml)	3.71 ± 1.11	3.36 ± 1.39	> 0.05
DHEAS (ng/ml)	3260.98 ± 994.94	3240.65 ± 1359.06	> 0.05
17-OHP (ng/ml)	1.26 ± 0.69	1.15 ± 0.65	> 0.05
İnsülin (ig/ml)	30.98 ± 15.00	26.58 ± 12.84	= 0.057
Glikoz (mg/dl)	92.57 ± 9.05	83.90 ± 18.32	= 0.050
Glikoz/İnsülin	3.64 ± 1.23	3.68 ± 1.25	> 0.05
T. kolesterol (mg/dl)	157.35 ± 29.19	156.74 ± 28.12	> 0.05
Trigliserid (mg/dl)	111.00 ± 44.47	105.61 ± 56.22	> 0.05
HDL kolesterol (mg/dl)	47.87 ± 11.42	51.35 ± 13.20	> 0.05
LDL kolesterol (mg/dl)	83.17 ± 27.07	83.65 ± 31.34	> 0.05
VLDL kolesterol (mg/dl)	25.43 ± 14.35	22.26 ± 15.78	> 0.05

TARTIŞMA

Leptin vücut yağ fraksiyonunun bir indikatörüdür ve daha çok yağ dokusunda yapılır. Gıda alımı ve enerji dengesinin regülasyonunda leptinin moleküler sinyal olarak rol oynadığı düşünülmektedir (33). Reprodüktif aksın regülasyonunda leptinin rolüne ilişkin çeşitli veriler elde edilmiştir. Bunlar: 1- leptin eksikliği bulunan ob/ob fareler hipogonadotropiktir ve bu durum kronik leptin verilmesi ile düzeltilmektedir (34), 2- açlık sonrası oluşan hipogonadotropik hipogonadizm leptin ile geri dönebilmektedir (35), 3- leptin normal dişi farelerde puberteyi hızlandırmaktadır (36), 4- overlerde leptin reseptörleri bulunmuştur ve bilateral ooferektomi ile leptin konsantrasyonlarında düşme izlenmiştir (37), 5- insan granuloza hücre kültürlerinde, estradiol tarafından indüklenen LH yapımı leptin tarafından inhibe edilir ve bu leptinin folliküler gelişim ve matürasyonunda rolü olduğunu düşündürmektedir (38). Ek olarak, insülin ob gen ifadenmesi arasındaki ilişkiyi gösteren veriler bulunmaktadır (39, 40).

PKOS obesite ve insülin rezistansı ile ilişkilidir (3-5). Leptinin PKOS patofizyoloisindeki rolü yaygın olarak araştırılmıştır (23-29). Brzechffa ve ark. PKOS olgularının tümünde olmamakla birlikte bir grubunda (%29) yüksek leptin düzeyleri saptamışlardır (41). Ek olarak, insülin rezistansı PKOS'lu kadınların kontrol grubuna oranla leptin düzeylerinin daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Bu araştırmacılar, yüksek leptin düzeyleri bulunan PKOS'lu kadınlarda leptinin daha az potent bir formunun bulunabileceğini veya hedef dokuda leptin yanıtının azalmış olabileceği hipotezini öne sürmüşlerdir. Bu bulgular üreme sisteminde leptin sinyal anomalilerinin bazı PKOS olgularında bulunabileceğini düşündürmektedir.

Chapman ve ark. PKOS'ta leptin konsantrasyonları ve antropometrik parametreler arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır (23). PKOS'taki obezitenin leptin metabolizması anomalileri ile ilişkili olmadığını bulmuşlardır. Hormon düzeyleri ve leptin konsantrasyonları arasında herhangi bir korelasyon saptamamışlardır. Leptin düzeyleri ile sadece VKI ve HDL kolesterol düzeyleri arasında ilişki bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda biz de VKI ve leptin düzeyleri arasında güçlü bir korelasyon saptadık ($r = 0,738$; $p < 0,001$). Ek olarak, kilo ve kalça çevresi leptin düzeyleri ile güçlü korelasyonlar gösterdi (Tablo 4). Buna karşın, metabolik ve hormonal parametreler arasında herhangi bir korelasyon saptamadık. Rölatif olarak az yağ dokusu bulunan zayıf olgularda dolaşımdaki leptinin büyük kısmı proteine bağlıdır. Obez bireylerde ise dolaşımdaki leptinin büyük kısmı serbest şekildedir ve muhtemelen biyoaktif proteindir. Bu nedenle, obez bireyler serbest leptine dirençlidir (42).

PKOS hastalarında metforminin pozitif etkisi bildirilmiştir. Biz de metforminin leptin düzeyleri üzerindeki etkisini araştırdık. Bir çalışmada, 23 obez PKOS hastası ve 19 düzenli adet gören obez hasta 4-5 ay süre ile metformin kullanmışlardır (32). Bizim çalışmamızın tersine metformin tedavisinden sonra leptin düzeylerinde düşme gözlenmiştir. Buna karşın, her 2 grupta tedavi sonrasında kilo kaybetmiş ve VKI azalmıştır. Bu nedenle, leptin düzeylerindeki azalmanın VKI azalması ile ilişkili olduğu, metforminin ovaryen fonksiyondaki pozitif etkisi nedeniyle olmadığı iddia edilmiştir. Bizim çalışmamızda, çalışma gruplarında anlamlı düzeyde kilo kaybı veya VKI değişikliği gözlemedik. Bu da ortalama leptin düzeylerindeki değişikliğin kilo ve VKI değişiklikleri ile olmadığı anlamına gelmektedir.

Son yıllarda metforminin PKOS hastalarında over fonksiyonu üzerinde pozitif etkileri olduğu gösterilmiştir (14-19). MF grubunda hastaların 4 olgunun spontan olarak gebe kalması metforminin over fonksiyonu üzerindeki pozitif etkisinin sonucu olabilir. Metforminin pozitif etkisinin leptin düzeyleri ile ilişkili olup olmadığını araştırdık.

Bazı yazarlar, metformin tedavisi ile 2 ayın sonunda leptin düzeylerinde geçici bir azalma görüldüğünü, fakat tedavinin sürdürülmesi ile leptin düzeylerinin tedavi öncesi değerlere hatta daha yüksek düzeylere çıktığını bildirmişlerdir (31). Bu durum, metforminin geçici etkisi olarak açıklanmıştır. Bizim çalışmamızda leptin düzeylerinin metformin tedavisi ile değişmemesi serum leptin düzeylerinin bu olası geçici etkiden sonra ölçülmüş olması ile açıklanabilir.

Glueck ve ark. metformin tedavisinin diyabetik olmayan obez hastalarda ($n = 31$) insülin ve leptin düzeylerini

azalttığını bildirmişlerdir (30). Biz de insülin düzeylerinde sınırdan anlamlılık gösteren azalma saptadık ($p = 0,057$). Bizim popülasyonumuzda insülin düzeylerinin sınırlı azalması, çalışmaya dahil etme kriterleri arasında hiperinsülineminin olmaması ve insülin düzeyi yüksek hastaların yanında insülin düzeyi normal olan hastaların da bulunması nedeniyle olabilir.

Bu çalışmada elde edilen en önemli veri MF+EE-SA grubunda ortalama leptin düzeylerinin düşmesi idi. MF grubunda tedavi sonrasında ortalama leptin düzeyleri bazal düzeylerden anlamlı biçimde farklı değildi, bu da insülin duyarlılığını artırıcı tedavinin leptin düzeylerini değiştirmediğini gösterdi. Ortalama LH ve serbest testosteron düzeylerinin de MF+EE-SA grubunda anlamlı düzeyde azalması leptin mekanizması ile androjen veya LH sentezi arasında bir çeşit ilişkinin sonucu olabilir.

Sir-Peterman ve ark.. leptinin pulsatilitesini araştırmış ve dolaşımda leptin ve LH pulslarının hem normal hem de PKOS hastalarında eş zamanlı olduğunu bildirmişlerdir (43). Leptinin primatlarda reproduktif aksa metabolik bir sinyal oluşturduğu öne sürülmüştür. Leptin, LH ve FSH konsantrasyonlarını ve LH salınım frekansını ve amplitüdünü artırır (22). Aşırı gıda kısıtlamasına maruz bırakılan hayvanlarda dolaşımdaki leptin düzeylerindeki azalma belirgin derecede azalmış LH ve salgılanması ile ilişkilidir (44). Ek olarak, hipotalamik amenoreesi olan hastalarda düzenli menstruasyonu olanlara oranla daha düşük leptin konsantrasyonları bulunmaktadır (45). Bugüne kadar leptin LH ve konsantrasyonları arasındaki bağlantının mekanizması aydınlatılamamıştır. LH ve estradiol osilasyonları leptin tarafından düzenlenir ve leptinin nokturnal artışları orta-geç folliküler fazda nokturnal LH değişikliklerini belirler.

İnsanlarda leptin sekresyonu yağ dokusu miktarından bağımsız olarak cinsiyete bağlı farklılıklar gösterir. Kadınlarda leptin konsantrasyonları erkeklere oranla 3 kat yüksektir (46). Leptin konsantrasyonlarının seksüel dimorfizminin androjen etkileri ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (22). Bu verilerle çelişen bir bulgu olarak PKOS olgularında androjen düzeyleri tedavi ile azalan olgularda leptin düzeylerinin de azalması ilginç bir sonuç olarak değerlendirilmiştir. Erkeklerin aksine kadındaki obezite artmış ovaryen androjen üretimi ile ilişkilidir ve bu fark leptin etkisine bağlı olabilir (28). Androjenler erkek ve kadınlarda leptin mekanizmasında farklı roller oynayabilir.

EE-CA kombinasyonu oral kontraseptif olarak etki eder. Leptin konsantrasyonlarının oral kontraseptiflerden etkilenmediği gösterilmesi estrojen ve/veya progesteronun periferik leptin konsantrasyonlarını etkilemediğine işaret etmektedir. Bu kadınlarda buna karşın leptin ve LH arasında gösterilmiştir (47). Bu bulgular, bu çalışmanın dolaşımdaki leptin düzeyindeki azalmanın LH ve/veya androjen düzeylerindeki azalmaya bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

İn vitro çalışmalar leptinin overdeki steroidogenezin düzenlenmesinde bazı etkileri olduğunu ortaya koymuştur. Over granüloza ve teka hücrelerinin leptin reseptörlerine sahip olduğu bulunmuştur (48). Bu hücrelerdeki leptin reseptörleri leptinin ovaryen steroidogenez üzerindeki direkt etkisi olduğunu düşündürmektedir. PKOS'ta gözlenen yüksek leptin düzeylerinin insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1)'in dominant follikülleri sensitize edici etkilerini engelleyerek infertilitede rol oynadığı öne sürülmektedir (49). İnsan granüloza hücre kültürlerinde LH sentezlenmesi estradiol tarafından indüklenir ve bu etki leptin tarafından inhibe edilir. Ek olarak, IVF ile gebe kalan PKOS'lu kadınlarda başarısız olunanlara oranla folliküler sıvıdaki ortalama leptin düzeyleri daha düşük bulunmuştur (27). Bu bilgiler, insan overinde pre- ve postovulatuvar follikül gelişimini etkileyen ve leptini içeren

otokrin bir mekanizmanın varlığını göstermektedir (22). Leptin-reproduktif aks etkileşimleri ile ilgili çelişen sonuçlar leptinin otokrin ve direkt intraovaryen etkileri ile açıklanabilir.

Sonuç olarak, bu çalışma leptin düzeylerinin PKOS hastalarında metformin tedavisi ile azaldığını bildiren önceki çalışmaları desteklememektedir. Buna karşın, EE-SA androjen azaltıcı tedavi olarak eklendiğinde ortalama leptin düzeyleri düşmüştür. Artan insülin duyarlılığı leptin düzeyleri üzerinde etkili değildir ancak androjen düzeylerinin baskılanması veya leptin düzeylerinin azalması leptin düzeylerindeki düşüş için açıklayıcı bir mekanizma olabilir. Yapılan birçok çalışmaya rağmen, PKOS'ta leptinin rolü ve reproduktif aks ile ilişkisi üzerine çelişen raporlar bulunduğu için kesin patofizyolojik mekanizmanın aydınlatılması için yeni ve detaylı çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. McKenna TJ. Pathogenesis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med* 1988; 318: 558-61.
2. Barnes R, Rosenfield RL. Polycystic Ovary Syndrome: Pathogenesis and Treatment. *Ann Internal Med* 1989; 110: 386-99.
3. Shoupe D, Kumar DD; Lobo RA. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147: 588-92.
4. Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL, Kaplan SA. Insulin resistance in Non-obese patients with polycystic ovarian disease. *1983; 57: 356-9.*
5. Barbieri RL, Ryan KJ. Hyperandrogenism, insulin resistance, and acanthosis nigricans syndrome: A common endocrinopathy with distinct pathophysiologic features. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147: 90-101.
6. Barbieri RL, Makris A, Randall RW, Daniels G, Kistner 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.
7. Dunaif A, Green G, Futterweit W, Dobrjansky A. Suppression of Hyperandrogenism Does not Improve Peripheral or Hepatic Insulin Resistance in the Polycystic Ovary Syndrome *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 699-704.
8. Anttila L, Ding Y-Q, Ruutiainen K, Erkkola R, Irjala K, Huhtaniemi I. Clinical features and circulating gonadotropin, insulin, and androgen interactions in women polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1991; 55: 1057-61.
9. Poretsky L. On the Paradox of Insulin-Induced Hyperandrogenism in Insulin-Resistant States. *Endocrine Reviews* 1991; 12: 3-13.
10. Ciaraldi TP, El-Roeiy A, Madar Z, Reichart D, Olefsky JM, Yen SSC. Cellular Mechanisms of Insulin Resistance in Polycystic Ovarian Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 577-83.
11. Dunaif A. Insulin Resistance and the Polycystic Ovary Syndrome: Mechanism and Implications for Pathogenesis. *Endocrine Reviews* 1997; 18(6): 774-800.
12. Legro RS, Kunesman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and Predictors of risk for Type 2 Diabetes Mellitus and Impaired Glucose Tolerance in Polycystic Ovary Syndrome: A Prospective, Controlled Study in 254 Affected Women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 165-9.
13. Stumvoll M, Nurjhan N, Periello G, Dailey G, Gerich JE. Metabolic effects of metformin in non-insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995; 333: 550-4.
14. Velazquez EM, Mendoza S, Harner T, Sosa F, Glueck 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.
15. Kolodziejczyk B, Duleba AJ, Spaczynski RZ, Pawelczyk L. Metformin therapy decreases hyperandrogenism and hyperinsulinemia in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2000; 73: 1149-54.
16. Ünlühizarci K, Keleştimur F, Bayram F, Şahin Y, Tutuş A. The effects of metformin on insulin resistance and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1999; 51: 231-6.
17. Moghetti P, Castello R, Negri C, Tosi F, Perrone F, Caputo M, Zanolini E, Muggeo M. metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: A randomised, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 139-46.
18. Velazquez EM, Acoata A, Mendoza SG. Menstrual cyclicity after metformin therapy in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 392-5.
19. De Leo V, la Marca A, Ditto A, Morgante G, Cianci A. Effects of metformin on gonadotropin induced ovulation in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1999; 72: 282-5.
20. Acbay O, Gündoğdu S. Can metformin reduce insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Fertil Steril* 1996; 65: 946-9.
21. Ehrmann DA, Cavaghan MK, Imperial J, Sturis J, Rosenfield RL, Polonsky KS. Effects of metformin on insulin secretion, insulin action, and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 524-30.

22. Gonzalez RR, Simon C, Caballero-Campo P, Norman R, Chardonnos D, Devoto L, Bischof P. Leptin and reproduction. *Human Reprod* 2000; 6: 290-300.
23. Chapman IM, Wittert GA, Norman RJ. Circulating leptin concentrations in polycystic ovary syndrome: relation to anthropometric and metabolic parameters. *Clin Endocrinol* 1997; 46: 175-81.
24. Rouru J, Anttila L, Koskinen P, Penttilä T-A, Irjala K, Huupponen R, Koulou M. Serum leptin concentrations in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1697-700.
25. Mantzoros CS, Dunaif A, Flier JS. Leptin concentrations in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 1687-91.
26. Gennarelli G, Holte J, Wide L, Berne C, Lithell H. Is there a role for leptin in the endocrine and metabolic aberrations of polycystic ovary syndrome? *Human Reprod* 1998; 13: 535-41.
27. Mantzoros CS, Cramer DW, Liberman RF, Barbieri RL. Predictive value of serum and follicular leptin concentrations during assisted reproductive cycles in normal women and in women with the polycystic ovary syndrome. *Human Reprod* 2000; 15: 539-44.
28. Jacobs HS, Conway GS. Leptin, polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Human Reprod Update* 1999; 5: 166-71.
29. El Orabi H, Ghalia AA, Khalifa A, Mahfouz H, El Shalkani A, Shoieb N. Serum leptin as an additional possible pathogenic factor in polycystic ovary syndrome. *Clin Biochem* 1999; 32: 71-5.
30. Glueck CJ, Fontaine RN, Wang P, Subbiah MTR, Weber K, Illig E, Streicher P, Sieve-Smith L, Tracy TM, Lang JE, McCullough. Metformin reduces weight, centripetal obesity, insulin, leptin, and low-density lipoprotein cholesterol in non-diabetic, morbidly obese subjects with body mass index greater than 30. *Metabolism* 2001; 50: 856-61.
31. Morin-Papunen LC, Koivunen RM, Tomas C, Ruokonen A, Martikainen HK. Decreased serum leptin concentrations during metformin therapy in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2566-2568.
32. Kowalska I, Kinalski M, Strackowski M, Wolczynski, Kinalska I. Insulin, leptin IGF-1 and insulin dependent protein concentrations after insulin sensitising therapy in obese women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2001; 144: 509-15.
33. Caro JF, Sinha MK, Kolaczynski JW, Zhary PL, Considine RV. Leptin: the tale of an obesity gene. *Diabetes*. 1996; 45: 1455-1462.
34. Chehab F, Lim M, Lu R. Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin. *Nat Genet* 1995; 334: 324-5.
35. Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, Qu D, Lowell B, Maratos-Flier E, Flier JS. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 1996; 382: 250-2.
36. Ahima RS, Dushay J, Flier SN, Prabakaran D, Flier JS. Leptin accelerates the timing of puberty in normal female mice. *J Clin Invest* 1997; 99: 391-5.
37. Messinis IF, Milingos SD, Alexandris IE. Leptin concentrations in normal women following bilateral ovariectomy. *Hum Reprod* 1999; 14: 913-8.
38. Karlsson C, Lindell K, Svensson E, Bergh C, Lind P, Billig H, Carlsson LM, Carlsson B. Expression of functional leptin receptors in human ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4144-8.
39. Saladin R, De Vos P, Guerre-Millo M, Leturque A, Girard J, Staels B, Auwerx J. Transient increase in obese gene expression after food intake or insulin administration. *Nature* 1995; 377: 527-9.
40. Cusin I, Sainsbury A, Doyle P, Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. The *ob* gene and insulin. A relationship leading to clues to the understanding of obesity. *Diabetes* 1995; 44: 1467-70.
41. Brzechffa PR, Jakimiuk AJ, Agarwal SK, Weitsman SR, Buyalos RP, Magoffin DA. Serum immunoreactive leptin concentrations in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 Nov; 81(11): 4166-9.
42. Hoggard N, Hunter L, Trayhurn P, Williams LM, Mercer JG. Leptin and reproduction. *Proc Nutr Soc* 1998; 57: 421-7.
43. Sir-Petermann T, Piwonka V, Perez F, Maliqueo M, Recabarren SE, Wildt L. Are circulating leptin and luteinizing hormone synchronized in patients with polycystic ovary syndrome?
44. Cunningham MJ, Clifton DK, Steiner RA. Leptin's actions on the reproductive axis: perspectives and mechanisms *Biol Reprod* 1999; 60: 216-22.
45. Licinio J, Negrao AB, Mantzoros C, Kaklamani V, Wong ML, Bongiorno PB, Mulla A, Cernal L, Veldhuis JD, Flier JS, McCann SM, Gold PW. Synchronicity of frequently sampled, 24-h concentrations of circulating leptin, luteinizing hormone, and estradiol in healthy women. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 2541-6.
46. Sinha MK, Caro JF. Clinical aspects of leptin. *Vitam Horm* 1998; 54: 1-30.
47. Teirmaa T, Luukkaa V, Rouru J, Koulou M, Huupponen R. Correlation between leptin and luteinizing hormone during the menstrual cycle in normal-weight women *Eur J Reprod* 1998; 139: 190-4.
48. Agarwal SK, Vogel K, Magoffin DA. Leptin antagonizes IGF-1 augmentation of FSH stimulated oestradiol production in human granulosa cells. *Hum Reprod* 1997; 12: 68.
49. Zachow RJ, Magoffin DA. Direct ovarian effects of leptin: impairment of synergistic action of insulin-like growth factor-I on follicle stimulating hormone-dependent estradiol-17 beta production by rat ovarian granulosa cells. *Endocrinology* 1997; 138: 847-50.

GEBELİK NEDENLİ HİPERTANSİYON OLGULARINDA GLİKOZ İNTOLERANSI

Glucose Intolerance in Pregnancy Induced Hypertension

Dr. Hakan PEKER, Dr. Selçuk ÖZDEN, Dr. Vedat DAYICIOĞLU

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Yüksek Riskli Gebelik Servisi

ÖZET

Amaç: Preeklampşik olgularda anormal glikoz toleransının, dislipideminin, insülin rezistans bulgularının saptanması, vücut kitle indeksi (BMI) ile preeklampsi, glikoz intoleransı- diabet ve dislipidemi arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

Materyal ve Metod: Çalışma, Nisan 2001-Haziran 2002 tarihleri arasında hastanemize başvuran 24-40 gebelik haftalarındaki olgular arasından rasgele olarak seçilen preeklampşik 65 olgu ve medikal problemi olmayan 55 olgu üzerinde prospektif olarak yapıldı. Tüm olguların BMI'leri belirlendi. HDL, VLDL, LDL, total kolesterol, trigliserid, ürik asit ölçümleri yapıldı. 100gr oral glikoz tolerans testi uygulandı.

Bulgular: Preeklampsi grubunda anormal glikoz toleransı oranı, BMI, VLDL, total kolesterol, trigliserid değerleri daha yüksek bulundu. Preeklampsi grubunda BMI, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Preeklampsi grubunda kontrol grubuna göre VLDL, total kolesterol, trigliseridler anlamlı derecede yüksek bulundu. Preeklampşik olguların tüm BMI gruplarında, VLDL, total kolesterol, trigliserid, ürik asit daha yüksek bulundu. BMI>26 olan olgularda glikoz intoleransı %60, gestasyonel diabet %83.3 oranında saptandı.

Sonuç: Preeklampside, glikoz intoleransı, hiperürisemi, obezite, dislipidemi kapsayan insülin rezistans sendromuna ait bulgular izlenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Preeklampsi, Glikoz intoleransı, Vücut kitle indeksi (BMI).

ABSTRACT

Objective: To determine abnormal glucose tolerance, dyslipidemia, insulin resistance findings and also the relationship between BMI and preeclampsia, glucose intolerance-diabetes mellitus and dyslipidemia in preeclamptic cases.

Materials and Methods: Our study was performed prospectively with pregnant women at 24-40 gestational age who were admitted to our hospital during April 2001-June 2002. 65 preeclamptic women and 55 women without medical problems were chosen coincidentally among these patients. In each case BMI was measured. HDL, VLDL, LDL, total cholesterol, triglyceride, uric acid measurements were done. 100gr OGTT was carried out.

Results: In preeclamptic cases, abnormal glucose tolerance rate, BMI, VLDL, total cholesterol, triglyceride measurements were found out to be high. In comparison with control group BMI, VLDL, total cholesterol, triglyceride were evaluated significantly higher in preeclamptic group. In each BMI group, VLDL, total cholesterol, triglyceride, uric acid were higher in preeclamptic cases. In the cases having BMI>26 glucose tolerance was %60 and gestational diabetes mellitus was %83.3.

Conclusions: In preeclampsia, insulin resistance syndrome findings including hyperuricemia, obesity, dyslipidemia were present.

Key words: Preeclampsia, glucose intolerance, body mass index BMI.

GİRİŞ

Gebeliğe bağlı hipertansiyon, kanama ve infeksiyon ile beraber maternal morbidite ve mortaliteye sebep olan, en sık üç nedenden biridir(1).

Gebelik, potansiyel olarak diabetojeniktir(2). Hipertansiyon, anormal glikoz toleransı ile ilişkilidir. Ayrıca gebeliğe bağlı hipertansiyon ve preeklampsi insidanslarının Tip I diabetik gebeliklerde arttığı gösterilmiştir(3). Goldman ve arkadaşları hamileliğe bağlı hipertansiyon ve preeklampsinin gestasyonel diabetes mellituslularda (GDM), kontrol grubundan daha yaygın olduğunu bildirdiler(4).

Gebeliğe bağlı hipertansiyon ve preeklampsinin gelişimi, glikoz intoleransının şiddetiyle ilgilidir(4). Tüm diabetli kadınlar yüksek gebelik hipertansiyonu riski altındadır. Bu risk faktörü diabetin şiddeti ile doğrudan ilgilidir(5). Diabetik gebeler arasındaki hipertansif komplikasyon oranı diabetik

olmayan kadınlardan daha yüksektir(6).

İnsülin rezistansının bileşenleri arasında obezite, hipertansiyon, hiperlipidemi ve glikoz intoleransı vardır. Serum ürik asit konsantrasyonları ile insülin rezistansı arasında sıkı bir bağ vardır(7). Preeklampşik kadınlarda ürik asit klirensi azalırken, serum ürik asit konsantrasyonu artmaktadır (8).

Preeklampşik kadınlarda, kalbi koruyucu lipoprotein olan HDL (High Density Lipoprotein) kolesterol miktarı azalır. Kardiyovasküler hastalıkla ilgili olan LDL (Low Density Lipoprotein) ve VLDL (Very Low Density Lipoprotein) miktarı artar. Bu değişikliklerin hepsi doğumdan kısa bir süre sonra normale döner(9).

Bu çalışmanın amacı preeklampside anormal glikoz toleransı ve dislipideminin saptanması ve ayrıca vücut kitle indeksi (BMI) ile preeklampsi, glikoz intoleransı- diabet, dislipidemi arasındaki ilişkinin irdelenmesidir.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışma, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde Nisan 2001-Haziran 2002 tarihleri arasında preeklampsisi ünitesi ile yüksek riskli gebelik servisinde takip edilen 24-40 haftalardaki tekiz gebelik olguları arasından rasgele olarak seçilen 65 preeklampstik olgu (çalışma grubu) ve medikal problemi olmayan 55 olgu (kontrol grubu) üzerinde prospektif olarak yapıldı.

Preeklampsisi tanısı, diyastolik kan basıncının 6 saat arayla ölçümünde >90 mmHg bulunması, proteinürinin spot idrarda $>+2$, 4 saat arayla $>+1$ veya 24 saatte >300 mg saptanması ile konuldu. Çalışma grubumuzdaki olguların sistemik rahatsızlıkları ve sigara içme anamnezi yoktu, birinci derece akrabalarında diyabet ve hipertansiyon öyküsünün olmamasına dikkat edildi.

Preeklampstik hasta grubumuz klinik ve laboratuvar bulgularına göre hafif ve ağır olarak sınıflandırıldı. Hafif preeklampsisi kriterlerimiz: diyastolik kan basıncının 100mmHg'nın altında olması, proteinürinin spot idrarda $+1$ veya 24 saatlik idrarda 300 mg'dan fazla olması, serum kreatinin <1.2 mg/dl, trombositopeni $>100000/\text{mm}^3$, karaciğer enzimlerinin minimal yüksekliği, maternal baş ağrısı, görme bozukluğu, üst karın ağrısı, oligüri, akciğer ödeminin olmaması, fetusta büyüme geriliğinin görülmemesi iken; ağır preeklampsisi kriterlerimiz: diyastolik kan basıncının 110 mmHg veya üstü seyretmesi, proteinürinin spot idrarda $+2$ veya 24 saatlik idrarda 2 gr'dan fazla olması, serum kreatinin >1.2 mg/dl, trombositopeni $<100000/\text{mm}^3$, karaciğer enzimlerinin belirgin yüksekliği, maternal baş ağrısı, görme bozukluğu, üst karın ağrısı, oligüri, akciğer ödeminin olması, fetusta belirgin büyüme geriliğinin görülmesiydi(1).

Kontrol grubumuz, 100 gr Oral Glikoz Tolerans Testi, tam idrar tahlili ve biokimya değerleri normal olan, özel bir ilaç tedavisi almayan gebelerden meydana getirildi.

Tüm olguların boy ve kiloları ölçülerek, $\text{BMI}=\text{Kg}/\text{boy}^2 (\text{m}^2)$ (Quetelet index)(10) formülü ile hesaplandı.

Çalışma ve kontrol grubu, açlık kan şekeri normal sınırlarda değerlendirildikten sonra 10-12 saatlik açlık dönemi sonrasında 100gr oral glikoz tolerans testi (OGTT) uygulandı. Glikoz ölçümü glikoz oksidaz yöntemi ile yapıldı. Test süresi boyunca olgular, fiziksel aktiviteden uzak, istirahat halinde tutuldular. 100gr OGTT değerleri, Carpenter & Coustan kriterlerine(11) göre değerlendirildi. Kan şekeri değerleri: açlık >95 mg/dl; 1. saat >180 mg/dl; 2. saat >155 mg/dl; 3. saat >140 mg/dl ise yüksek kabul edildi. Eğer iki veya daha fazla değer patolojik ise: gestasyonel diyabet, bir değer patolojik ise: glikoz intoleransı olarak değerlendirildi.

Çalışma grubumuzdan elde edilen venöz kanlar, 3000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek serum elde edildi ve -20°C 'de saklandı. Çalışma günü cihazların kalibrasyonları yapıldı. Kalibrasyon yapıldıktan sonra kontrol serumları okundu. Cihazın güvenilirliği test edildikten sonra biriktirilmiş serumlar,

Ektachem 750 otoanalizöründe çalışıldı.

Preeklampsisi ve kontrol grubuna ait olgular, BMI'larına göre gruplandırıldı. BMI'e göre olgular 20-26 (normal), 26-29 (yüksek kilolu), 29 ve üstü (obez) olmak üzere üç gruba ayrıldı(10). Çalışma grubumuzda BMI değeri 12-20 (düşük kilolu) olan olgu yoktu. Üç gruptaki preeklampsisi ve kontrol olgularının HDL, VLDL, LDL, total kolesterol, trigliserid, ürik asit değerleri karşılaştırıldı.

Verilerin istatistiksel analizler GraphPad Prisma V.3 paket programı ile yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra çoklu gruplar arası karşılaştırmalarda tek yönlü varyans analizi, alt grup karşılaştırmalarında Tukey çoklu karşılaştırma testi, ikili grupların karşılaştırılmasında bağımsız t testi yapıldı. Sonuçlar, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde, %95'lik güven aralığında değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışma grubundaki olgularımızın 27'si hafif preeklampstik, 38'i ağır preeklampstik idi. Çalışma ve kontrol grubunun gebelik haftası, gravida, parite, yaşayan çocuk, abortus, maternal yaş değerleri arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 1).

Tablo 1: Olguların Demografik Dağılımı

	Preeklampsisi n=65	Kontrol n=55	p
Gebelik haftası	32.09 $\pm$ 4.57	32.02 $\pm$ 4.55	>0.05
Gravida	2.4 $\pm$ 2.10	1.95 $\pm$ 1.16	>0.05
Parite	1.02 $\pm$ 1.67	0.65 $\pm$ 1.0	>0.05
Yaşayan çocuk	0.95 $\pm$ 1.51	0.56 $\pm$ 0.90	>0.05
Abortus	0.28 $\pm$ 0.60	0.20 $\pm$ 0.49	>0.05
Maternal yaş	27.37 $\pm$ 5.26	25.93 $\pm$ 4.66	>0.05

100gr yüklemesinden sonra her saate ait glikoz değerleri preeklampsisi grubunda daha yüksek bulundu. 100gr OGTT yapılarak preeklampsisi grubunda anormal glikoz toleransı saptandı.

Hafif preeklampstik grupta 100gr OGTT uygulamasından sonra, olguların 3 tanesinde (%11.1) glikoz intoleransı, 4 tanesinde (%14.8) gestasyonel diyabet, 20 tanesinde (%74.1) normal glikoz toleransı saptandı.

Ağır preeklampside, hafif preeklampsisiye oranla daha fazla gestasyonel diyabetes mellitus ve glikoz intoleransı varlığı saptandı. Ağır preeklampstik grupta 100gr OGTT ile, olguların 7 tanesinde (%18.4) glikoz intoleransı, 14 tanesinde (%36.8) gestasyonel diyabet, 17 tanesinde (%44.7) normal glikoz toleransı saptandı.

Ağır preeklampstik ve kontrol grubu arasında 100gr OGTT'nin her saatindeki kan şekeri değerleri arasında istatistiki bakımdan anlamlı fark izlenirken, hafif preeklampstik olgular ile kontrol grubu arasında anlamlı fark gözlenmedi. Farklı olarak, hafif ve ağır preeklampstik olguların 2. saat kan şekeri değerleri arasında istatistiki açıdan anlamlı fark bulundu. Preeklampsinin şiddeti arttıkça, glikoz tolerans bozukluğu da artmaktaydı. (Tablo 2)

Preeklampsia grubunda BMI, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu.

Preeklampsia grubunda kontrol grubuna göre VLDL, total kolesterol, trigliseridler anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.0001$). LDL, preeklampsia grubunda daha yüksek ise de istatistiksel olarak anlamlı derecede değildi. HDL, preeklampsia grubunda daha düşük saptanmasına rağmen bu da istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Preeklampsia grubunda kontrol grubuna göre ürik asit, anlamlı derecede yüksek saptandı.

VLDL, total kolesterol, trigliserid değerleri, hafif preeklampsia ve kontrol ile ağır preeklampsia ve kontrol grupları arasında istatistiki açıdan anlamlı fark içerirken, hafif ve ağır preeklampstikler arasında anlamlı fark yoktu. HDL ve LDL değerleri için üç grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 2).

Tablo 2: Hafif ve ağır preeklampstik olgular ile kontrol grubundaki 100gr OGTT, lipid profili ve ürik asit değerleri

	Hafif preeklampsia n=27	Ağır preeklampsia n=38	Kontrol n=55	P
OGTT 0. saat	84.41±17.55	93.26±22.35	81.67±4.64	< 0.01
1. saat	145.11±35.61	154.78±31.88	138.44±23.41	< 0.05
2. saat	132.59±31.61	148.83±31.04	111.87±19.24	< 0.0001
3. saat	105.59±30.65	117.75±32	93.65±18.52	< 0.0001
HDL	60.26±21.73	67.03±25.09	68.22±16.26	> 0.05
VLDL	69.41±20.04	69.61±20.86	39.87±12.90	< 0.0001
LDL	136±57.60	137.63±49.47	121.71±36.81	> 0.05
T.Kolesterol	265.63±65.80	273.42±66.83	233.35±39.31	< 0.001
Trigliserid	346.85±100.33	348.03±104.20	201.38±65.63	< 0.0001
Ürik Asit	6.34±1.64	6.18±1.5	3.38±0.96	< 0.0001

Hafif preeklampsia ve kontrol grubu ile ağır preeklampsia ve kontrol grubu arasında ürik asit değerleri için anlamlı fark bulunmuşken, hafif ve ağır preeklampstik olgular arasında bu fark gözlenmedi (Tablo 2).

BMI'sı 20-26, 26-29, 29 ve üstü gruplarda, preeklampsia ve kontrol olguları arasında gebelik haftası, gravida, parite, yaşayan çocuk, abortus, matenal yaş açısından anlamlı fark saptanmadı.

Tüm BMI gruplarında, preeklampsia ve kontrol olgularında HDL, LDL değerleri arasında anlamlı fark yokken, VLDL, total kolesterol, trigliserid ve ürik asit değerleri anlamlı derecede farklıydı (Tablo 3).

Tablo 3: Tüm BMI gruplarında lipid profili ve ürik asit değerleri

	BMI: 20 -26		BMI: 26 -29		BMI >29	
	Preeklampsia n=16	Kontrol n=30	Preeklampsia n=16	Kontrol n=11	Preeklampsia n=33	Kontrol n=14
HDL	64,2±30,0	69,6±17,9	64,6±23,5	67±12,4	64,0±21,3	66,1±16,0
VLDL	74,6±21,0*	39,1±13,4*	62,0±17,3*	37,1±5,0*	70,7±21,0*	43,8±15,7*
LDL	145,3±51,9	128,0±33,7	148,8±54,9	120,7±37,5	127,1±51,4	108,9±41,7
T.Kolesterol	282,3±79,9**	243,2±35,7**	275,1±66,6**	224,9±35,9**	261,9±59,0**	218,9±45,5**
Trigliserid	373,0±105,2*	198,9±68,9*	309,1±86,0*	185,8±25,2*	353,8±104,8*	218,9±78,7*
Ürik Asit	6,2±1,7*	3,1±0,8*	6,2±1,8*	3,5±0,6*	6,3±1,4*	3,8±1,3*

* : $p < 0,0001$ ** : $p < 0,05$

Tablo 4'e göre normalin üstü (>26) BMI'ya sahip olgularda daha fazla glikoz intoleransı ve gestasyonel diabet

saptandı.

BMI'sı 20-26, 26-29, 29 olan olguların oranları preeklampsia grubunda sırası ile, %34.8 (16 olgu), %59.3 (16 olgu) ve %70.2 (33 olgu) iken, kontrol grubunda sırası ile, %65.2 (30 olgu), %40.7 (11 olgu), %29.8 (14 olgu) idi.

Tablo 4: Preeklampstik olguların BMI gruplarında glikoz intoleransı ve gestasyonel diabet olgu dağılımı

	BMI: 20-26	BMI: 26-29	BMI: 29
Gil. İntoleransı	4 (%40)	2 (%20)	4 (%40)
Gest. Diabet	3 (%16.7)	7 (%38.9)	8 (%44.4)
Normal	9 (%24.3)	7 (%18.9)	21 (%56.8)

TARTIŞMA

Gebelik, diabetojenik bir durumdur(2). Normal gebelik, orta derecede açlık hipoglisemisi, tokluk hiperglisemisi ve hiperinsülinemi ile karakterizedir. Normal glikoz toleransı, pankreatik beta hücreler tarafından salınan insülin sekresyonundaki artış ile sağlanır. Birinci derece akrabalarında Tip II diabetes mellitus (DM) olan hastalarda GDM'nin görülmesi yaygındır(2).

GDM olan hastalarda doğum sonrasını takip eden kronik hipertansiyonun yanı sıra %10 dolayında gebeliğe bağlı hipertansiyon görülür. Buna ek olarak GDM'li hastalar, Tip II DM olanlara bağlı olarak obezite ve lipid anormalliklerinin gerçekleşme olasılığını arttırmıştır. Artmış plazma trigliseridin, diabetin gelişimi tarafından komplike edilen hamileliklerde rapore edilmiştir(2).

Preeklampside hipertrigliseridemi, endotelyal disfonksiyona neden olur. Preeklampside gözlenen düşük plazma HDL kolesterol seviyeleri azalmış prostasiklin seviyelerine katkıda bulunabilir(12).

Obezite, preeklampsinin yanı sıra gebeliğe bağlı hipertansiyon gelişiminde kesin bir risk faktörüdür. Stone ve arkadaşları yüksek BMI'nın şiddetli preeklampsia için serbest bir risk faktörü olduğunu ileri sürmüşlerdir(13). Sattar ve Innes'in yaptığı çalışmalara göre, artmış obezite ile beraber daha yüksek bir preeklampsia riski vardır ve insülin seviyeleri hipertansif gebelerde daha yüksektir(12,14). Bu yapılmış çalışmalarla uyumlu olarak, çalışmamızda preeklampstik gruptaki BMI değerini kontrol grubuna göre, istatistiki açıdan anlamlı derecede yüksek bulduk ($p < 0.0001$). Ayrıca çalışmamızda, BMI arttıkça preeklampsia oranının arttığını ve bu oranın obez grupta en fazla (%70.2) olduğunu saptadık. Hafif ve ağır olarak preeklampstik grubu ayırıp, kontrol grubu ile ayrı ayrı karşılaştırdığımızda, BMI, hafif ve ağır preeklampsia olgularında anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p < 0.0001$).

Ma ve Lao'nun yaptığı çalışma(15) ile uyumlu olarak, çalışmamızda obez grupta daha yüksek oranda (%44.4) GDM olgusu saptadık.

Suhonen ve Teramo'nun(3) çalışmasında, gebeliğe bağlı hipertansiyon ve preeklampsia, GDM'li kadınlarda kontrol grubundan çok daha sık gözlenmiştir.

Kharb yaptığı çalışmada(16), serum ürik asit konsantrasyonlarını, normal gebelere kıyasla preeklampsilerde önemli derecede yüksek bulmuştur. Ürik asitin dolaşımdaki artmış konsantrasyonları preeklampsinin önemli bir işaretidir.

Lim ve arkadaşları 344 gebede yaptığı çalışmada(17), serum ürik asit seviyelerini normal gebelere kıyasla preeklampstiklerde yüksek bulmuştur.

Kharb ve Lim'in yaptığı çalışmalarla uyumlu olarak(16,17), çalışmamızda serum ürik asit değerlerini, preeklampstiklerde kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulduk ($p < 0.0001$). Preeklampstik grubu hafif ve ağır olarak ayırdığımızda, hafif preeklampsisi ile kontrol grubu ve ağır preeklampsisi ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanırken, hafif ile ağır preeklampstik olgular arasındaki fark anlamsızdı. Lim'in çalışmasına(17) bir bakıma ters düşecek şekilde, preeklampsinin ciddiyeti ile serum ürik asit değerleri arasında anlamlı bir ilişki gözlemedik. Preeklampstik grupta ortalama serum ürik asit seviyesini 6.25 mg/dl olarak elde ettik.

Gebeliklerinin III. trimesterlerinde olan kadınlar arasında yapılan bazı kontrollü profil çalışmaları, hipertansif kadınların göreceli olarak hiperinsülinemik ve glikoz intolerant olduklarını ortaya koymaktadır. Bu ilişki, gebelik yaşı, kilo, gebelik dönemi ve diğer potansiyel faktörlerden bağımsızdır (14). Çalışmamızda da preeklampsisi ve kontrol grubu arasında gebelik yaşı, gravida, parite, yaşayan çocuk, abortus, maternal yaş arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Lindsay ve arkadaşları(3,18), önceki çalışmalarla uyumlu olarak, preeklampsisi ve diyabet arasında ilişki olduğunu saptamışlardır.

Lindsay ve arkadaşları(18) 4618 gebede yaptığı çalışmada, 100gr OGTT'de bir değeri bozuk olan hastaların %7.9 oranında preeklampsisi geliştirdiğini ve anormal glikoz toleransı ile preeklampsisi arasında ilgi olduğunu vurgulamışlardır.

Çalışmamızda, tüm preeklampstiklerde %27.7 GDM, %15.4 glikoz intoleransı saptanmışken, hafif preeklampstiklerde %14.8 GDM, %11.1 glikoz intoleransı, ağır preeklampstiklerde %36.8 GDM, %18.4 glikoz intoleransı bulunmuştur.

Suhonen 284 glikoz intoleransı olan gebede yaptığı çalışmada(3), Lindsay'in çalışmasına ters düşecek şekilde OGTT'de bir değeri patolojik olanlarda gebeliğe bağlı hipertansiyon ve preeklampsisi riskini yüksek bulmamıştır.

Tallarigo ve arkadaşlarının III. trimesterde 249 gebede yaptıkları çalışmada, 100gr OGTT'nin 2. saat değeri ile preeklampsisi arasında korelasyon saptamıştır(19). Yaptığımız çalışmada, 100gr OGTT 2.saat değerini ağır preeklampstik grupta, hafif preeklampstik olgulara göre anlamlı şekilde yüksek bulduk. Ayrıca preeklampsinin şiddeti arttıkça, OGTT'nin her saatine ait kan şekeri değerleri de artmaktadır.

Lorentzen ve arkadaşları(20) 10 preeklampstik olguda yaptıkları çalışmada, çalışmamıza ters düşecek şekilde açlık kan şekerini preeklampstiklerde daha düşük bulmuşlardır. Oysa çalışmamızda preeklampstik olguların ortalama açlık kan şekeri

89.58 mg/dl, kontrol grubunun 81.67 mg/dl olarak değerlendirildik.

Yapılan çalışmalar daha çok, pregestasyonel diyabet olan veya gestasyonel diyabet gelişen gebelerde preeklampsisi sıklığının arttığını, gebelik öncesi hipertansiyonu olanların ise, gebeliklerinde diyabet ve preeklampsisi geliştirebileceğini gösterir niteliktedir.

Çalışmamızda preeklampstik olguların VLDL, total kolesterol, trigliserid değerleri kontrol grubuna göre istatistiki açıdan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0.0001$). Preeklampstik olgularda, kontrol grubuna göre HDL daha düşük, LDL daha yüksek değerlerde bulunmuş olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamsızdır. Preeklampstik olgularımız, hafif ve ağır olarak ayrılıp kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, VLDL, total kolesterol, trigliserid hafif preeklampsisi ile kontrol ve ağır preeklampsisi ile kontrol olguları arasında anlamlı fark içerirken, HDL ve LDL için anlamlı fark yoktur. Lipid ve lipoproteinler, hafif ve ağır preeklampstik olgular arasında karşılaştırıldığında, anlamlı bir fark elde edilememesi, bize preeklampsinin şiddeti ile lipid ve lipoproteinler arasında bir ilişki olmadığını düşündürmüştür.

Khaliq ve arkadaşları(21) preeklampstiklerde trigliserid, total kolesterol, LDL, VLDL önemli derecede yüksek, HDL'yi anlamlı derecede düşük saptamışlardır.

Ware-jauregui ve arkadaşları(22) 125 preeklampstik gebede yaptığı çalışmada, VLDL ve trigliseridi preeklampstiklerde bariz yüksek bulmuşlardır.

Wetzka ve arkadaşları araştırmalarında(23), preeklampstiklerin trigliserid düzeylerini önemli düzeyde yüksek bulmuşlar ve artmış trigliseridin, preeklampsisi patogenezinde önemli rol oynayabileceğini ileri sürmüşlerdir. Bu çalışmacılara göre VLDL gibi trigliseridten zengin lipoproteinler, endotelial hücreleri hasara uğratabilir. Endotelial prostasiklin sekresyonu azalır, tromboksan artar. Vazokonstriksiyon ve trombosit agregasyonu meydana gelir.

Thadhani ve arkadaşları(24) preeklampstik olgularda hiperkolesterolemi saptayıp, bunun preeklampsisi için yüksek risk içerdiğini belirtmişlerdir.

Franz'a göre(25) gebeliğe bağlı hipertansiyon olanlarda, trigliserid ve LDL artmış, HDL azalmıştır, LDL anlamlı derecede yüksektir.

Murai ve arkadaşlarına göre(26), preeklampstiklerde BMI ve trigliseridler yüksektir.

Roberts ve Cooper yaptıkları çalışmada (27) preeklampside, HDL'nin azaldığını, VLDL'nin arttığını belirtmişlerdir.

Olgularımızı BMI'larına göre grupladığımızda, her grupta preeklampstik olguların VLDL, total kolesterol, trigliserid, ürik asit değerlerini, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptadık. Olgularımızı BMI'larına göre gruplamadığımızda da preeklampstik grupta aynı sonucu elde ettik. Bu sonuç bize dislipideminin BMI'dan etkilenmediğini gösterdi.

İnsülin rezistansının bileşenleri arasında obezite, hipertansiyon, hiperlipidemi, glikoz intoleransı bulunur. Serum ürik asit konsantrasyonları ile insülin rezistansı arasında sıkı bir bağ vardır⁽⁷⁾.

SONUÇ

Preeklampside, hipertansiyon, glikoz intoleransı, hiperürisemi, obezite, dislipidemi kapsayan insülin rezistans sendromuna ait bulgular izlenmektedir.

KAYNAKLAR

1. Cunningham FG. Hypertensive disorders in pregnancy. In: Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hankins GDV, Clark SL, eds. Williams Obstetrics 21 th ed. Connecticut: Appleton&Lange, 2001: 567-618.
2. Linn T, Bretzel RG. Diabetes in pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1997; 75: 37-41.
3. Suhonen L, Teramo K. Hypertension and preeclampsia in women with gestational glucose intolerance. Acta Obstet Gynecol Scand 1993; 72: 269-272.
4. Goldman M, Kitzmiller JL, Abrams B, Cowan RM, Laros RK. Obstetric complications with gestational diabetes: Effects of maternal weight. Diabetes 1991;40: 79-82.
5. Lucas MJ. Diabetes complicating pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am 2001;28: 513-36.
6. Schmidt M, Duncan BB, Reichelt AJ, Branchtein L, Matos MC, Forti ACE et al. Gestational diabetes mellitus diagnosed with a 2-h 75-g oral glucose tolerance test and adverse pregnancy outcomes. Diabetes Care 2001;24: 1151-55.
7. Markkola HV, Yki-Jarvinen H. Hyperuricemia and insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab 1994; 78: 25-29.
8. Many A, Hubel CA, Roberts JM. Hyperuricemia and xanthine oxidase in preeclampsia, revisited. Am J Obstet Gynecol 1996; 174:288-91.
9. Roberts JM. Pregnancy Related Hypertension. In: Creasy RK, Resnik R, eds Maternal-Fetal Medicine 4 th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1999: 833-872.
10. Cunningham FG. Gastrointestinal Disorders. In: Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hankins GDV, Clark SL, eds. Williams Obstetrics 20 th ed. Connecticut: Appleton & Lange, 1997: 1145-72.
11. Coustan DR. Making the diagnosis of gestational diabetes mellitus. In: Piktin RM, Scott JR, eds. Clinical Obstetrics and Gynecology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000; 43: 99-105.
12. Sattar N, Gaw A, Packard CJ, Greer I. Potential pathogenic roles of aberrant lipoprotein and fatty acid metabolism in preeclampsia. Br J Obstet Gynecol 1996; 103: 614-620.
13. Stone JL, Lockwood CJ, Berkowitz GS, Alvarez M, Lapinski R, Berkowitz RL. Risk factors for severe preeclampsia. Obstet Gynecol 1994; 83: 357-61.
14. Innes KE, Wimsatt JH, McDuffie R. Relative glucose tolerance and subsequent development of hypertension in pregnancy. Obstet Gynecol 2001; 97:905-910.
15. Ma RM, Lao TT. Maternal mean arterial pressure and oral glucose tolerance test results. J Reprod Med 2001; 46: 747-51
16. Kharb S. Hyperuricemia, oxidative stress in preeclampsia, letter to the editor. Clin Chimica Acta 2001; 305: 201-203.
17. Lim KH, Friedman SA, Ecker JL, Kao L, Kilpatrick SJ. The clinical utility of serum uric acid measurements in hypertensive disease of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1998; 178:1067-71.
18. Lindsay MK, Graves W, Klein L. The relationship of one abnormal glucose tolerance test value and pregnancy complications. Obstet Gynecol 1989; 73: 103-106.
19. Tallarigo L, Giampietro O, Penno G, Miccoli R, Gregori G, Navalesi R. Relation of glucose tolerance to complication of pregnancy in nondiabetic women. N Engl J Med 1986; 315: 989-92.
20. Lorentzen B, Birkeland K, Endresen M, Henriksen T. Glucose intolerance in women with preeclampsia. Acta Obstet Gynecol Scand 1998; 77: 22-27.
21. Khaliq F, Singhal U, Arshad Z, Hossain MM. Study of serum lipid and lipoprotein in preeclampsia with special reference to parity. Indian J Physiol Pharmacol 2000; 44 : 192-196.
22. Ware-Jauregui S, Sanchez SE, Zhang C, Laraburre G, King IB, Williams MA. Plasma lipid concentrations in preeclamptic and normotensive Peruvian women. Int J Gynecol Obstet 1999; 67: 147-155.
23. Wetzka B, Winkler K, Kinner M, Friedrich I, Marz W, Zahradnik HP. Altered lipid metabolism in preeclampsia and HELLP Syndrome: Links to enhanced platelet reactivity and fetal growth. Seminars in Thrombosis and Hemostasis 1999; 25, 455-62.
24. Thadhani R, Stampfer M, Hunter D, Manson JE, Solomon C, Curhan GC. High body mass index and hypercholesterolemia. Risk of hypertensive disorders of pregnancy; Obstet Gynecol 1999; 94: 543-50.
25. Franz H, Wendler D. A controlled study of maternal serum concentrations of lipoproteins in pregnancy induced hypertensive. Arch Gynecol Obstet 1992; 252: 81-86.
26. Murai JT, Muzykanskiy E, Taylor RN. Maternal and fetal modulators of lipid metabolism correlate with the development of preeclampsia. Metabolism 1997; 46: 963-67.
27. Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of preeclampsia. Lancet 2001; 357: 53-56.

PRETERM EYLEMİN TANISINDA İDRARDA MATRİKS METALLOPROTEİNAZ 9 AKTİVİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Urine matrix metalloproteinase 9 Activity in the Diagnosis of Preterm labor

Dr. Ferit Saraçoğlu, Dr. Nafiye Karakaş Yılmaz, Dr. Bektaş Türkkani, Dr. İzzet Şahin, Dr. Tayfun Çok

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

ÖZET

AMAÇ: Gerçek erken doğum eyleminin tanısında amniyotik sıvıda ve plazmada matriks metalloproteinaz 9 (MMP 9) aktivitesinin artışı daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Bu çalışma erken doğum eyleminin tanısında noninvaziv bir yöntem olarak idrarda MMP 9 aktivitesinin belirleyici rolünü araştırmak üzere planlandı.

MATERYAL ve METOD: Kliniğimize başvuran termde aktif eylemdeki 45 gebe ve 39 preterm eylem hastası çalışmaya alındı. İdrar yolu enfeksiyonu olan ve renal fonksiyon bozukluğu olan hastalar değerlendirme dışı bırakıldı. Tüm hastaların idrar örneklerinde MMP 9 aktivitesi ELISA yöntemi ile çalışıldı.

BULGULAR: Gruplar arasında idrarda MMP 9 aktivitesi açısından istatistiksel fark bulunmadı.

SONUÇ: Gerçek preterm eylem olgularının tanısında idrarda MMP-9 aktivitesinin belirleyici rolü saptanamadı. Bu konuda daha önce yayınlanmış ilk ve tek çalışmanın bulguları bizim çalışmamızca desteklenmemiştir.

ABSTRACT

OBJECTİVE: The increase in the MMP- 9 activity in amniotic fluid and plasma in the diagnosis of preterm labor has been established in recent studies. This study has been planned to determine the significance of urine MMP- 9 activity noninvasively in the diagnosis of preterm labor.

MATERIAL and METHODS: 45 pregnant women who are in active labor at term and 39 pregnant women who are in preterm labor are included in our study. The patients with urinary tract infections and renal dysfunction have been excluded from the study group. Urine MMP 9 activity has been studied in these patients using the ELISA method.

FINDINGS: There has not been a statistically significant difference between the two groups included in the study.

RESULTS: The diagnostic value of urinary MMP-9 activity in the preterm labor has not been observed during our study. The results of the only study done on this subject previously, does not correlate with the outcome of our study.

GİRİŞ

Matriks metalloproteinazlar gebelik sırasında trofoblastik invazyon ve doğumu başlatan olaylar zincirinde ekstrasellüler matriksin şekillenmesi ve yıkımında görevli bir endopeptidaz grubudur. Bu endopeptidaz grubu içinde matriks metalloproteinaz 9 (MMP 9; Jelatinaz B) amniyon ve koryon matriks komponentinin yıkımda rol alır.

Daha önceki çalışmalarda normal doğum, prematür membran rüptürü, preterm eylem ve intraamniyotik enfeksiyon durumlarında amniyotik sıvıda ve plazmada MMP 9 aktivitesinde artış gösterilmiştir (1-4). Agrez ve arkadaşlarının 1999 yılında yayınladıkları çalışmalarında erken doğum eylemi vakalarında idrarda MMP 9 aktivitesi araştırılmıştır (5). Bizim çalışmamız bu konuda ilk ve tek çalışma olan bu çalışmadan yola çıkarak noninvaziv bir yöntem ile idrarda MMP 9 aktivitesinin gerçek erken doğum eyleminde tanı koydurucu rolünü araştırmak üzere planlandı.

MATERYAL ve METOD

Çalışmaya termde doğum eylemi ile başvuran 45 vaka ve erken doğum eylemi ön tanısı olan 39 vaka alındı.

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri şu şekilde belirlendi.

1. Son adet tarihine göre 26-37 hafta arasında gebeliği olan ve ultrasonografik olarak gestasyonel yaşı teyid edilen, tokografide 10 dakikada bir regüler kontraksiyonu bulunan ve/veya servikal

açıklık ve silinmesi olan ve takipte ilerleme saptanan olgular erken doğum eylemi grubuna alındı.

2. Her iki grup için membran rüptürü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3. Tüm hastalardan laboratuvar tetkiki olarak tam kan ve biyokimya örnekleri alındı. Böbrek fonksiyon bozukluğu ve / veya idrar yolu enfeksiyonu olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Materyal hastaların perine temizliği yapıldıktan sonra steril şekilde orta idrar örneklerinden alındı. İdrar alımı sırasında sonda uygulanmadı. İdrar örnekleri 4000 devirde 10 dk santrifüje edilip 20 C'de tüpte saklandı. Tüm materyaller mikrobiyoloji laboratuvarında ELISA yöntemi ile çalışıldı (MMP assay, code MP2211, Suomen Bioanalytikka, Finland).

Sonuçlar, SPSS 10.0 for Windows paket istatistik programı ile değerlendirildi. Gruplar arasındaki farklar student-t testi ile araştırıldı.

SONUÇLAR

Çalışmaya dahil edilen termde doğum eylemi ile başvuran hastalardan (n=45) 6 olguda, preterm eylem grubuna alınan olgulardan (n=39) 5 hastada böbrek fonksiyon bozukluğu ve / veya idrar yolu enfeksiyonu saptanması üzerine sonuçları değerlendirmeye alınmadı.

Termde doğum eylemi ile başvuran hastalarda (n=39) idrar MMP 9 düzeyi 20,41 11,89 ng/ml bulundu.

Bu değer prematür eylem olarak değerlendirilen olgularda (n=34) 16,06 12,47 ng/ml idi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Prematür eylem olguları 37 haftadan önce ve sonra doğuranlar olmak üzere 2 gruba ayrıldı. 37 haftadan önce doğuran 17 hastanın MMP 9 düzeyleri 14,00 8,02 bulunurken, bu değer 37 haftadan sonra doğuran 17 hastada 18,12 15,72 idi. Her iki grup arasında anlamlı fark yoktu (p 0,05).

İdrar MMP 9 düzeylerinin preterm eylem ön tanısındaki rolü araştırıldığı için 37 haftadan önce ve sonra doğuran olgular arasında fark bulunmaması üzerine MMP 9'un örnekler alındıktan sonraki 1 hafta içinde doğumu belirleyip belirlemediği araştırıldı. Bu amaçla preterm eylem olguları 1 hafta içinde doğuranlar ve 1 haftadan daha geç doğuranlar şeklinde alt gruplara ayrıldı. İdrar MMP 9 düzeyi gruplarda 14,14 9,35 ve 17,40 14,34 bulundu. Her iki grup arasında yine istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p 0,05).

TARTIŞMA

Daha önce yapılan çalışmalarda matriks metalloproteinazlar ve bunların doğal inhibitörlerinin amnion, koryon ve desiduada yapıldığı ve amniokoryon ve serviksın ekstrasellüler matriksinin idamesi ve yıkımında rol aldığı gösterilmiştir (6).

MMP 9, 2. ve 3. trimester gebeliklerde amnion sıvısında artan oranlarda tespit edilmiştir, bu MMP 9 un gebelik sırasında fizyolojik bir rolü olabileceğini düşündürmüştür. Doğumda, membran rüptüründe (term ve pretermde), amniotik kavitenin mikrobial invazyonunda (intakt ve rüptüre membranlarda)

amniotik sıvıda MMP 9 aktif formunun artan düzeylerde saptandığı pekçok çalışmada gösterilmiştir (1-4).

Amniotik sıvı dışında plazmada da gestasyonel yaşla MMP 9 aktivitesinin giderek arttığını gösteren çalışmalar da vardır (7). Spontan doğum eyleminde plazmada MMP 9 artışını teyid eden Frank ve arkadaşlarının çalışmalarında, spontan erken doğumun önceden belirlenmesinde doğum öncesi bir hafta içinde alınan kan örneklerinde MMP 9 artışı saptanamamıştır (8).

Bizim çalışmamız erken doğum eyleminin önceden belirlenmesinde idrarda MMP 9 aktivitesinin incelendiği Agrez ve arkadaşlarının çalışmasından yola çıkarak planlandı (5). Agrez ve arkadaşları 15 hastalık, membran rüptürü ve dekolman olgularını da dahil ettikleri ve kontrol grubu almadıkları çalışmalarında idrarda MMP 9 aktivitesinin erken doğum eyleminin tanısında belirleyici olduğunu savunmuşlardır. Ancak bu çalışma vaka sayısının azlığı, membran rüptürü ve dekolman gibi MMP 9 un artmış bulunduğu vakaların da sonuçlarının değerlendirmeye dahil edilmesi nedeni ile yetersizdir. Biz vaka sayımızı artırarak, termde doğum eylemli vaka grubunda da MMP 9 aktivitesine bakarak ve membran rüptürü olan vakaları çalışmaya dahil etmeyerek çalışmamızı planladık.

Bulduğumuz sonuçlar, erken doğum eyleminin önceden belirlenmesinde idrarda MMP 9 aktivitesinin tanı koydurucu rolünün olmadığını göstermiştir, ancak çalışmamızın idrar ile eş zamanlı amniotik sıvı MMP 9 aktivitesi bakılarak devam ettirilmesi planlanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Locksmith JG, Clark P, Duff P, Schultz GS. Amniotic fluid matrix metalloproteinase 9 level in women with preterm labor and suspected intraamniotic infection. *Obstet Gynecol*, 1999;94 (1): 1-6.
2. Fortuna SJ, Menon R, Lombardi SJ. MMP/TIMP imbalance in amniotic fluid during PROM: an indirect support for endogenous pathway to membran rupture. *J Perinat Med*, 1999; 27: 362-368.
3. Maymon E, Romero R, Pacora P, Gervasi MT, et al. Evidence of in vivo differential bioavailability of the active forms of MMP 9 and MMP 2 in parturition, spontaneous rupture of membranes, and intraamniotic infection. *Am J Obstet Gynecol*, 2000; 183 :887-94.
4. Athayde N, Edwin SS, Romero R, Gomez R, et al. A role for MMP 9 in spontaneous rupture of the fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179,1248-53.
5. Agrez M, Gu X, Giles W. MMP 9 activity in urine of patients at risk for premature delivery. *Am J Obstet Gynecol*, 1999; 181: 387-8.
6. Dieron D, Bryant-Greenwood GD.. Collagens, collagenolytic enzymes, and inhibitors in the human fetal membranes and decidua. *Trophoblast Res*, 1991;5: 205-16
7. Kolben M, Lopens A, Blaser J, et al. Proteases and their inhibitors are indicative in gestational disease. . *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1996; 68: 59-65.
8. Tu FF, Goldenberg RL, Tamura T, et al. Prenatal plasma MMP 9 levels to predict spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol*, 92; 3: 446-9.

MAKROZOMİK DOĞUMLARDA MATERNAL VE FETAL MORBİDİTE

Maternal and Fetal Morbidity in Macrosomic Deliveries

Dr.Eray Çalışkan, Dr. Eylem Ünlübilgin, Dr. İlkay Tepe, Dr. Özlem Karaçay, Dr.Berna Özbey Dilbaz,Dr. Ali Haberal

SSK Ankara Kadın Hastalıkları ve Doğumevi Eğitim Hastanesi

ÖZET

Amaç: Yenidoğan ağırlığı 4000 gr ve üzeri olan gebeliklerde gözlenen perinatal sonuçlar ve maternal komplikasyonları doğum ağırlığı 2500-3999 gr olan gebeliklerle karşılaştırmak.

Materyal ve Metod: 1.1.2000 ve 1.1.2001 tarihleri arasında hastanemizde 4000 gr ve üzeri ağırlıkta bebek doğuran olgular Grup I'i (n=1047), her bir 4000 gr üstü doğumu takip eden ilk doğum olgusu ise Grup II'yi oluşturdu. Grup II olgulardan preterm doğum ve 2500 gr'ın altında doğum yapanlar çalışma dışı bırakılarak 913 olgu değerlendirilmeye alındı. İki grup arasında maternal demografik ve obstetrik özellikler, perinatal ve maternal sonuçlar arasından fark olup olmadığı araştırıldı. İstatistiksel analizde bağımsız örneklerde t-testi, ki-kare ve Fisher testleri kullanıldı.

Bulgular: Çalışma döneminde makrozomik bebek doğum oranı %6.7 idi. Grup I olguların yaş (26.85.5), gravida (2.51.4), parite (1.21.1) yönünden grup II olgulardan farklı olduğu bulundu (yaş 255, p<0.001; gravida=2.11.3, p<0.001; parite 0.70.9, p<0.001). İki grup arasında sezaryenle doğum ve operatif doğum oranları, anal sfinkter hasarı ve postpartum atoni insidansı ve düşük beşinci dakika apgar ile doğum görülme sıklığı açısından fark yoktu. Grup I olgularda amnion sıvısının mekonyumla boyanmasının (%10.3), derin vajen lacerasyonunun (%15.7) Grup II'den fazla olduğu (sırasıyla mekonyum %6.9, p=0.008; derin vajen lacerasyonu %3.3, p<0.001) bulundu. Grup I olgularda neonatal morbidite (%12.9) Grup II olgulardan (%1) istatistiksel açıdan anlamlı olarak fazlaydı. Omuz distosisi ve klavikula kırığı Grup I olguların %1.5'inde görüldürken (n=15), Grup II olgularda hiç izlenmedi (p<0.001).

Sonuç: Fetal makrozomi önemli bir maternal ve neonatal morbidite sebebidir.

Anahtar Kelimeler: Makrozomi, maternal, perinatal, sonuç

ABSTRACT

Objective: To compare perinatal outcomes and maternal complications of newborns weighing equal or greater than 4000 g to pregnancies with a birth weight of 2500- 3999 g birth weight of pregnancies.

Materials and Methods: Between 01.01.2000- 01.01.2001, pregnancies with a birth weight of equal to or greater than 4000 gr (Group I, n=1047) and consecutive first birth cases, with exclusion of the deliveries complicated by preterm labor and birth weight less than 2500 g, (Group II, n=913) were included in the study. Maternal demographic and obstetric characteristics, perinatal and maternal outcomes of the two groups were compared by using T-test, chi-square and Fisher's exact tests statistically.

Results: During the study period the rate of macrosomic delivery was %6.7. The mean age (26.85.5), gravida (2.51.4) and parity (1.21.1) of Group I was higher than Group II (age=255, p<0.001; gravida=2.11.3, p<0.001; parity=0.70.9, p<0.001). Between the two groups there were no differences in respect to the ratio of cesarean section, operative delivery, the incidence of anal sphincter damage, postpartum atony and low Apgar score at five minutes. Cases complicated with meconium stained amniotic fluid (%10.3) and severe vaginal laceration (%15.7) were found to be more frequent in Group I (meconium %6.9, p=0.008; severe vaginal laceration %3.3, p<0.001). Neonatal morbidity in Group I cases (%12.9) was significantly greater than Group II (%1). Shoulder dystocia and fracture of the clavicle was found in 15 cases of Group I (%1.5) but not found in Group II (p<0.001).

Conclusion: Fetal macrosomia is an important cause of maternal and neonatal morbidity.

Key Words: Macrosomia, maternal, perinatal, outcome

GİRİŞ

Makrozomi doğum ağırlığı 4000 gr üzeri, 4500 gr üzeri veya gestasyonel yaşa göre 90 persentil üstü olmak üzere çeşitli şekillerde tanımlanabilir (1,2). Makrozomik doğum insidansı yaklaşık %10'dur (3). Maternal diabetes mellitus, obezite veya her ikisi fetal makrozomi gelişiminde bilinen en önemli risk faktörleridir. Diğer taraftan ailenin antropometrik özellikleri, multiparite, uzamış gestasyon, erkek fetus, 4000 gr üzerinde doğum öyküsü, ırk ve etnik köken de göz ardı edilmemesi gereken risk faktörleridir (4).

Makrozomik fetus doğumu maternal ve perinatal

morbidityyi arttırabilmektedir. Makrozomik doğumlarda omuz distosisi, doğum asfiksisi, klavikula kırığı, brakial plexus zedelenmesi, travma ve postpartum atoni gibi komplikasyonların daha sık görüldüğü bildirilmiştir (5).

Antenatal dönemde klinik olarak yada ultrasonografik değerlendirmeler ile konulabilen makrozomi tanısı ancak doğumdan sonra kesinleşmektedir. Bu çalışmanın amacı yeni doğan ağırlığı 4000 gr ve üzeri olan gebeliklerde gözlenen perinatal sonuçlar ve maternal komplikasyonların doğum ağırlığı 2500-3999 gr olan gebeliklerle karşılaştırılmasıdır.

MATERYAL VE METOD

Hastanemizde 01.01.2000 ve 01.01.2001 tarihleri arasında 4000 gr ve üzeri ağırlıkta bebek doğuran 1047 olgu ve takip eden ilk doğum olgularının medikal kayıtları retrospektif olarak incelendi. Yeni doğan ağırlığı 4000 gr üzeri olan olgular makrozomik kabul edilip Grup I'yi oluşturdu. Preterm doğum ve 2500 gr'ın altında doğum yapan olgular çalışma dışı bırakıldıktan sonra 913 olgu Grup II'yi oluşturdu. İki grup arasında maternal demografik özellikler, obstetrik özellikler, perinatal ve maternal sonuçlar komplikasyonlar açısından fark olup olmadığı araştırıldı. Her iki gruptaki olgulara fizik muayene ve rutin laboratuvar tetkikleri uygulanmıştı.

Grup I ve II olgular yaş, gravida, parite, postterm gebelik yönünden karşılaştırılarak sonuçlar kaydedildi. Her iki grupta intrapartum dönemde mekonyum varlığı araştırılarak kaydedildi. Grup I ve II olgular vajinal doğum, operatif doğum ve sezaryen ile doğum yönünden değerlendirildi. Her iki grupta vajinal doğum olgularında epizyotomi, derin vajinal laserasyon oluşumu, anal sfinkter hasarı verileri, postpartum atoni varlığı araştırılarak kaydedildi.

Grup I ve II olgularda yenidoğan Apgar skorları araştırıldı Neonatal morbidite yönünden değerlendirme yapılarak komplikasyonlar araştırıldı. Çalışmanın istatistiksel analizinde bağımsız örneklerde t-testi, ki kare ve Fisher testleri kullanıldı.

BULGULAR

Çalışma döneminde makrozomik bebek doğum oranı %6.7 idi. Grup olguların yaş dağılımı (26.8 ± 5.5), gravida (2.5 ± 1.4), parite (1.2 ± 1.1) olarak hesaplandı. Grup II olguların yaş dağılımı (25 ± 5, p<0.001); gravida (2.1 ± 1.3, p<0.001); parite (0.7 ± 0.9, p<0.001) idi. Grup I olguların yaş, gravida, parite değerlerinin Grup II olgulardan yüksek olduğu bulundu.

Amnion sıvısının mekonyumla boyanmasının Grup I olgularda (%10.3), Grup II'den (%6.9, p= 0.008) fazla olduğu bulundu. İki grup arasında sezaryen ile doğum oranı, operatif doğum oranı, vajinal doğum oranı açısından fark yoktu. Grup I olgularda derin vajen laserasyonunun (%15.7), Grup II olgulardan (%3.3, p<0.001) fazla olduğu bulundu (Tablo I).

Tablo-1: Makrozomik fetüsler ve kontrol olguların karşılaştırılması

Değişken	Makrozomi (4000 gr, n=1047)	Kontrol (2500-3999, n=913)	P
Mekonyum	108 (%10.3)	63 (%6.9)	0.008
Vajinal doğum	858 (%81.9)	898 (98.4)	*AD
Abdominal Doğum	171 (%16.3)	145 (%15)	*AD
Operatif Doğum	18 (%1.7)	14 (%1.5)	*AD
Epizyotomili Doğum	567 (%61.6)	705 (%77.2)	<0.001
Anal Sfinkter Hasarı	12 (%1.3)	6 (%0.7)	<0.001
Derin Vajen Laserasyonu	144 (%15.7)	30 (%3.3)	*AD
Atoni	18 (%1.7)	19 (%2.1)	*AD

*AD: İstatistiksel olarak anlamlı değil.

Grup I olgularda neonatal morbidite (%12.9) Grup II olgulardan (%8) istatistiksel açıdan anlamlı olarak fazlaydı (Tablo II). Fetal komplikasyonlar yönünden Grup I ve II olgular değerlendirildiğinde, omuz distosisi ve klavikula kırığı Grup I'de toplam 15 olguda izlenirken (%1.5) Grup II olgularda ise hiç izlenmedi (p<0.001). Diğer neonatal morbidite nedenlerinin dağılımı Tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo-2: Neonatal morbidite nedenlerinin gruplara göre dağılımı.

Değişken	Makrozomi (4000 gr, n=1047)	Kontrol (2500-3999, n=913)	P
Neonatal morbidite	135 (%12.9)	9 (%1)	<0.001
Düşük 5 dk. Apgar	12 (%1.2)	11 (%0.1)	*AD
Klavikula Kırığı	3 (%0.3)	-	
Omuz Distosisi	12 (%1.2)	-	
Kaput Suksadenum	33 (%3.2)	1 (%0.1)	
Sefal Hematom	3 (%0.3)	-	
Sarılık	3 (%0.3)	-	
Hipoglisemi	54 (%5.2)	-	
Respiratuar Distress	3 (%0.3)	1 (%0.1)	

*AD: İstatistiksel olarak anlamlı değil

Grup I olgular doğum ağırlıklarına göre sınıflandığında, 4500 g ve üzeri yenidoğanlarda abdominal doğum hızının ve operatif doğum hızının diğer ağırlık gruplarından daha yüksek olduğu bulundu (p<0.05, Tablo III). Gruplar arasında tatminkar olmayan fetal kalp hızı (FHR) ve ilerlemeyen eylem en sık sezaryen endikasyonları idi. Abdominal yolla doğum endikasyonlarının gruplara göre dağılımı Tablo IV' de sunulmuştur.

Tablo-3: Makrozomik doğumlarda perinatal komplikasyonların ve doğum şeklinin yenidoğan kilosuna göre dağılımı.

Değişken	Yenidoğan Kilosu			P
	4000 - 4249 n=786	4250 -4499 n=168	4500gr ve üzeri n=93	
Vajinal Doğum	660 (%84)	129 (%76.8)	69 (%74.2)	<0.05
Abdominal Doğum	114 (%14.5)	36 (%21.4)	21 (%21.6)	<0.05
Operatif Doğum	12 (%1.6)	3 (%1.8)	3 (%3.2)	<0.05
Klavikula Kırığı	-	3 (%1.8)	-	*AD
Kaput Suksadenum	21 (%2.7)	6 (%3.6)	6 (%6.5)	<0.05
Sarılık	3 (%0.4)	-	-	*AD
Hipoglisemi	45 (%5.7)	6 (%3.6)	3 (%3.2)	<0.05
Sefal hematom	3 (%0.4)	-	-	*AD
Respiratuar Distress	3 (%0.4)	-	-	*AD
Omuz Distosisi	3 (%0.4)	3 (%1.8)	6 (%6.5)	<0.05

*AD: İstatistiksel olarak anlamlı değil

Fetal komplikasyonların Grup I olgularda doğum ağırlıklarına göre incelenmesinde, doğum ağırlığı 4000-4249 g olan olgularda hipoglisemi oranının daha sık olduğu, 4500 g ve üzeri olgularda kaput suksadenum ve omuz distosisi oranının diğer komplikasyonlara göre daha sık görüldüğü saptandı (Tablo III).

Tablo-4: Abdominal yolla doğum endikasyonlarının gruplara göre dağılımı

Değişken	Yenidoğan Kilosu			
	2500-3999n=145	4000-4249n=114	4250-4499 n=36	4500 gr n=21
Tatminkar Olmayan FHR	91 (%62.7)	75 (%65.7)	17 (%47.2)	7 (%33.3)
İlerlemeyen Eylem	8 (%5.5)	21 (%18.4)	12 (%33.3)	9 (%42.8)
Sefalopelvik Uyumsuzluk	5 (%3.4)	13 (%11.4)	6 (%16.6)	4 (%19)
Nonverteks Prezantasyon	32 (%22)	3 (%2.6)	1 (%2.7)	-
Diğer*	9 (%6.6)	2 (%1.7)	-	1 (%4.7)

*Dekolman plasenta, kordon prolapsusu, plasenta previa

TARTIŞMA

Fetal makrozomi hem maternal hem neonatal travmaya yol açması ile hem de bu sonuçların doğurduğu yasal sorunlar nedeniyle obstetrisyenlerin pratiğindetanınması ve yönetimi önemli bir problem olarak durmaktadır. Fetal makrozomi için kabul edilmiş risk faktörleri ileri anne yaşı, gebelik öncesi obesite, gebelik sırasında fazla kilo alma, diabet, fetusta erkek cinsiyet ve multiparitedir (6). Son yıllarda yapılan araştırmalar genetik ve etnik faktörlerinde makrozomi prevalansını önemli ölçüde etkilediğini göstermiştir (7,8). Fetal makrozomi prevalansı yaklaşık %10'dur (3). Bu oran bazı Amerika Kızılderili gruplarında %34'lere çıkmaktadır (8). Bizim çalışmamızda ise makrozomi prevalansı %6.7 olarak bulunmuştur.

Makrozomik fetuslarda cevap arayan sorunlardan biri, bu gebeliklerde operatif doğum ve sezaryen ile kalıcı veya geçici travmaların önlenip önlenemeyeceğidir. Parish ve ark'ları (9) makrozominin intrapartum sezaryen riskini arttırdığını ileri sürmüşlerdir. Sacks ve arkadaşları (3) makrozomik olgularda operatif doğum riskinin arttığını, Ferber (5) ise bu olgularda derin vajen laserasyonu ile postpartum atoninin sık görüldüğünü bildirmişlerdir. Araştırmamızda sezaryen ve operatif doğumun makrozomik fetuslarda kontrol grubuyla aynı sıklıkta görüldüğünü bulduk.

Çalışmamızda derin vajen laserasyonu görülme oranı makrozomik olgularda daha fazla iken postpartum atoni oranı ise kontrol grubundan farklı değildi. Çalışmamızda operatif ve

sezaryen ile doğumun makrozomik fetuslarda fazla olmamasına karşılık, derin vajen laserasyonu gibi maternal, yumuşak doku travması ile omuz distosisi ve klavikula kırığı gibi neonatal travmada artış olmuştur. Dikkatli bir muayene ve iyi bir onarım ile oluşmuş maternal travmalar ve fetal klavikula kırıkları uzun dönemli bir hasar bırakmadan iyileşmekle birlikte (10) omuz distosisi sonrası oluşabilen brakial pleksus hasarlarında kalıcı sekel görülebilmektedir. Bazı obstetrisyenler omuz distosisi ve brakial pleksus hasarını önleyebilmek için, diabetik annelerde ultrasonografik olarak ölçülen tahmini fetal ağırlık 4000g'ın üzerinde olduğunda elektif sezaryen doğum önermektedirler (11). Amerikan Obstetrisyenler ve Jinekolojistler Topluluğu (ACOG) ise tahmini fetal ağırlığı 4250g ve üzeri olan diabetik kadınlarda profilaktik sezaryen uygulanabileceğini kabul ederken (12), diabetik olmayan kadınlarda sezaryen doğum için uygun bir kestirim değerinin olmadığını belirtmektedir. Bu kararda etkili olan neden ultrasonografinin fetal ağırlığı tahmin etmedeki başarısının düşük olmasıdır. Sacks ve Chen'in yaptığı meta-analizde (13) ultrasonografik olarak fetal ağırlığı 4000g'ın üzerinde tahmin edilen gebeliklerin ancak %15 ile 81'inde bunun doğru olarak gerçekleştiğini bulmuşlardır. Ayrıca Türk toplumunda yapılan bir çalışmada ülkemizde sık kullanılan Shepard formülünün makrozomik fetusların tahmin edilmesindeki doğruluk oranının düşük olduğunu bulmuştur (14). Çalışmamızda makrozomik olgulardaki neonatal morbidite oranı (%12.9) kontrol grubundan anlamlı olarak fazlaydı ve olgular doğum ağırlığına göre sınıflandığında 4500g'ın üzerindeki fetuslarda ilerlemeyen eylem nedeniyle sezaryen doğum ve omuz distosisi oranı artmaktaydı. Bu bulgular literatürde daha önce yapılan çalışmalarla uyumluydu (15,16).

Genel popülasyonda omuz distosisi ve brakial pleksus zedelenmesi %0.9 oranında görülmektedir (17). Bu oran doğum ağırlığı 4000-4250g olan olgularda %5.2, 4250-4500g olan olgularda %9.1 ve 4500g'ın üzerinde ise %2.3-10 olarak bulunmuştur (17,18,19). Çalışmamızda doğum ağırlığındaki artış ile omuz distosisi görülme sıklığındaki artış paralel olmakla birlikte sıklığı literatürde belirtilenlerin yarısı kadardır. Obstetri pratiğimizde ultrasonografik tahmini fetal ağırlığın yanı sıra doğum travayındaki ilerlemenin yakın takibi ve maternal pelvisin tecrübeli obstetrisyenler tarafından değerlendirilip, sonuca göre sezaryen ve vajinal doğum kararının verilmesi omuz distosisindeki düşük frekansın açıklaması olabilir.

Günümüzde makrozomiden şüphelenilen her gebeliğin, sezaryen ile doğurtulmasının doğru bir strateji olmadığı belirtilmektedir. Kalıcı brakial pleksus hasarını önlemek için tüm makrozomik gebeliklere sezaryen ile doğum uygulamak söz konusu olduğu zaman her önlenen bir kalıcı hasar için fazladan 2345-3695 sezaryen yapmak gerektiği tespit edilmiştir (10).

Ayrıca tüm omuz distosisi olgularının %39'unun 4000g'ın altında doğum ağırlığına sahip olması, brakiya pleksus zedelenmesindeki risk faktörlerinin değerlendirilmesinde günümüzde kullanılan yaklaşımların yetersizliğini ortaya koymaktadır (20).

Bu çalışma fetal makrozominin önemli bir maternal ve neonatal morbidite nedeni olduğunu göstermektedir.

Tahmini fetal ağırlık ölçümü, doğum eyleminin yakın takibi ve maternal pelvisin doğum için uygunluğunun değerlendirilip doğum şekline bu değişkenler gözönüne alınarak karar verilmesi, sezaryen ile doğum oranında aşırı bir artmaya neden olmadan düşük neonatal travma prevalansı ile doğumun sonuçlanmasını sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- 1- Boyd ME, Usher RH, Mclean FH. Fetal macrosomia: Prediction, risks, proposed management. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 715-22
- 2- Berard J, Dufour P, Vinatier D, Subtil D, Vanderstichele S, Monnier JC, Puech F. Fetal Macrosomia: Risk factors and outcome. A study of the outcome concerning 100 cases >4500gr. *Eur J Obstet Gyn Reprod Biol* 1998; 77: 51-59
- 3- Sacks DA. Fetal macrosomia and gestational diabetes: What's the problem? *Obstet Gynecol* 1993; 81: 775-783
- 4- Benito CW, Thayer CF, Lake MF, Knuppel RA, Vintzileos AM. Predictors of fetal macrosomia. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 350-3
- 5- Ferber A. Maternal complications of fetal macrosomia. *Clin Obstet Gynecol* 2000; 43: 335-9
- 6- ACOG Technical Bulletin Number 159. Fetal macrosomia. *Int J Gynecol Obstet* 1992; 39: 341-345
- 7- Dar P, Gross SJ. Macrosomia: A genetic perspective. *Clin Obstet Gynecol* 2000; 43(2): 298-308
- 8- Rodrigues S, Robinson EJ, Kramer MS, Gray-Donald K. High rates of infant macrosomia: a comparison of a Canadian native and a non native population. *J Nutr* 2000; 130: 806-812
- 9- Parish KM, Holt VL, Easterling TR, Connel FA, Lo Gerta JP. Effect of changes in maternal age, parity and birthweight distribution on primary cesarean delivery rates. *JAMA* 1994; 271: 443-477
- 10- Rouse DJ, Owen J. Prophylactic cesarean delivery for fetal macrosomia diagnosed by means of ultrasonography. A faustain bargain. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 332-8
- 11- Langer O, Berkus MD, Huff RW, Samuelhoff A. Shoulder dystocia: Should the fetus weighing >=4000gr be delivered by cesarean section? *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 831-7
- 12- American College of Obstetricians and Gynecologist. Shoulder dystocia. ACOG Practice Patterns No.7, Washington DC: American College of Obstetricians and Gynecologist, 1997.
- 13- Sacks DA, Chen W. Estimating fetal weight in the management of macrosomia. *Obstet Gynecol Surv* 2000; 55(4): 229-239
- 14- Öcer F, Kaleli S, Budak E, Oral E. Fetal weight estimation and prediction of fetal macrosomia in non-diabetic pregnant women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 83: 47-52
- 15- Modanlou HD, Dorchester W, Thorosian A, Freeman RK. Macrosomia: Maternal, fetal and neonatal implications. *Obstet Gynecol* 1980; 55: 420-4
- 16- Wikstrom I, Axelsson O, Bergstrom R. Traumatic injury in large for date infants. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1988; 67: 259-64
- 17- Grassi AE, Giuliano MA. The neonate with macrosomia. *Clinical Obstet Gynecol* 2000; 43(2): 340-8
- 18- Menticoglou SM, Manning FA, Morrison I, Harman CR. Must macrosomic fetuses be delivery by cesarean section? A review of outcome for 786 babies greater than or equal to 4500g. *Aust NZJ Obstet Gynecol* 1992; 32(2): 100-3
- 19- Lipcomp KR, Gregory K, Shaw K. The outcome of macrosomic infants weighing at last 4500 grams: Los Angeles County and University of Southern California experience. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 558-64
- 20- Didly AG, Clarc LS. Shoulder Dystocia: Risk identification. *Clinical Obstet and Gynecol* 2000; 43: 265-282

GEBELERDE 14-38. HAFTALARDA FETAL BİYOMETRİK ÖLÇÜMLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Evaluation of Fetal Biometric Measurements in Pregnants Between 14-38 Pregnancy Weeks.

Dr. Ferit Saraçoğlu, Dr. Mümtaz Mazıcıoğlu, Dr. Cihan Öztopçu, Dr. İzzet Şahin, Dr. Bektaş Türkkan

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

ÖZET

Amaç: Kendi toplumumuza ait fetal büyüme eğrilerinin oluşturularak bundan sonraki gebelik takiplerinde bu eğrilerin kullanılması.

Materyal-Metod: Ankara'da 1995-1996 yılları arasında 106 gebe üzerinde yapılan retrospektif longitudinal çalışma ile intrauterin büyüme biparietal çap, baş çevresi, femur boyu ve karın çevresi parametreleri kullanılarak curvilinear regresyon eğrileri haftalara göre alınan ortalamalar üzerinden üretildi. Gebeliğin her trimestrinde farklı parametreler daha güvenli sonuçlar verdiği için dört parametre için farklı eğriler çizildi.

Sonuçlar: Sonuçta ortalamalar üzerinden elde edilen biparietal çap, baş çevresi, femur boyu ve karın çevresi eğrileri istatistiki olarak toplumumuza ait ortalamaları %3, %10, %25, %50, %75, %90 ve %97 persentillerde ortaya koymuştur.

Tartışma: Bu çalışmanın bundan sonra yapılacak fetal biyometrik ölçümlere temel teşkil etmesine ve yeni yapılan çalışmalara ışık tutacağı görüşündeyiz

Anahtar Kelimeler: Gebelik, fetal biyometrik ölçümler, BPD, HC, FL, AC

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to produce fetal growth curves of our population; and to use these curves in subsequent studies.

Materials and Methods: Between 1995 and 1996, a retrospective longitudinal study by using the parameters of biparietal diameter, head circumference, femur length and abdominal circumference, curvilinear regression curves reflecting the intrauterine growth has been produced over the mean values for each gestational week on 106 pregnant women in Ankara.

Results: The results of means of biparietal diameter, head circumference, abdominal circumference and femur length were statistically forms %3, %10, %25, %50, %75, %90 and %97 percentile curves of our population.

Conclusions: It's our opinion that, this study will be a basic measurement for future studies.

Key Words: Pregnancy, fetal biometric measurements, BPD, HC, AC, FL

GİRİŞ

Gebeliğin takibinde fetusun büyüklüğünün simetrik yada asimetrik büyümesinin yada ortaya çıkan çeşitli anomalilerin belirlenmesi giderek daha önemli olmaya başlamıştır. Fetal büyümenin takibinde çeşitli biyokimyasal analizler yada klinik değerlendirmelerin yanında ultrasonografik parametrelerin kullanılması, toplumlar arası karşılaştırmalara imkan verecek şekilde genel kabul gören ölçümlerle yapılabilmektedir. Bunlardan biparietal çap, femur boyu, baş çevresi ve karın çevresi, üzerinde en çok çalışma yapılan ve doğruluğu üzerinde en çok genel kabul gören ölçümlerdir (1-7).

Bu çalışmada, normal fetal gelişimin daha gerçekçi ölçülerle değerlendirilmesi, intrauterin büyüme bozukluklarının değerlendirilmesi, ülkemize ait verilerin diğer ülke verileriyle karşılaştırılması ve rutin gebelik takiplerinin belli kriterler kullanılarak yaygınlaştırılması amaç edinilmiştir.

MATERYAL ve METOD

Çalışmaya 1995-1996 yılları arasında gebelik takibi yapılan hastalar arasından gebelikleri boyunca biparietal çap, femur boyu, baş çevresi ve karın çevresi ölçümleri en az 3 kez ölçülmüş olan 106 gebe dahil edildi. Bu çalışmada Dornier Acoustic Imaging (5200 S Envision) Ultrasound cihazı ile 3.5 mHz konveks prob kullanıldı. Biparietal çap ölçümü (BPD); başın ön 1/3'lük bölümünde orta hat ekosunun septum

pellucidum tarafından kesildiği düzlemde parietal kemikler arası içten dışa doğru yapıldı (1-5). Baş çevresi (HC); BPD ölçümünün yapıldığı aynı düzlemde otomatik elips modeli kullanılarak ölçüldü (1-4,6). Karın çevresi ölçümü (AC); vertebral kolon ve descendan aortanın postreiora ve umbilikal venin ön 1/3'lük bölümünde olduğu ve mide gazının aynı düzleme düştüğü planda yapılmıştır. Bu düzlemde otomatik elips modeli kullanılarak ölçüldü (1-4). Femur boyu ölçümü (FL); ölçümler femur diafizi görülecek şekilde transducer çevrilerek US dalgalarına femur boyu mümkün olduğunca dik gelecek şekilde yapılmıştır (1-4,7).

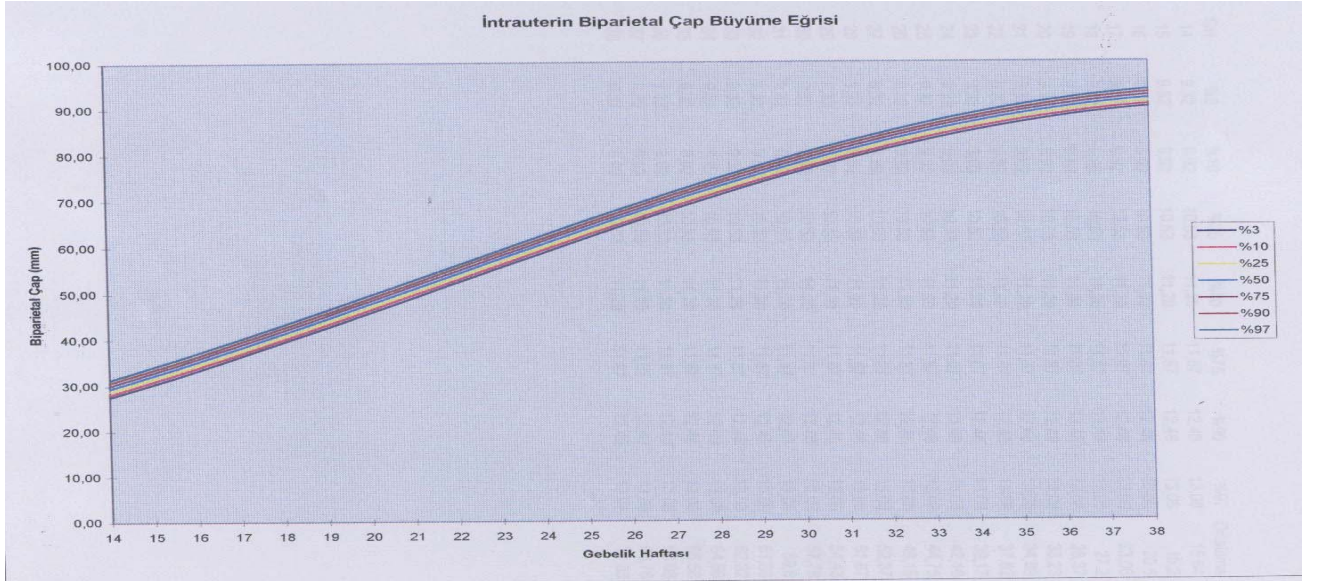
Yapılan ölçümler mm cinsinden hem rakamla yazıldı hem de bir grafikte işaretlendi, ölçülen 4 parametre her biri için ayrı ayrı grafiklerde olmak üzere mm cinsinden sayısal olarak yazılarak işaretlendi. Bu değerler genel bir tablo halinde çıkarıldıktan sonra her bir parametre için haftalara göre ortalamalar ve SD'ler hesaplandı. Elde edilen ortalamalar üzerinde Mathematica bilgisayar programında Curvilinear regresyon formülleri üretildi. Denklemin verileri tespit edilip etmediğinin kontrolü multiple korelasyon katsayıları ile yapıldı. Sonuçta gebelik haftaları (Gözlenen değer) X eksenine, ölçülen değerler (beklenen değer) Y eksenine gelecek şekilde grafikler yapıldı. Daha sonra uygun z değerleri kullanılarak 3,10,25,75,90 ve 97 persentil değerleri elde edilip tamamı bir grafik halinde ortaya konuldu.

BULGULAR

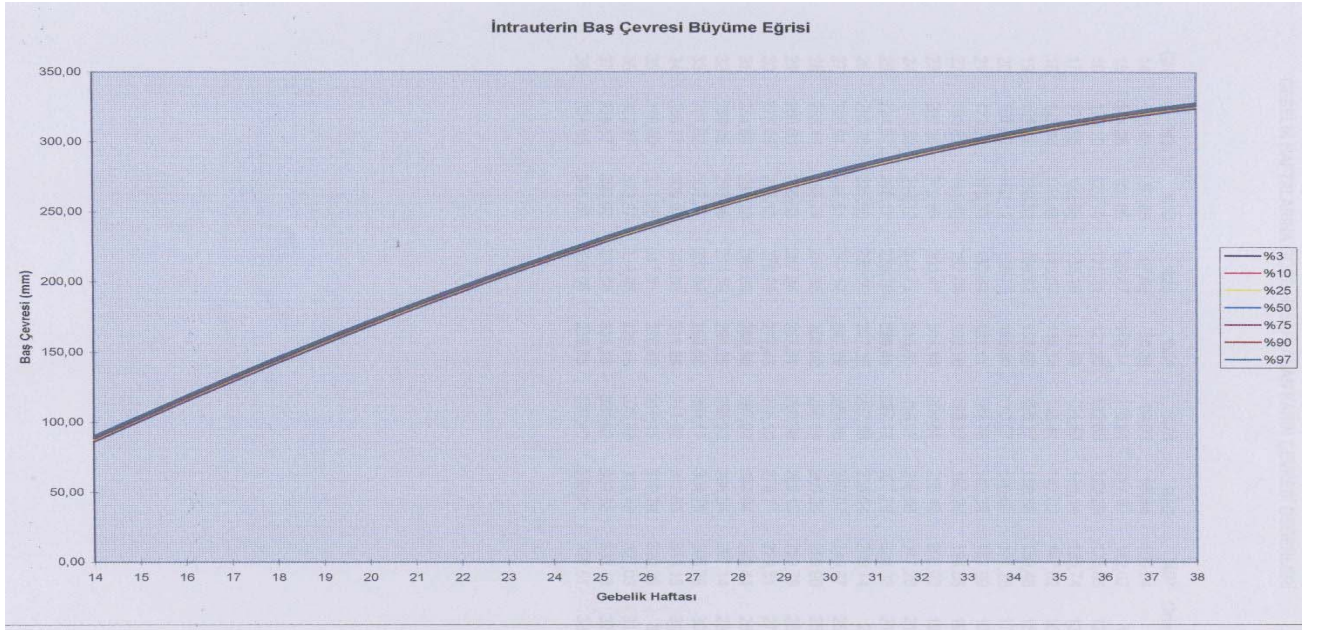
Çalışmaya dahil edilen gebelerin yaşları 18-39 yaş arasında ortalama 26.5 idi bunların % 49'u ev hanımı, %22'si memur, % 7'si öğretmen ve %13'ü de mühendis, hemşire, serbest meslek sahibi,

doktor ve kimyagerden oluşmaktaydı. Çalışma 14-38. hafta arasında yapılan ölçümlerle sınırlandırıldı. En az ölçüm 5 hastayla 14.haftada en fazla ölçüm 28 hastayla 34.haftada yapıldı.

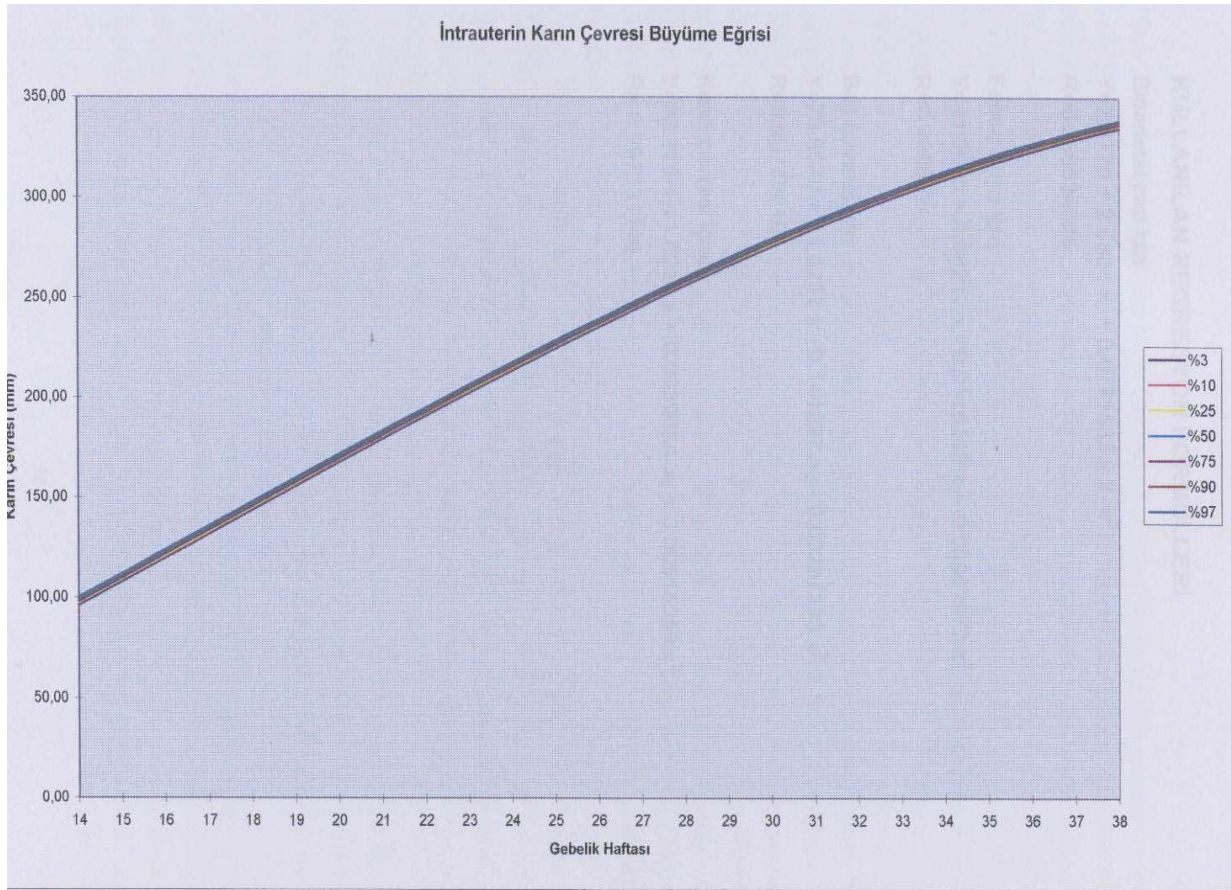
Elde edilen grafikler Şekil 1,2,3 ve 4'de gösterilmiştir



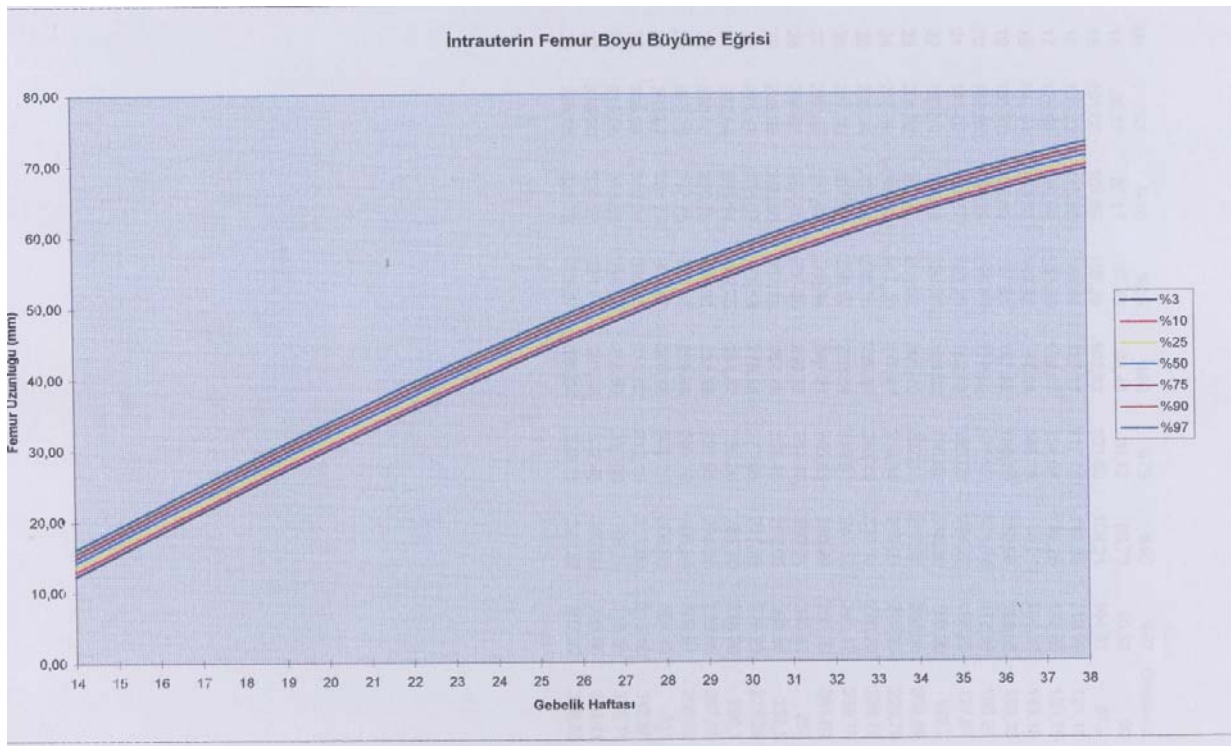
Şekil1: Biparietal çap (BPD) eğrisi



Şekil 2: Baş çevresi (HC) eğrisi



Şekil 3: Karın çevresi (AC) eğrisi



Şekil 4: Femur uzunluğu (FL) eğrisi

TARTIŞMA

Şimdiye kadar fetal morfoloji üzerine yapılan çalışmalarda demografik verilerden daha çok metodolojideki zayıflıklar farklılıkların nedeni olmuştur. Çalışmaların prospektif olarak yapılması, intrauterin büyümeyi etkileyecek fetal anomaliler, diabetes mellitus, iskelet displazileri gibi faktörlerin ekarte edilmesi gerekmektedir. Uygulanacak istatistiksel analizlere göre vaka toplanması dağılımının homojenliği ve ilerleyen gebelik haftalarına göre değişkenliğin daha doğru bir şekilde tespitini sağlayacaktır.

Biparietal çap ölçümleri bazı merkezlerde içten dışa ölçülürken bazı merkezlerde dıştan dışa ölçülmektedir. Campbell ve Newman tarafından 1971'de üretilen tablolar yaygın olarak kullanılmaktadır (1-5). O yüzden ultrasonografik değerlendirmede kendi ölçümlerimiz buna uygun tablolara karşılaştırılmalıdır. Baş çevresinin doğrudan ölçümünde biparietal ve oksipitofrontal çaplardan elde edilen değerler % 1 farklılık göstermektedir (Doğrudan ölçümler % 1 daha büyüktür). Modern Ultrasound cihazların çoğunda baş çevresi otomatik olarak elips modeli ile ölçülmektedir. Metodolojide ki bu farklılıklar mutlaka göz önünde tutulmalıdır (1-4,6).

Femur boyu ölçümlerinde de artan gebelik haftasıyla beraber artan varyasyon gözlenmiştir. Bu da persentillerin sabit bir şekilde ayrılmasına imkan vermektedir. Yine her bir fetus için en az 3 ölçüm baz alınarak yapılan longitudinal çalışma nedeniyle persentiller arasında önemli farklılıklar gözlenmemiştir. Baş çevresi ve karın çevresi eğrilerimiz persentilleri bu değerlerin femur boyu ve biparietal çapa göre nominal değerlerin yüksek olması ancak bu parametrelerin her birinde kullanılan değerlerin sabit kalması nedeniyle birbirine çok yakın olup nerdeyse hepsi 50 persentil üzerinde kalmışlardır. Ayrıca çalışmamızın longitudinal olması da persentillerde daralmaya yol açmaktadır. Karın çevresinde de yapılan ölçümlerde otomatik elips modeli abdominal çaplardan elde edilen değere göre % 3.5'lik fark göstermektedir. Bu nedenle Altman ve Hadlock arasında belirgin farklar görülmektedir. Hadlock'un eğrilerinde 2. trimester ortasından miada kadar olan dönemde artışlar daha az olmuştur (3,4). Literatürde persentil eğrileri için genelde alt sınır için 3,5 ve 10 üst sınır içinse 90, 95 ve 97 persentiller alınmaktadır (1-4). Bizim çalışmamızda buna ek olarak 25 ve 75 persentillerde alınarak büyümenin daha dar aralıklarla takibi yapılmaya çalışılmıştır.

Ayrıca fetus başının düzleştiği durumlarda biparietal çapın güvenilirliği azalacağı için sefalik indeksin de hesaplanması gerekmektedir. Türkiye'de sadece Beşe ve arkadaşlarının yaptığı ölçümlerde oksipitofrontal çap nomogramları yayınlanmış daha sonra bunu Mustafa Başbuğ ve arkadaşlarının yayınladığı oksipitofrontal çap nomogramları takip etmiştir (9,10). Beşe ve arkadaşlarının yürüttükleri çalışmalarda % 95 güvenilirlik aralığında hata payı 13.haftada ± 31 gün 24.haftada ± 49 gün 25. haftada ± 50 , 40.haftada ± 80 gün olarak hesaplanmıştır (9). Ölçümlerin deneyimli ve tek bir kişi tarafından yapılmasıyla hata payının azalacağı düşüncesindeyiz.

Dolikosefali ve brakiosefili varlığında baş çevresi biparietal çapa göre daha az etkilenmektedir. İkiz gebelikler, makat gelişler, erken membran rüptürlerinde daha önce yapılan çalışmalarda baş çevresi ölçümleri biparietal çap ölçümlerine göre daha az hatalı sonuçlar vermiştir (9).

İdeal fetal biyometrik yöntem gebeliğin her döneminde en az yanılma payı ile gebelik yaşını tespit eden yöntemdir. Birinci trimesterde en ideal ölçü buna göre tepe makat uzunluğudur (CRL). Erken gebelik haftalarında CRL ölçümünün transvajinal yolla yapılması doğruluk değerini artırmaktadır (1-4).

Biparietal çap ölçümü ise 2. trimesterde ve 3.trimester başında en ideal sonuçları vermektedir. Bu dönemde hata payı ± 7 ile ± 10 gün arasında değişmektedir. 24.haftadan sonra bu hata payı ± 17 gün olmaktadır (1-5). Üçüncü trimesterde hata payı büyük olmasına rağmen femur boyu en doğru değerleri vermektedir. Buna göre 24.haftada ± 13 gün, 40. haftada ± 16 gün hata payı tespit edilmiştir (1-4,7).

Baş çevresi ve karın çevresi ölçümleri biparietal çap ve femur uzunluğu ile karşılaştırıldığında güvenilirlikleri azalmaktadır (1-7).

Farklı hekimlerin aynı hastada yaptığı ölçümlerin farklılık göstermesi bu ölçümleri deneyimli hekimler tarafından yapılmasını gündeme getirmektedir. Ayrıca son adet tarihi iyi bilinen gebelerde bunun da ultrasonografik ölçümlerle birlikte değerlendirilmesinin daha kesin sonuçlar vereceği görüşündeyiz (11).

Komplikasyonlu gebeliklerde yüksek riskli fetusun doğurtulmasının gestasyonel yaşın bilinmesine bağlı olması ultrasonografik parametrelerle gebelik yaşının tayinin önemini artırmaktadır. Bu nedenle farklı parametreler kullanılarak gebelik yaşının tayin edilmesi en az iki ya da daha fazla parametrenin kullanılması son adet tarihinin kesin olarak bilinmesi kadar doğru sonuçlar vermektedir. Ayrıca son adet tarihinin kesin bilinmesine gebelik yaşı tayininde klinik parametreler de göz önünde bulundurulmalıdır. Termde spontan eylemin başlamasında da belirgin bir değişkenlik görülmektedir (1-7,11,12).

Sonuç olarak tek bir ultrasonografik ölçüm yapılması hata payını artırmaktadır. Üçüncü trimester ultrasonografik ölçümlerinde hata payı belirgin derecede artmış olmaktadır. Perinatal bakımın daha ayrıntılı biçimde yapılmasıyla 1. ve 2. trimesterde yapılan ultrasonografik ölçümlerin farklı parametreler yardımıyla yapılmasıyla, son adet tarihi ve miadada klinik değerlendirmelerin kombinasyonu ile doğum zamanının daha kesin ve güvenilir tahmini yapılabilmektedir. Bu noktada gebelik takibi yapan kişi ve kuruluşlar deneyimli kişiler yardımıyla kendi bölgelerine ait normogramları belirleyerek (9-11,13-15) ilderdeki takiplerinde bunların kullanılmasının hem kendi güvenilirliklerini arttıracak hem de ülke çapında yapılan gebelik takiplerini son derece kolaylaştıracağı düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

- 1-F.A.Chervenak, G.C.Isaucson, S.Campbell. Gestational age determination. Little Brown and Company. 1993; 295-329.
- 2-P.Jeanty. Fetal biometry in Sonography in obstetrics and gynecology. Principles and practise. Appleton and Lange Pub. Comp. Connecticut. 1996; 131-147.
- 3-D.G.Altman, L.S.Chitty. Charts of fetal size: Abdominal measurements. B.J.Obstet and Gynecol. 1994; 101:125-34
- 4-F.P.Hadlock, R.B.Harrist, V.P.Shah, D.E.King, S.K.Park, R.S.Sharman. Estimating fetal age using mutiple parameters: A Prospective evaluation in a racially mixed popolation. Am.J.Obstet Gynecol. 1987; 156:955-957.
- 5-F.P.Hadlock, R.L.Deter, R.B.Harrist, S.K.Park. Fetal biparietal diameter: Rational choice of plane of section of sonographic measurement. A.J.R. 1982; 138:871-874.
- 6-F.P.Hadlock, S.I.Deter, R.B.Harris, S.K.Park. Fetal head circumference: Relation to menstual age. A.J.R. 1982; 138:649-653.
- 7-F.P.Hadlock, R.B.Harrist, S.L.Peter, S.K.Park. Fetal femur length as a predictor of menstrual age: Sonographically measured. A.J.R. 1982; 138:875-878.
- 9-T.Beşe, T.Yalçınkaya, F.Demir, C.Şen. Ultrasonografi ile Tepe-Makat uzunluğu, biparyetal çap, Fronto-Oksiptal çap, kafa çevresi, abdominal çevre ve femur uzunluğu ölçümlerine ait normogramlar. Perinatoloji Dergisi. 1995;1:13-20.
- 10-M.Başbuğ, E.Aygen, M.Tayyar. Erciyes Tıp Dergisi. 1996; 18:165-174
- 11-T.Şener, H.Hassa, B.Tekin, R.Bayırlı, C.Bal. Osmangazi Üniversitesi Obstetrik Populasyonunda Ultrasonografik fetal gelişim normogramları farklı mı? T.Klin.Jinekoloj Obstet. 1996; 201-207.
- 12-R.H.Hertz, R.J.Sokal, J.D.Knoke, M.G.Rosen, L.Chik, V.J.Hirsch. Clinical estimation of gestational age: Rules for avoiding preterm delivery. Am.J.Obstet Gynecol. 1978; 131:395-402.
- 13-T.Özgünen, İ.C.Evrüke, Y.Atay, B.Sert, O.Kadayıfçı. Çukurova yöresinde normal gebe populasyonunda Ultrasonografik fetal biyometri. Klinik Bilimler. 1996;127-133.
- 14-T.Alper, A.Yanık, E.Malatyalıoğlu, Ş.Dabak, A.Kökçü. Fetal biyometri persentil değerlerimiz-I: Biparyetal çap. Perinatoloji Dergisi. 1996; 2:69-73.
- 15-T.Alper, A.Yanık, E.Malatyalıoğlu, Ş.Dabak, A.Kökçü. Fetal biyometri persentil değerlerimiz-II: Femur uzunluğu. Perinatoloji Dergisi. 1996; 2:113-116.

HYPEREMESIS GRAVIDARUM OLGULARININ PSİKOLOJİK DEĞERLENDİRMESİ

Psychiatric Evaluation of Patients with Hyperemesis Gravidarum

Dr.Ruşen Aytaç, ** Dr. Mehmet Hamid Boztaş, *** Dr. Handan Tuğcu, ** Dr. Hakan Kumbasar

**Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı,
**Dr.,Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilimdalı ,
***Psikolog Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilimdalı

ÖZET

Amaç: Bu araştırmada patolojik bulantı-kusması olan gebelerde psikososyal faktörlerin etkisi incelenmeye çalışılmıştır.

Materyal ve metod: Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda yatarak tedavi gören patolojik gebelik kusması olan 30 hasta ve 20 kontrol vakası dahil edilmiştir. Araştırmaya alınma ölçütü olarak bütün hastaların eğitim durumunun en az ilkökul mezunu olmaları şartı getirilmiştir. Hasta grubu ve kontrol grubu aile işlevleri,psikiyatrik semptom gösterme, duygularını kontrol etme ve yeme tutumları açısından sırasıyla aile değerlendirme, belirti tarama listesi, Courtauld duygu kontrol ve yeme tutum ölçekleri ile değerlendirilerek karşılaştırılmışlardır.

Bulgular: Çalışma grubundaki hastaların ortalama yaşı $28,62 \pm 5,30$ iken kontrol grubundakilerin $29,15 \pm 5,07$ 'dir($p=0,5$). Aile Değerlendirme Ölçeğinin alt ölçeklerinin hasta ve kontrol grubuna ilişkin ortalama puanları değerlendirildiğinde , aile ilişkilerinde hasta grubunun "duygusal tepki verebilmede " kontrol grubuna göre anlamlı derecede farklı çıktığı, başka bir deyimle hasta grubunun duygularını bastırdığı saptanmıştır. Hasta grubunun ve kontrol grubunun Yeme Tutum Ölçeğinden aldıkları ortalama puanlar ve standart sapmaları sırasıyla $20,8 \pm 9,4$ ve $21,1 \pm 8,6$ olarak bulunmuştur. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.($t=120$; $p>0,05$). CDKÖ'nün hasta ve kontrol grubuna ilişkin ortalama puanları değerlendirildiğinde , hasta grubunun kontrol grubuna göre anlamlı derecede duygularını bastırdığı ortaya çıkmıştır. SCL-90-R 'ın hasta ve kontrol grubuna ilişkin ortalama puanları incelendiğinde , hasta grubunun tüm alt ölçeklerde kontrol grubuna göre anlamlı derecede farklı çıktığı , daha çok psikiyatrik semptom ortaya koyduğu anlaşılmaktadır.

Sonuçlar: Hastalara uygulanan kişisel değerlendirme skalarındaki bulguları, hastanın biyopsikososyal olarak ele alınması ve erken psikolojik müdahalelerin fetüs ve anne sağlığı açısından yararlı olacaktır. Ciddi vakalarda kadın doğum doktorları, psikiyatrist ve sosyal çalışmacılardan oluşan üçlü bir ekip fayda sağlayacaktır.

ABSTRACT

Objective: This study is undertaken to investigate the effect of Psychosocial factors on pathological nausea and vomiting.

Matherials and Methods : 30 patients who were hospitalized and treated for pathological pregnancy related vomiting in Ankara University Medical Faculty Obstetrics and Gynecology Department and 20 control cases are included in the study. All patients and controls were to be at least primary school graduates in order to be included in the study. Patient group and controls are compared in respect to family functions, psychiatric symptom expression, coping with emotions and eating habits by means of family evaluation, symptom check up list. Courtauld emotion control and eating habit scales.

Results: Mean age was $28,62 \pm 5,30$ years for patients and $29,15 \pm 5,07$ years for controls. Evaluation of mean scores of patient and control groups' subscales of family evaluation scale revealed a significant degree of difference in "emotional reactivity" in family relations between patient group and controls, in other terms it is determined that patient group suppressed their emotions. There is no statistically important difference between patient and control groups according to eating habit scores.($t=120$; $p>0,05$). When Courtauld emotion control scores are compared between two group, patient group over controls are found to suppressing their emotions in a significant degree. As we examined the symptom check up list scores, at all subscales patient group is significantly different than control group, expressing more psychiatric symptoms.

Conclusion: The findings of personal evaluation scales of patients revealed that patient must be cared in a biopsychosocial way and timely psychologic interventions should be set in order to provide well being of both mother and the fetus. Evaluation of severe cases in a multidiciplinary approach, including obstetrcians, psychiatrists and social workers provides more benefit.

GİRİŞ

Gebeliğin başlangıcından itibaren bulantı ve kusmalar oldukça yaygın olarak (%50-80) görülmektedir.Bu nedenle bir çok toplumda bulantı ve kusmalar gebeliğin erken bir bulgusu olarak değerlendirilebilmektedir.Bulantı ve kusmaların derecesi fazlalaşırsa sıvı elektrolit dengesizliğine yol açar.Kusmalar ciddi kilo kaybına yol açarsa hiperemesis gravidarum'dan (HG) şüphelenilir. HG gebeliklerin binde 0.5-10 'unda ortaya çıkan

çok daha ciddi bir tablodur. Gebeliğin başlangıcında görülen kusmaların tersine 16. haftadan sonra da devam edebilir, genellikle hastaneye yatışı gerektirebilir.Kusmalar sonucu beden ağırlığının % 5 veya daha fazlasının kaybı, ketonüri, dehidratasyon, proteinüri, ateş, nörolojik bozukluklar gibi patolojik bulgular daha sık olarak görülür.HG tanısı ancak diğer hastalıkların yokluğu ortaya konduktan sonra konabilir (molar gebelik, pyelonefrit, kolesistit, hepatit, pankreatit gibi).

Hiperemesis Gravidarum 1900 'lü yılların ortasına kadar önemli anne ölüm nedenlerinden biri olmasına rağmen, artık sıvı-elektrolit dengesinin çok daha başarılı düzeltilebilmesiyle çok nadir koşullarda gebeliğin sonlandırılması ve anne ölümü gözlenebilmektedir. HG vakalarında etyolojik faktör olarak hipertiroidizm, HCG ve östrojen gibi hormonların artışı, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, ikiz gebelik, gastrik fonksiyonlarda bozulma, otonomdisfonksiyon ve beslenme yetersizliği düşünülmüştür. Hiperemesis gravidarum bazı yazarlar tarafından bir psikosomatik hastalık olarakta değerlendirilmektedir. Psikosomatik tanının geçerliliğini destekleyen bir takım bulgular vardır. Savaş zamanlarında belirgin olarak azalması, hipnoz ve telkin yöntemleriyle tedavi edilebilmesi, sadece insanlarda görülmesi bunlardan birkaçıdır. Daha eski dönemlerde HG olgularının %80'inde psikolojik etmenlerin rol oynadığına dair yayınlar vardır. Bu konuda ülkemizde yapılmış yayınlar incelendiğinde hastalığın klinik öneminin fazla olmasına rağmen önemiyle orantılı yayınlara rastlanamamak-tadır. Dünyada yapılan çalışmalara bakıldığında ise kontrollü çalışmalara daha fazla gereksinim olduğu gözlenmektedir. Bu araştırmada patolojik bulantı-kusma vakalarında psikososyal faktörlerin etkisi incelenmeye çalışılmıştır.

MATERYAL VE METOD

Çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda yatarak tedavi gören 30 patolojik gebelik kusması olan hasta ve 20 kontrol üzerinde gerçekleştirilmiştir. Patolojik kusma tanısı koymak için bulantı ve kusmanın 16. gebelik haftasından sonra da devam etmesi, ağızdan beslenmenin tamamen durması, vücut ağırlığının % 5 ten fazla kaybı , rutin idrar tetkikinde ketonuri ve proteinüri saptanması , dehidratasyon, elektrolit düzensizliği, ateş, taşikardi, nörolojik bozukluklar, böbrek ve karaciğer fonksiyonlarının bozulması, sarılık ve retinal hemorajinin araştırılması gerekmiştir ve bu açıdan hastalar değerlendirilmiştir. Kontrol grubuna ise normal gebelik süreci geçiren ve patolojik bulantı-kusması olmayan 20 hasta alınmıştır. Araştırmaya alınma ölçütü olarak bütün hastaların eğitim durumunun en az ilkokul mezunu olmaları şartı getirilmiştir. Kontrol grubunun seçiminde hastaların daha önce psikiyatrik hastalık geçirmiş olmamalarına ve patolojik bulantı-kusmalarının olmamasına dikkat edilmiştir. Hasta grubunun da daha önce psikiyatrik hastalık geçirmemiş olmasına dikkat edilmiştir. Hasta grubu ve kontrol grubu aile işlevleri, psikiyatrik semptom gösterme, duygularını kontrol etme ve yeme tutumları açılarından karşılaştırılmışlardır. Hasta ve kontrol grubunun özellikleri Tablo 1 'de verilmiştir.

Çalışma grubunda yer alan bütün hastalara , hospitalize edilerek oral beslenme tamamen kesildikten sonra dengeli elektrolit solusyonları ve %5-17,5 dekstroz içeren intravenöz (i.v.) sıvı tedavisi başlanmıştır. Antiemetik olarak tüm hastalara i.v metoklopramid HCl veya dimenhidrinat verilmiştir. Üç

hastada parenteral hiperalimentasyona gerek duyulmuştur. Hastalar oral beslenmeyi tamamen tolere edene kadar intravenöz sıvı tedavisine devam edilerek (7-36 gün), sıvı tedavisi hastanın oral beslenmeyi tolere edebilmesine bağlı olarak aşamalı olarak azaltılmıştır. 19 hasta 1 defa hastaneye yatırılırken, 8 hasta 2 defa ve 3 hasta 3 defa hastaneye yatırılarak tedavi edilmiştir.

Tablo I: Aile Değerlendirme Ölçeğinin alt ölçeklerinin hasta ve kontrol grubuna ilişkin ortalama puanları değerlendirildiğinde , aile ilişkilerinde hasta grubunun “duygusal tepki verebilmede” kontrol grubuna göre anlamlı derecede farklı çıktığı, başka bir deyimle hasta grubunun duygularını bastırdığı saptanmıştır.

	Hasta		Kontrol			
ADÖ	Ortalama	SS	Ortalama	SS	t	p
Problem Çözme	1,6967	,6105	1,5050	,4751	-1,184	.242
İletişim	1,7167	,4983	1,5450	,4334	-1,255	.215
Roller	2,1067	,6384	1,9150	,4344	-1,172	.247
Duygusal Tepki	1,8667	,5695	1,4250	,5476	-2,727	.009
Gereken İlişi	1,9333	,4054	1,9600	,2604	,260	.796
Davranış kontrolü	1,8367	,5156	1,7950	,3734	-,311	.757
Genel İşlevler	1,5100	,4389	1,5450	,5125	,258	.797

BİLGİ TOPLAMA ARAÇLARI

Çalışmada “Demografik Bilgi Formu, Aile Değerlendirme Ölçeği, Courtauld Duygu Kontrol Ölçeği, Yeme Tutum Ölçeği ve SCL-90-R” kullanılmıştır.

Aile Değerlendirme Ölçeği: Aile Değerlendirme Ölçeğinin (ADÖ) Türk toplumuna adaptasyon çalışması 1990 yılında Bulut tarafından yapılmıştır(5) ADÖ, yedi alt ölçekten ve 60 sorudan oluşmuş Likert tipi dörtlü değerlendirme ölçeğidir. Bu alt ölçekler McMaster ekolü tarafından geliştirilmiş aile işlevlerini değerlendirme modelinin alt boyutları olup 6 tanesi aile işlevlerini tek tek ele almakta , bir tanesi de genel işlevler üzerinde durmaktadır. Alt ölçekler sırasıyla; 1) problem çözme, 2) iletişim, 3) roller, 4) duygusal tepki verebilme, 5) gereken ilgiyi gösterebilme, 6) davranış kontrolü, 7) genel fonksiyonlardır.

Puan ortalamasının 2.00 'nin üzerinde olması aile işlevlerinde sağlıksızlığa gidişin göstergesi olarak değerlendirilmektedir. Aile değerlendirme ölçeğinin iç tutarlılığını gösteren Cronbach alfa değeri .86 ve test tekrar test güvenilirliği .89 bulunmuştur.

Belirti Tarama Listesi (BTL): SCL-90-R (Symptom Checklist 90- Revised)' ın Türk toplumuna adaptasyonu 1990 yılında Dağ tarafından yapılmıştır(6) . SCL-90-R 10 alt ölçek ve toplam

90 sorudan oluşan bir Likert tipi derecelendirme ölçeğidir. Ölçek sırasıyla; 1) somatizasyon, 2) obsessif-kompulsif özellikler, 3) kişiler arası ilişkilerde güçlükler, 4) depresyon, 5) anksiyete, 6) öfke, 7) fobik anksiyete, 8) paranoid düşünce, 9) psikotizm ve 10) uyku ve yeme bozuklukları alt ölçeklerinden oluşur. Tüm sorulardan elde edilen puan toplamının 90'a bölünmesiyle sağlanan GSI (Global Severity Index) puanı ruhsal bozukluğun şiddetini belirlemektedir. GSI' nın 1'in üzerinde olması bir psikopatolojinin varlığını gösterebilmektedir. Ölçeğin iç tutarlılığını gösteren Cronbach alfa değeri .97, test-tekrar test güvenilirliği .90 olarak bulunmuştur.

Courtauld Duygu Kontrol Ölçeği (CDKÖ): Bireyin belli alanlarda tepkilerini bilinçli olarak ne derecede kontrol ettiğini ölçmeyi amaçlamaktadır. Türk toplumuna adaptasyonu Okyayuz tarafından 1993 yılında gerçekleştirilmiştir (7). CDKÖ, her biri 7 madde içeren öfke, kaygı ve mutsuzluk olmak üzere 3 alt ölçekten oluşmaktadır. Dörtlü yanıt seçeneğine göre puanlanan Likert tipi bir derecelendirme ölçeğidir. Test sonucu alınan puan yükseldikçe kişinin duygularını bilinçli olarak o denli bastırdığı düşünülür.

Yeme Tutum Ölçeği, 40 maddeden oluşmuş, anoreksiyanervoza'da var olan ana davranış ve tutumları geniş bir aralıkta değerlendirme amacıyla geliştirilmiştir. (8) Türk toplumuna adaptasyonu Erol ve Savaşır tarafından yapılmıştır(8). Likert tipi bir derecelendirme ölçeğidir. Test sonucu alınan toplam puan 30'un üzerine çıkınca yeme tutumunda bir patoloji olduğu düşünülür.

İstatistik Değerlendirme: Her iki grubun demografik özelliklerinin ve ölçek puanlarının dağılımı kontrol edildikten sonra, iki grubun demografik verileri arasında fark olup olmadığı ki-kare testi ile, ölçek puanlarının arasında fark olup olmadığı t-testi ile incelenmiştir. Yaş ile ölçek puanlarının ilişkisi Pearson korelasyon analizi ile hesaplanmıştır. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Tüm p değerleri iki uçludur.

SONUÇLAR

Çalışma grubundaki hastaların ortalama yaşı $28,62 \pm 5,30$ iken kontrol grubundakilerin $29,15 \pm 5,07$ 'dir ($p=0,5$). İki grubun yaş ortalamaları arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p < .70$). Çalışma grubundaki 7 hasta ilköğretim, 13 hasta lise ve 9 hasta ise yüksekokul mezunu olarak saptanmıştır. Kontrol grubundaki hastaların ise 4 ünün ilköğretim, 9'unun lise ve 7 sinin yüksekokul mezunu olduğu saptanmıştır. Her iki grubun eğitim düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamaktadır.

Çalışma grubundaki hastaların 15'inde gebelik öncesine göre $3,8 \pm 0,8$ kg vücut ağırlığı kaybı saptanırken ($> \%5$), 11 hastada gebelik sırasında hiç kilo alımı olmadığı , 4 hastada ise 2-3 kg kilo artışı saptandı. Yaş ile ölçeklerden elde edilen puanların korelasyonları incelendiğinde, yaş ile ADÖ Duygusal Tepki Verebilme ve BTL-90 Öfke alt ölçek puanları arasında anlamlı bir korelasyon olduğu, yaş arttıkça her iki ölçek puanının da

azaldığı ortaya konmuştur (sırasıyla $r = -.376$, $p < .010$ ve $r = -.343$, $p < .020$). Gruplar için korelasyonlar ayrı ayrı değerlendirildiğinde, hasta grubunda yaş ile BTL-90 Öfke alt ölçek puanının, kontrol grubunda ise yaş ile ADÖ Duygusal Tepki Verebilme puanının anlamlı korelasyon gösterdiği bulunmuştur (sırasıyla $r = -.552$, $p < .002$ ve $r = -.627$, $p < .003$).

Hasta grubunun ve kontrol grubunun Yeme Tutum Ölçeğinden aldıkları ortalama puanlar ve standart sapmaları sırasıyla $20,8 \pm 9,4$ ve $21,1 \pm 8,6$ olarak bulunmuştur. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. ($t = 1,20$; $p > 0,05$)

CDKÖ'nün hasta ve kontrol grubuna ilişkin ortalama puanları değerlendirildiğinde, hasta grubunun kontrol grubuna göre anlamlı derecede duygularını bastırdığı ortaya çıkmıştır. (tablo3, $p < 0,05$).

TABLO 2:CDKÖ Ölçeğinde hasta ve kontrol grubuna ilişkin ortalama puanları, standart sapma ve p değerleri

CDK alt ölçeği	Hasta (n=30)		Kontrol (n=20)		t	p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS		
Öfke	16,4815	3,2150	14,6500	2,9607	-1,996	.052
Kaygı	16,5556	3,3089	15,6500	3,8563	-,865	.392
Umutluzluk	15,2593	3,4596	15,4000	3,6764	,134	.894
Toplam	48,6667	7,9807	45,7000	7,0045	-1,326	.192

SCL-90-R 'ın hasta ve kontrol grubuna ilişkin ortalama puanları incelendiğinde , hasta grubunun tüm alt ölçeklerde kontrol grubuna göre anlamlı derecede farklı çıktığı , daha çok psikiyatrik semptom ortaya koyduğu anlaşılmaktadır.(tablo 3)

TABLO 3: SCL- 90R'ın Hasta ve Kontrol Grubuna İlişkin Ortalama Puanları, Standart Sapma ve P Değerleri

	Hasta		Kontrol		t	p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS		
BTL-90						
Somatizasyon	1,4333	,7355	,9150	,7329	-2,445	.018
OKB	1,2700	,6092	,6450	,5114	-3,782	.001
Kişiler arası ilişkiler	1,0433	,5544	,6450	,4883	-2,607	.012
Depresyon	1,2900	,5548	,6050	,3236	-4,976	.001
Anksiyete	1,0933	,6209	,4550	,3913	-4,082	.001
Öfke	1,0367	,6851	,5000	,5252	-2,967	.005
Fobi	,7233	,6991	,3350	,4487	-2,197	.030
Paranoya	,9967	,5933	,6450	,5000	-2,182	.034
Psikotizizm	,5433	,4446	,2650	,2796	-2,486	.016
Uykayeme Bozuklukları	1,3367	,5468	,8350	,5905	-3,079	.003
Genel Belirti Düzeyi	1,1100	,4649	,6000	,3947	-4,029	.001

TARTIŞMA

Hiperemezis gravidarum (HG) tanısı tipik klinik belirtilerin varlığı ve olası diğer hastalıkların yokluğunda konur. Kusma davranışı hafif, orta, şiddetli olarak derecelendirilerek tanımlanabilmektedir. Daha çok kusma davranışının etkilenen bireydeki sonuçları ve o bireyin psikososyal durumu klinik tablonun şiddetinde belirleyici olmaktadır. Kusma davranışı tanımlandığında hamilelerin önemli bir kısmında görülen kusmalardan (sabah hastalığı) ayırabilecek belirgin bir farklılık bulunamamıştır. Psikolojik faktörler, hipertiroidi, gestasyonel hormonlar, karaciğer fonksiyon bozukluğu, beslenme yetersizlikleri etyolojide önemli roller oynamaktadır. Tanımlayıcı olarak gebelik bulantı ve kusmaları tıbbın başlangıç dönemlerinden beri bildirilmiştir. 1800'lü yıllarda etkilenmiş gebeliğin sonlandırılması tedavi yöntemi olarak önerilmiştir. Sıvı ve elektrolit dengesinin daha etkin olarak düzeltilmesiyle büyük oranda ölümlerin önüne geçilebilmiştir.

Fairweather savaş veya kıtlık gibi besinin daha az olduğu durumlarda HG'un daha az görüldüğünü bildirmiştir. Zorlu yaşam koşullarında bireyin kafasını gebelikle ilgili problemlerden çok yaşam koşullarını meşgul ettiğini bildirmiştir(9). Kadın hayatındaki psikolojik stresle ilgili nesnel ölçümlerdeki yüksekliğin anormal hamilelikle orantılı olduğunu ileri süren çalışmalar olduğu gibi (3), Gebelik bulantı ve kusmaları olan bireylerin daha düşük abortus oranlarına (10) sahip olduğunu söyleyen çalışmalar da vardır. HG başlangıçta psikik çatışmalarla ilgili olarak tanımlanmıştır. Geleneksel psikoanalitik formülasyonda bulantı ve kusmaların bilinçaltında gebeliğin reddini temsil ettiği düşünülmüştür(11-16). Bu açıklamalar beraberinde HG hastalarına karşı reddedici bir tutumu da doğurmuştur. Son zamanlarda hamileliğin reddinden çok hamile kadının kimliği ve hamile kadının kendi annesiyle yaşadığı negatif maternal ilişkilerle ilgili teoriler üzerinde durulmaktadır. Kusma uzun süreli bir konversiyon bulgusu olarak da düşünülmüştür (17). HG hastalarının telkine yatkın oldukları ve bu nedenle hipnoterapiden faydalandıklarını öne süren çalışmalar vardır. Davranış terapilerinin oldukça başarılı olduğu ortaya konmuştur(18-19). Kusma hastanın kaldıramadığı stresli durumlardan kaçınmak için kullanımı öğrenilmiş bir davranış olabildiği gibi bilinç dışı çatışmaların bedensel bulgulara dönüşmesi olarak da açıklanabilmektedir. Hasta bilinçli yada bilinçdışı olarak kusma davranışının bakımı yoluyla stresli ortamdan kurtulmayı da sağlamaktadır. Hastaneye yatırılarak tedavi edilen hastaların evlerine gittiklerinde yakınmalarının tekrarlayabilmesi bu bulguları desteklemektedir.

Çalışmanın sonuçları incelendiğinde, patolojik kusma görülen vakalarda “duygusal tepki verebilme alt ölçeğinde istatistiksel olarak anlamlı derecede yükselme görülmesi, beklenildiği gibi hastaların duygularını “(öfke, kızgınlık, mutluluk gibi olumlu yada olumsuz duyguların her iki grubunu da) ifade etmekte güçlükleri olan kişiler oldukları görülmektedir. Bu bulgular daha önceki psikososyal stresörlerle

ilgili çalışmaların sonuçlarıyla uyumlu görünmektedir (13,20).

Bazı araştırmacılar, HG hastalarının bazılarının tanımlandıklarında DSM III R 'ye göre konversiyon bozukluğu tanısı aldıklarını belirtmektedirler (21). Bazı hastalarda somatizasyonla uyumlu olabilecek bir öykü, dinsel yasaklamalar ve içsel çatışmalar tanımlanabilmektedir. Bazı tekrarlayan kusma vakaları yeme bozukluğu olarak düşünülmüştür(22). Bizim çalışmamızda kusma vakalarında yeme tutum bozukluğu bulunamamıştır. HG 'un etyolojik olarak yeme bozukluklarıyla ilgili olduğu düşüncesini bulgularımız desteklememektedir.

Hasta grubunun SCL 90 R puanlarının tüm alt ölçeklerde kontrol grubuna göre anlamlı bir yükseklik göstermesi kusma davranışının psikolojik yönünü belirgin olarak göstermektedir. Hasta grubunda somatizasyon, depresyon, anksiyete, kişiler arası ilişkilerde güçlükler, öfke gibi alt ölçeklerde yükseklik çıkması duyguların ifade edilmesinde güçlük bulgusuyla beraber ele alındığında eşlerine yada yakın çevrelerine söyleyemediklerini ifade edebilmek için somatik bir davranış olan kusmaya başvurmakta oldukları düşünülmektedir. Bu bulgular HG' u olan kadınların depresyon ve anksiyete gibi duygusal ve kişilikle ilgili problemleri daha fazla gösterdiklerinin söyleyen daha önceki çalışmaların sonuçlarıyla uyumludur (21-24)..

Hiperemezis Gravidarum'u açıklamak için farklı biyolojik ve psikolojik teoriler ortaya atılmış ancak yeterli açıklamayı sağlayan tek teori görünmemektedir. Psikoterapi, grup psikoterapisi, hipnoterapi ve davranışçı tedaviler HG 'da etkili bulunmuştur(25-29). Yetersiz barınma, ekonomik ya da sosyal destek sistemlerine bağlı stresi azaltmak için sosyal müdahaleler etkili olabilmektedir.

Gerçekte hastaların çoğu kadın doğum kliniklerinde medikal olarak tedavi edilirler. Hastaların biyopsikososyal bir yönelimle ele alınması ve erken psikolojik müdahalelerin fetusun ve annenin iyi oluşuna katkıda bulunacağı açıktır. Ciddi vakalarda kadın doğum doktorları, psikiyatrist ve sosyal çalışmacılardan oluşan üçlü bir ekip çok faydalı olacaktır. Son olarak hastaların ayaktan psikolojik olarak tedavisi sürekli ve uzun süreler hastaneye yatırılarak tedavisinden daha kazançlı bir yaklaşımdır.

KAYNAKLAR

- 1) Jamfelt- Samsioe A, Veliner FM. Nausea and vomiting in pregnancy-a contribution to its epidemiology. Gynecol Obstet Invest 1983;16:221-223.
- 2) Depue RH, Bernstein I, Ross RK. Hyperemesis gravidarum in relation to estradiol levels, pregnancy outcome and other mental factors. A seroepidemiological review. Am J Obstet Gynecol 1987;156:1137.
- 3) Iatrakis GM, Sakellaropoulos GG, Kourkoupas AH. Vomiting and nausea in the first 12 weeks of pregnancy. Psychoter Psychosom 1988;49:22-26.
- 4) Iancu I, Kotler M, Spirak B. Psychiatric aspects of hyperemesis gravidarum. Psychoter Psychosom 1994;61:143-7.
- 5) Bulut I. Aile Değerlendirme Ölçeği El Kitabı. Özgüzel Matbaası, Ankara, 1990
- 6) Dağ İ. SCL-90R: Bir Geçerlilik ve Güvenilirlik Çalışması. Türk Psikiyatri Dergisi 1991;2:5-12.
- 7) Okyayuz Ü.H. Toronto Aleksitimi Ölçeği ile Courtauld Duygu Kontrol Ölçeğinin Bir Türk Toplum Örnekleminde Kullanılabilirlik Koşullarının Araştırılması. Türk Psikiyatri Dergisi 1993;4:18-23.
- 8) Garner B.M., Garfinkel P.E. The eating attitudes: An index of the symptom of Anorexia Nervosa. Psychological Medicine 1979;9:273-279.
- 9) Fairweather DVI. Hyperemesis gravidarum. Am J Obstet Gynecol 1968;102:135-7.
- 10) Brades JM First trimester nausea and vomiting as related to outcome of pregnancy. Obstet Gynecol 1967;30:427-31.
- 11) Tylden E Hyperemesis and psychological vomiting J Psychosom Res 1968;12:85-93.
- 12) Uddenberg N, Nilson A, Almgren P. Nausea in pregnancy Psychological and psychosomatic aspects J Psychosom Res 1971;15:269-276.
- 13) Wolkind S Zajicek E. Psycho-social correlates of nausea and vomiting in pregnancy Psychosom Res 1978;22:51-55.
- 14) Harvey WA, Shefrey MJ Vomiting in pregnancy Psychosom Med 1951;16:1-9.
- 15) FitzGerald CM Nausea and vomiting in pregnancy. Br J Med Psychol 1984;57:159-165
- 16) Menninger W The emotional factors in pregnancy Bull Menninger Clin 1941;7:15-24.
- 17) Garfinkel PE, Garner DM, Kaplan AS et al Differential diagnosis of emotional disorders that cause weight loss Can Med Assoc J 1983;129:939-945.
- 18) Callahan EJ, Burnette MM, DeLawyer D, Brasted WS Behavioral treatment of hyperemesis gravidarum J Psychosom Obstet Gynecol 1986;5:187-95
- 19) LaFerla JJ Editorial note-Hyperemesis gravidarum. J Psychosom Obstet Gynecol 1986;5:177-178
- 20) Long M.A.D., S.S. Simone, Tucher J.J. Outpatient of hyperemesis gravidarum with stimulus control and imagery procedures. J Behav Ther Exp Psychiat 1986 17:105-109
- 21) LaFerla JJ Editorial note-Psychologic and behavioral factors in hyperemesis gravidarum Am J Obstet Gynecol 1988 159: 532-533
- 22) Gatfield PD, Guze SB Prognosis and differential diagnosis of conversion reactions (a follow up study) Dis Nerv Syst 1962; 23:623-631.
- 23) El-Mallakh RS, Leibowitz NR, Hale MS Hyperemesis gravidarum as a conversion disorder J Nerv Ment Dis 1990;178:655-659.
- 24) Garfinkel PE, Kaplan AS, Garner DM, Darby PL The differentiation of vomiting and weight loss as a conversion disorder from anorexia nervosa Am J Psychiatry 1983;140:1019-1022.
- 25) Zechin R, Hammer T Brief psychotherapy for hyperemesis gravidarum Am Fam Phys 1982;26:179-181.
- 26) Fuchs K, Paldi E, Abramov H, Peretz BA Treatment of hyperemesis gravidarum by hypnosis. Int J Clin Exp Hypn 1980;28:313-323
- 27) Iulian Iancu, Moshe Kotler, Baruch Spivak, Margaret Radwan, Avraham Weizman. Psychiatric Aspects of Hyperemesis gravidarum. Psychoter Psychosom 1994;61:143- 149
- 28) Moshe Hod, M.D., Raoul Orvieto, M.D., Boris Kaplan, M.D., Shmuel Friedman, M.D., Jardena Ovadia, M.D. Hyperemesis gravidarum J Reprod Med 1994;39:605-612
- 29) EP. Simon, PhD, J. Schwartz, M.D. Medical hypnosis for hyperemesis gravidarum. Birth 1999;26:248-254

POSTABORTİF KONTRASEPTİF YÖNTEM SEÇİMİNE EĞİTİM DURUMUNUN ETKİSİ

The effects of Patient's Education Level on the Selection of Contraceptive Method Choice after Elective Abortion

Dr. E. Çalışkan, Dr. B. Ö. Dilbaz, Dr. O. Tan, Dr. B. Kandaş, Dr. A. Haberal

SSK Ankara Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi, Aile Planlaması Ünitesi

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı isteğe bağlı düşük sonrası kontraseptif yöntem seçimine hastaların eğitim durumunun etkisinin araştırılması.

Materyal ve Metod: Merkezimize Kasım 1997- Kasım 1998 tarihleri arasında isteğe bağlı düşük (yasal tahliye) istemi ile başvuran 3856 hasta araştırma grubuna dahil edildi. Tüm hastaların yaşları, gravida, parite, yaşayan çocuk sayısı ve eğitim durumları kaydedildi. Hastalara yasal tahliye öncesi ve sonrası aile planlaması danışmanlığı verilerek tercih ettikleri postabortif aile planlaması yöntemi kaydedildi. ANOVA ve Tukey testi uygulanarak kontraseptif yöntem seçimine eğitimin etkisi analiz edildi.

Bulgular: Hasta grubunda yaş ortalaması 31.2 ± 8.1 idi. Okuryazar olmayanlar hasta grubunun %2.6'sını oluştururken, %11.7'si okuryazar, %69'i ilköğretim, %7.2'si ortaokul, %8.2'si lise, %1.2'si ise yükseköğretim mezunu idi. Yasal tahliye sonrası 3856 hastanın %48'i rahim içi araç (RIA) tercih ederken, çalışma grubunun geri kalan kısmının dağılımı şu şekilde idi; tüp ligasyonu (TL): %2.5, kombine oral kontraseptif (KOK): %7.1, depo enjektabl: %4.5, norplant: %0.04. Olguların %8.7'si geleneksel yöntemlerle korunacaklarını bildirirken, 240 hastanın (%6.2) eşi vazektomi yöntemine karar verdi. Geleneksel yöntem kullanımı okuryazar olmayanlar arasında %9.8 iken çalışma grubunun geri kalanının dağılımı şu şekilde idi: okuryazarlar: %6.6, ilköğretim mezunları: %8, ortaokul ve lise mezunları: %10.1, yüksek okul mezunları: %21.7. Okuryazar ve ilköğretim mezunu olanlarda geleneksel yöntem kullanımı diğer gruplardan daha düşük bulundu, ancak bu grupların gravida ve yaşayan çocuk sayısı diğer eğitim gruplarından anlamlı bir şekilde yüksekti. Eğitim durumu düşük olan gruplarda kalıcı yöntem kabulünün daha yüksek olduğu bulundu. Okuryazar olmayanların %48'i kalıcı yöntem kullanırken, okuryazarların %42'si, ilköğretim mezunlarının %29'u, ortaokul mezunlarının %18'i, lise mezunlarının %15'i, yüksek okul mezunlarının %8'i kalıcı kontraseptif yöntemleri tercih etti. Eğitim düzeyi arttıkça bu iki parametrenin de düştüğü saptandı. Tercih edilen yöntemlerle eğitim durumu arasındaki ilişki incelendiğinde, eğitim durumu arttıkça kalıcı aile planlaması yöntemi kullananların oranının azaldığı saptandı.

Sonuçlar: Hizmet sunduğumuz hasta grubunun büyük çoğunluğunu ilköğretim mezunları oluşturmaktadır. Aile planlaması danışmanlığı grupları arasındaki eğitim farkını ortadan kaldırmakta ve gravida ve yaşayan çocuk sayısı, isteyerek düşük sonrası postabortif yöntem seçimini belirleyen en önemli parametre olarak ortaya çıkmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Abortus, kontrasepsiyon, eğitim

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to investigate the effects of patient's education levels on the selection of contraceptive method choice after the elective abortion period.

Materials and Methods: 3856 patients who applied for elective abortion between November 1997-December 1998 to our center were enrolled into this trial. Ages, gravidity, parity, number of living children and education levels of all patients were recorded. All the patients were consulted about family planning methods before and after elective abortion procedure and the preferred postabortive family planning method were recorded. ANOVA and Tukey tests were used to analyze the effects of education on contraceptive method selection.

Results: Mean age of the patient population was 31.2 ± 8.1 (R: 17-48). Non-literate patients constituted 2.6% of the study group while 11.7% were literates, 69% were primary school graduates, 7.2% were secondary school graduates, 8.2% were high school graduates and 1.2% were university graduates. After the elective abortion procedure, 48% of 3856 patients preferred intrauterine device (IUD), whereas the distribution of the rest of the study group were as follows; tubal ligation (TL): %2.5, combined oral contraception (COC): %7.1, depot enjectabl: %4.5, norplant: %0.04. 8.7% of the patients stated to use traditional methods while husbands of 240 of the patients (6.2%) preferred vasectomy. The percentage of using traditional methods among non-literate patients were 9.8% whereas the distribution of the rest of the study group were as follows. Literate patients: 6.6%, primary school graduates: 8%, secondary and high school graduates: 10.1%, university graduates: 21.7%. It was found that preference of traditional method among literate and primary school graduates were lower than the other group of patients, but in this group gravidity and living children numbers were significantly higher than the others. It is found that the preference of permanent methods for contraception is higher in the group with low educated level. While 48% of non-literate patients used permanent methods, 42% of literate patients, 29% primary school graduates, 18% of secondary school graduates, 15% of high school graduates and 8% of university graduates preferred permanent contraceptive methods. It was established that as the education level increases, these 2 parameters (gravidity, number of living children) decline. When the relationship between the preferred method and education level examined, it was established that as the education level increases, the rate of patients using permanent family planning methods decreases.

Conclusion: Most of the patient population we served composed of primary school graduates. Family planning counseling removes education level difference among the groups and in the postabortion period, gravidity and living children numbers emerge as the most important parameter determining postabortion method choice.

Key Words: Abortion, contraception, education

GİRİŞ

Bir çok ülkede kontraseptif kullanımının artması, nüfus artış hızının azalması ve yaşam standardının artmasına paraleldir (1). Ülkemizde isteyerek düşükler aile planlaması yöntemi olarak kabul edilmemekle birlikte (2) istenmeyen gebeliklerde on haftayı doldurmamış gebeliklerin isteğe bağlı tahliyesi, ilk olarak 1965 yılında kabul edilen ancak 1983 yılında önemli ölçüde değiştirilen nüfus planlaması kanununa göre yasaldır (3). Kendi doğurganlık yazgısını belirleme hakkına özgürce sahip olması planlanan ülkemiz kadınlarında okuryazar olmayanların oranı %27.1'dir (4). Düşük eğitim düzeyleri de kadınların aile planlaması yöntemleri konusunda yeterli bilgi edinmesini ve sunulan bilgileri kavramasını kısıtlamaktadır.

Bu çalışmanın amacı isteğe bağlı düşük sonrası kontraseptif yöntem seçimine hastaların eğitim durumunun etkisini araştırmaktır.

MATERYAL VE METOD

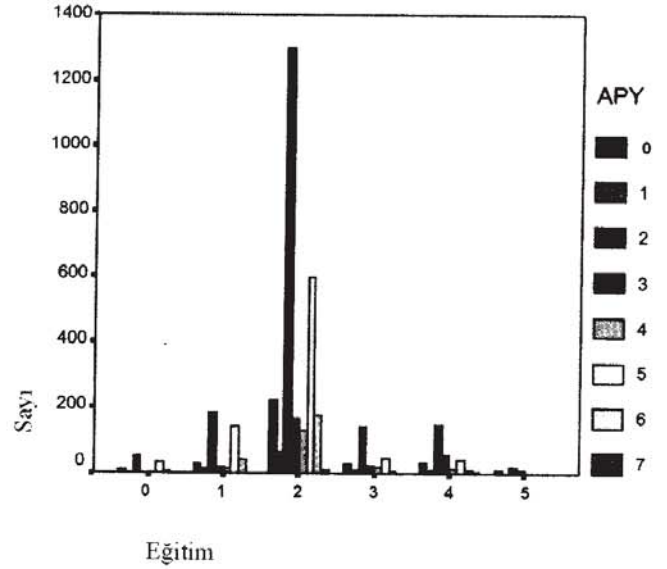
SSK Ankara Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Hastanesi Aile Planlaması Polikliniğine Kasım 1997- Aralık 1998 tarihleri arasında isteğe bağlı düşük için başvuran 3856 hasta araştırma grubuna alındı. Hastaların yaşları, eğitim durumları, gravida, parite, isteğe bağlı düşük sayıları, abortus sayıları ve eğitim durumları kaydedildi. Hastalara yasal tahliye öncesi ve sonrası aile planlaması danışmanlığı verilerek tercih ettikleri postabortif aile planlaması yöntemi kaydedildi. İstatistiksel analizler SPSS 10 For Windows programı kullanılarak yapıldı. ANOVA ve Tukey testi uygulanarak eğitimin post abortif kontraseptif yöntem seçimine etkisi analiz edildi.

BULGULAR

Hastaların yaşları 17-48 yaş arasında değişmekteydi. Hasta grubunda yaş ortalaması (ort.±SD) 31.2±8.1 olarak bulundu. Okuryazar olmayanlar hasta grubunun %2.6'sını oluştururken, %11.7'si okuryazar, %69.1'i ilkökul, %7.2'si ortaokul, %8.2'si lise, %1.2'si ise yüksek okul mezunu idi. Yasal tahliye sonrası 3856 hastanın %48'i rahim içi araç (RİA), %22.5'i tüp ligasyonu (TL), %7.1'i kombine oral kontraseptif (KOK), %4.5'i depo enjektabl, %0.04'ü ise Norplant'ı tercih etti. Olguların %8.7'si geleneksel yöntemlerle korunacaklarını bildirirken, 240 hastanın (%6.2) eşi bistüresiz vazektomi yöntemine karar verdi. Geleneksel yöntem kullanımı okuryazar olmayanlar arasında %9.8, okuryazarlarda %6.6, ilkökul mezunlarında %8, ortaokul mezunlarında %10.1, lise mezunlarında %10.1 ve yüksek okul mezunları arasında %2.17 olarak bulundu. Aile planlaması yöntemlerinin eğitim gruplarına göre dağılımı Şekil 1'de gösterilmiştir.

Okuryazar ve ilkökul mezunu olanlarda geleneksel yöntem kullanım oranları düşük olmakla birlikte okuryazarların gravida sayıları (ort:5.8), yaşayan çocuk sayıları (ort:3.2); ortaokul mezunu olanların gravida sayıları (ort:4.0) ve yaşayan çocuk sayılarından (ort:2.05) anlamlı olarak yüksekti ($p<0.05$). İlkokul mezunları ile ortaokul mezunlarının gravida sayıları

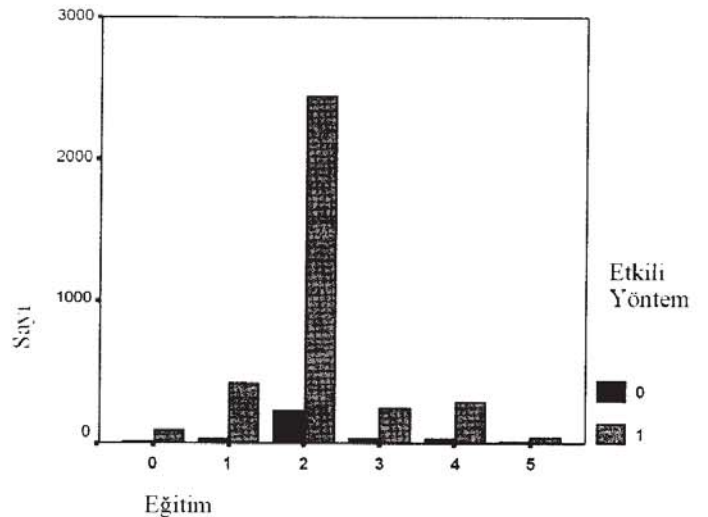
arasındaki (sırasıyla ort:4.7, ort:4.05, $p<0.05$) ve yaşayan çocuk sayıları arasındaki fark (ort:2.5, ort:2.05, $p<0.05$) istatistiksel olarak anlamlıydı. Geleneksel yöntem dışında aile planlaması yöntemi kullananların eğitim gruplarına göre dağılımı Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 1: Aile planlaması yöntemlerinin eğitim gruplarına göre dağılımı

AİLE PLANLAMASI YÖNTEMİ (APY): 0; Geleneksel yöntem, 1; Kondom, 2; Rahim içi araç, 3; Kombine oral kontraseptif, 4; Depo enjektabl, 5; Bilateral tüp ligasyonu, 6; Vazektomi, 7; Norplant

EĞİTİM: 0; Okuryazar değil, 1; Okuryazar, 2; İlkokul mezunu, 3; Ortaokul mezunu, 4; Lise mezunu, 5; Yüksekokul mezunu



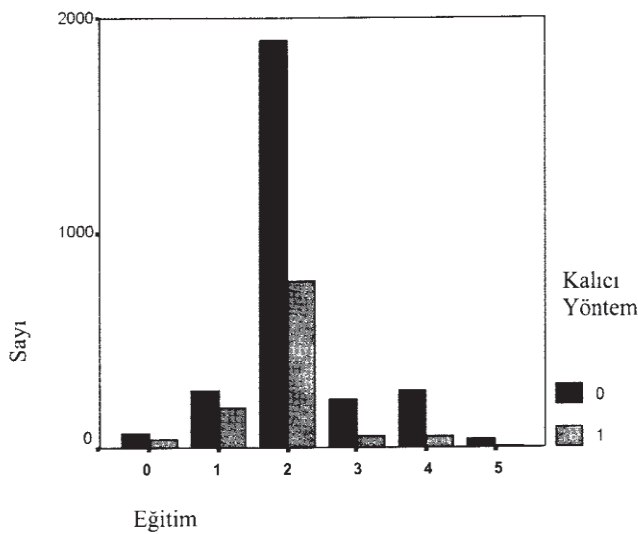
Şekil 2: Etkili yöntem kullanımının eğitim gruplarına göre dağılımı

EĞİTİM: 0; Okuryazar değil, 1; Okuryazar, 2; İlkokul mezunu, 3; Ortaokul mezunu, 4; Lise mezunu, 5; Yüksekokul-üniversite mezunu

ETKİLİ: 0; Yok, 1; Var

Hastalar kalıcı yöntem olarak kabul edilen tüp ligasyonu ve vazektomi yönünden değerlendirildiğinde okuryazar olmayanların %48'inin, okuryazarların %42'sinin, ilkökul mezunlarının %29'unun, ortaokul mezunlarının %18'inin, lise mezunlarının %15'inin ve yüksek okul mezunlarının %8'inin kalıcı yöntemleri tercih ettiği bulundu. Kalıcı yöntem seçimlerinin gruplara göre dağılımı Şekil 3'de gösterilmiştir.

Yüksek okul mezunlarında geleneksel yöntem kullanımı yüksek, kalıcı yöntem kullanımı düşük, gravida sayıları (ort:2.6) ve yaşayan çocuk sayıları (ort:0.6) ilkökul mezunlarından anlamlı olarak düşüktü (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$).



Şekil 3: Kalıcı yöntem kullanımının eğitim gruplarına göre dağılımı.

EĞİTİM: 0; Okuryazar değil, 1; Okuryazar, 2; İlkokul mezunu, 3; Ortaokul mezunu, 4; Lise mezunu, 5; Yüksekokul-üniversite mezunu

KALICI YÖNTEM: 0; Yok, 1; Var

TARTIŞMA

Aile planlaması hizmetlerinin yaygınlaşabilmesi için verilen hizmetin kalitesinin artırılması kadar (5), hedef popülasyonun niteliklerinin artırılması da önemlidir. Ülkemizde son 15 yılda aile planlaması hizmetlerinin önemli bir tarafı olan kadınların eğitiminde istenen artış sağlanamamıştır (6). 1998 Türkiye nüfus ve sağlık araştırmasına göre Türkiye'de üreme çağındaki kadınların %66'sı artık çocuk istememektedir. Buna karşın eğitim seviyesiyle doğru orantılı olarak kadınların %37.7'si modern bir aile planlaması yöntemi kullanmaktadır (7). Dolayısı ile kadınların %28.3'ü istenmeyen gebeliklerle karşı karşıyadır. Artık çocuk istemeyen kadınların modern aile planlaması yöntemleri kullanması halinde istenmeyen gebeliklere maruziyet riski %1'in altına indirilebilir (8). Türkiye'de gebeliği önleyici yöntem kullanımının 1988, 1993 ve 1998 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırmalarına göre geleneksel yöntem kullanımı 1988 yılında %32.3 iken bu oran 1998 yılında

%25.5'e düşmüştür. Yine aynı araştırmada 1988 yılında modern yöntem (kombine oral kontraseptif, rahim içi araç, kondom, tüp ligasyonu) kullanımı %31 iken bu oran 1998 yılında %37.7'ye yükselmiştir (7).

Çalışma grubumuzun total fertilité hızları (ort:2.5) popülasyon raporlarında bildirilen Orta Anadolu rakamları ile uyumlu, kontraseptif yöntem kullanımı ise daha yüksektir (9). Hasta popülasyonunun tümünün sosyal güvencesi olmasının yanı sıra eğitim durumunun genel popülasyondan yüksek olması kontraseptif yöntem kullanımındaki yüksek oranları açıklamaktadır.

Çalışma grubundaki hastalar incelendiğinde kalıcı yöntem kullanımının genel toplum yüzdelerinin çok üzerinde olduğu (10) ve eğitim süresi azaldıkça kalıcı yöntem tercihinin arttığı bulunmuştur. Düşük eğitim gruplarında yaşayan çocuk sayısının anlamlı olarak yüksek olmasının bu durumu etkileyen temel faktör olarak düşünülmüştür. Yine aynı doğrultuda yüksek eğitim düzeyindeki kadınlarda azalan gravida ve parite sayıları aynı gruptaki yüksek geleneksel yöntem kullanımını açıklamaktadır.

Postabortif kontraseptif yöntem seçimi için hekim yardımına ihtiyaç duyan hastaların eğitim seviyelerinin yükseltilmesi, kontraseptif yöntemlerle ilgili danışmanlık hizmetlerinin zamanında ve tam olarak verilmesi, kendilerine en uygun yöntemin tespitinde hekim-hasta ilişkisinin birebir kurulması kuşkusuz kontracepsiyonun başarı oranını arttıracaktır (11).

Aile planlamasının anne sağlığı (12,13) ve çocuk sağlığında (14) yarattığı olumlu değişimin birebir danışmanlık ile hastalara iletilmesi düşük eğitim düzeyindeki kadınlarda aile planlaması yöntemi kullanımını arttırmakta, isteyerek düşük sonrası gravida ve yaşayan çocuk sayısı postabortif yöntem seçimini etkileyen en önemli parametreler olarak ortaya çıkmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Hatcher R. A, Kowal D, Guest F, Trussell J, Stewart F, Stewart G, Bowen S, Cates W. Contraceptive Technology: international edition. USA, California, 1989.
2. Akın A, Bertan M. Türkiye'de Ana Sağlığı, Aile Planlaması Hizmetleri ve İsteyerek Düşükler: 1993 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması İleri Analiz Sonuçları. Calverton, Maryland: Sağlık Bakanlığı (Türkiye) ve Macro International Inc. Ankara, Türkiye, 1996.
3. Yurtcan E. Türk Hukukunda Yasal Kürtaj, Sterilizasyon, Çocuk Düşürme ve Düşürtme Suçları. Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi. 1987; 1: 173-176.
4. Sağlık Bakanlığı (Türkiye), Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü ve Macro International Inc. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 1993. Ankara, Türkiye, 1994
5. Population Reports. Family Planning Programs: Improving Quality. Population Information Program, Center for Communication Programs, The Johns Hopkins University School of Public Health, Maryland, 1998; Series J, 47.
6. T. C. Hükümeti-UNICEF İşbirliği Programı. Türkiye'de Anne ve Çocukların Durum Analiz. Ankara, 1996.
7. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, Macro International: Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 1998, Ankara: Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü: Calverton Md: Macro International, 1999.
8. Yıldırım A: Kontraseptif Etkinlik. Aile Planlamasında Temel Bilgiler. İKGV Yayını. Damla Matbaacılığı Ankara, 1997. Bölüm 11.
9. Republic of Turkey Ministry of Health. Country Health Report, Ankara, 1997.
10. Sağlık Bakanlığı (Türkiye), Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü ve Macro International Inc. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 1993. Ankara, 1994
11. Qui Shun-hua. Contraception and influential factors among rural women. Repro Contracep 1992; 12: 16-20
12. Maine D. Family planning: Its impact on the Health of Women and Children. The Center for Population and Family Health, New York, 1981.
13. Rao K. V, Gopalan C. Nutrition and family size. J Nutr Diet. 1969; 6: 258-266
14. Galway K, Wolff B, Sturgis R. Child survival: Risks and the road to health. Institute for Resource Development, Westinghouse 1987.

CVS İLE KOMPLEKS KARYOTİP SAPTANAN 47,XYX SENDROMU

Complex Karyotype Determined by CVS in 47, XYX Syndrome

Dr. Zerrin Yılmaz¹, Dr. Arda Lembed², Dr. Derya Eroğlu²

¹ Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, ANKARA

² Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, ANKARA

ÖZET

Dokuzuncu gebelik haftasında fetal ultrasonografide anormali saptanan olguda 11. gebelik haftasında genetik tanı amaçlı koryon villus biyopsisi yapıldı. Alınan örnekten geleneksel yöntemlerle kromozom eldesinden sonra incelenen 20 metafaz plağında, bir alanda 46, XX, üç alanda 46, XY, onüç alanda 47, XYX ve üç alanda 48, XYX, +mar karyotipleri saptandı. Bu bulgular doğrultusunda aileye maternal kontaminasyon ve plasentada sınırlı mozaizmi ekarte etmek ve sonucu teyid etmek amacıyla amniyosentez önerildi. Ailenin kabul etmesi üzerine 15. gebelik haftasında amniyosentez yapıldı. Geleneksel yöntemlerle amniyon sıvısından kromozom eldesi sonucunda fetusun 47, XYX karyotipe sahip olduğu saptandı. Bu sendrom hakkında bilgilendirilen ve genetik danışmanlık verilen aile, gebeliğin devamına karar verdi.

Anahtar kelimeler: CVS, 47,XYX, genetik danışma

ABSTRACT

CVS was performed in a patient at 11 weeks of gestation because of fetal anomaly which had been determined by ultrasonography at 9th week of gestation. After obtaining chromosomes by conventional methods, 20 metaphase plates were analyzed. We determined complex karyotypes including 46, XX (1), 46, XY (3), 47, XYX (13) and 48, XYX, +mar (3). Therefore, amniocentesis was offered to the parents to confirm the results and to make differential diagnosis for maternal contamination and placenta confined mosaicism. Parents agreed and amniocentesis was performed at 15 weeks of gestation. 47, XYX karyotype was determined by conventional harvesting method. After genetic counselling was given to the parents about the this syndrome. Parents decided continuity of the gestation.

Key words: CVS, 47,XYX, genetic counselling

GİRİŞ

Kültür başarısızlığı, maternal hücre kontaminasyonu ve plasentada sınırlı mozaizm gibi problemleri beraberinde getiren CVS, halen ilk trimester ve ikinci trimesterin başlarında kullanılan en yaygın genetik tanı amaçlı prenatal tanı yöntemidir (1, 2). Direkt kültür ve uzun dönem kültür çalışmalarının birlikte yapılması ile sorunlar giderilmeye çalışılsa da genellikle tüm CVS uygulamalarının %2' si aynı gebelikte ikinci bir invaziv girişim gerektirmektedir (3, 4).

Cinsiyet kromozomu anöploidileri 45, X (Turner Sendromu), 47, XXX, 47,XXY (Klinefelter Sendromu), 47, XYX sendromlarını içermektedir. Bununla birlikte X ve Y kromozomlarına ait yapısal bozukluklar veya mozaiklik durumları da saptanabilmektedir. Amniyosentezle saptanan kromozomal anormalliklerin %25' inin cinsiyet kromozomlarına ait olduğu bildirilmektedir (5).

47,XYX sendromunun toplumdaki sıklığı erkek doğumlar içinde 1/1000 olarak belirlenmiştir. Uzun boy dışında saptanan önemli bir fenotipik değişikliğe yol açmayan bu sendromda zeka da normal sınırlardadır, ancak diğer kardeşlerden IQ biraz daha düşük seviyededir. Puberte ve infertilite problemi yoktur (6). Belirgin ultrason bulgusu veya serum taramasında belirlenebilen bir bulgusunun olmaması nedeniyle prenatal

olarak saptanması oldukça zayıf bir ihtimaldir. Bununla birlikte diğer nedenlerle yapılan prenatal incelemede sitogenetik olarak kolayca saptanabilmektedir. Bizim olgumuzda da obstetrik inceleme ile fetal anormali saptanması üzerine aileye prenatal genetik tanı önerilmiş ve fetusda 47, XYX karyotipi saptanmıştır.

OLGU

Yapılan obstetrik ultrasonografide 9. gebelik haftası ile uyumlu fetusda anormali saptandığı için prenatal genetik tanı amaçlı transvajinal koryonik doku biyopsisi (CVS) önerisi ile bölümümüze yönlendirilen çiftin hikayesinde: On yıldır evli oldukları, akraba olmadıkları, annenin 25 yaşında sağlıklı, babanın 40 yaşında sağlıklı olduğu öğrenildi. Fenotipik olarak normal olarak değerlendirilen çiftin reproduktif öyküsünden ilk gebelikten 7 yaşında sağ ve sağlıklı bir kızları olduğu, ikinci gebeliğin istekleri doğrultusunda kürete edildiği, üçüncü gebeliğin 9. gebelik haftasında anne karnında öldüğü ve dördüncü gebeliğin şimdiki gebelik olduğu öğrenildi. Aile ağacı analizi sonunda genetik hastalığı düşündürecek bir bulguya rastlanmadı. Bu bilgiler ışığında verilen danışmanlık sonucunda aile transvajinal CVS yöntemi ile prenatal genetik tanı yapılmasına karar verdi.

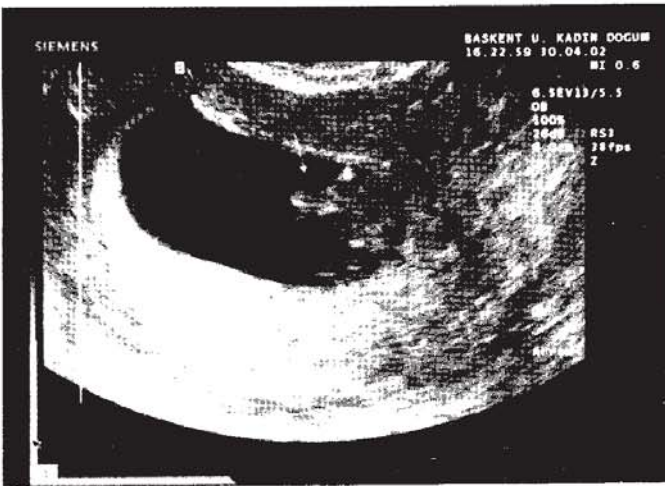
YÖNTEM

11. gebelik haftasında transvajinal yolla CVS örnekleme yapılarak steril taşıyıcı medyum içinde laboratuvarımıza ulaştırıldı. Alınan doku katkısız RPMI 1640 medyum içinde yıkanarak makroskopik değerlendirme sonucunda iki ayrı flaska uzun dönem doku kültürü yapıldı (7). 9. gün takibinde medyumları tazelenildi ve ertesi gün uygun flasktan geleneksel yöntemlerle kromozom eldesi yapıldı. 12. günde diğer flask sonlandırılarak kromozom eldesi yapıldı. Her iki flasktan 20' şer alan analiz edildi.

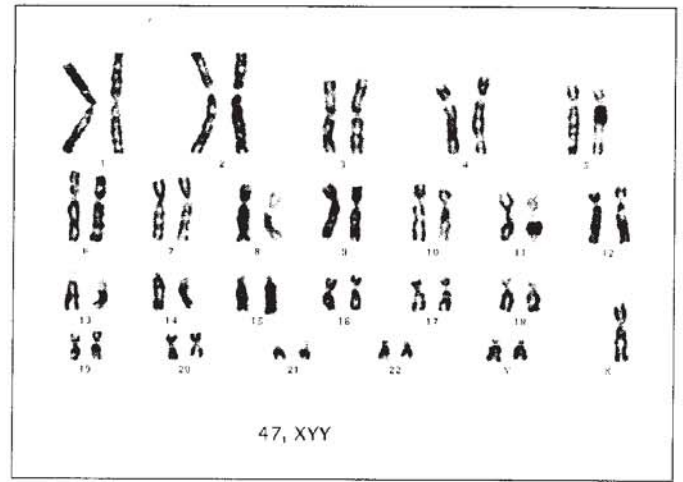
15. gebelik haftasında yapılan amniyosentez sonrasında geleneksel yöntemle amniyon sıvısından kromozom eldesi yapıldı ve her iki flasktan 20' şer alan değerlendirildi.

BULGULAR

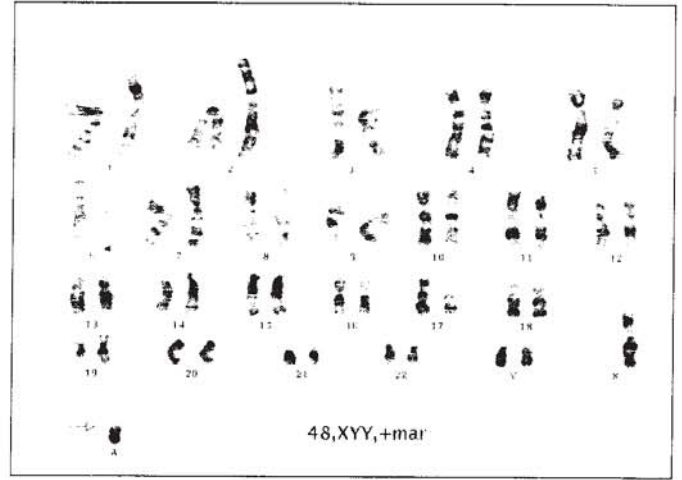
11. gebelik haftasında fetal kalp atımı pozitif olup nokal kalınlık 1.1 mm olarak ölçüldü. Detaylı incelemede karın ön duvarında bağırsakların amniyotik kaviteye doğru protuze olduğu görüldü. Bağırsak herniasyonunun üzerinin ayrı bir zarla örtülmemekle beraber kordon girişi ile yakın ilişkili olduğu gözlemlendi (Resim 1).



Resim 1: Obstetrik ultrason incelemesinde karın ön duvarından bağırsakların amniyotik kaviteye doğru protuzyonu



Resim 2-a



Resim 2-b

Resim 2a ve 2b: CVS materyalinden elde edilen karyotipler

için amniyosentez yapılması önerildi. Ailenin kabul etmesi üzerine 15. gebelik haftasında amniyosentez yapıldı. Kromozom eldesi ve analizi ile 47, XYY karyotipi saptandı (Resim 3).



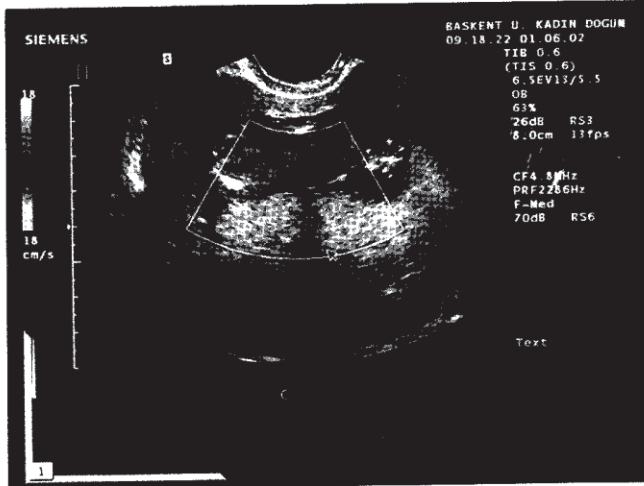
Resim 3: Amniyotik sıvı örneğinde saptanan fetal karyotip

Ayrıncı tanıda erken dönem fizyolojik bağırsak herniasyonu ve omfalosel ön tanıları düşünüldü. Ayrıca uzun süren ultrasonografik gözlemlerde bilateral fetal uyluğun hiperabduksiyonda olup tibia ve ayakların birbirine dönük orta hatta birleştiği dikkati çekti. Hastaya transvajinal CVS uygulandı. Erken dönem komplikasyon olmadı.

Transvajinal CVS materyalinden iki ayrı flasktan da kromozom eldesi yapıldı. Birinci flaskta 46,XX(1), 46,XY(3), 47,XYY(13) ve 48,XYY,+mar(3) karyotipleri saptandı (Resim 2a ve 2b). İkinci flaskta 46,XX(1), 46,XY(1), 47,XYY(16), 48,XYY,+mar(2) karyotipleri saptandı. Bu nedenle, kadın doğum uzmanı ile birlikte, aileye sonucun netleştirilmesi ve maternal kontaminasyon ve plasentada sınırlı mozaikliğinin araştırılması

Anne ve babadan periferik kan alınarak kromozom eldesi yapıldı ve her ikisinin de karyotiplerinin normal olduğu saptandı.

17. gebelik haftasında yapılan obstetrik ultrasonografik incelemede normal gelişim gösteren fetusta herhangi bir anomali saptanmadı. Karın ön duvarı intakt olarak gözlemlendi (Resim 4).



Resim 4: 17. gebelik haftasına ait normal fetal ultrason görüntüsü

SONUÇ

Cinsiyet kromozom anormallikleri otozomal bozukluklar gibi belirgin mental ve fiziksel problemlere yol açmadıklarından daha özel bir yaklaşım ve genetik danışmanlık gerektirmektedir. Genetik danışmanlık sonrasında cinsiyet kromozomu anormalliği olan bir bebeğe sahip ailelerin üçte biri gebeliğin devamına karar vermektedir (6, 8, 9). 47.XYY sendromu ailelerce gebeliğin devamı kararının en sık verildiği cinsiyet kromozom anormalliğidir (%43-%80) (5). Bizim olgumuzda da aile sendrom hakkında bilgilendirildikten sonra gebeliğin devamına karar vermiştir. Bu süre içinde aileye 5 oturma halinde detaylı olarak bilgi ve danışmanlık verilmiştir.

Sonuç olarak, zekayı etkilemeyen ve önemli fiziksel anormalliğe yol açmayan bir sendrom da olsa böyle bir bebeğe sahip olma aşamasında ebeveynler, gebeliğin devamına karar vermekte zorlanmaktadır. Doğum öncesi genetik danışmanlık verilirken aile, özel bir risk grubu oluşturmadığı için prenatal olarak taranamayan ancak diğer taramalar sırasında saptanabilen bu sendromlar hakkında da bilgilendirilmeli ve olası durumlar için hazırlıklı olması sağlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Smidt-Jensen S, Lind A., Permini M., Zachary J.M., Lundsteen C, Philip J. Cytoanalysis of 2928 CVS Samples and 1075 Amniocenteses from Randomized studies. Prenat Diagn. 1993; 13: 723-40.
2. Kennerknecht I, Bardi G, Wolf M, Djalali M., Grab D, Terine R, Vogel W. Cytogenetic Analysis of 2928 CVS Samples And 1075 Amniocenteses from Randomized studies. Prenat Diagn 1993;13: 929-44
3. Roberts E, Duckett D.P, Lang G.D, Maternal cell contamination in chorionic villus samples assessed by direct preparations and three different culture methods. Prenat Diagn 1988; 8: 635-40.
4. Donnenfeld A.E., Librizzi R.J, Dunn L. K., Craparo F, Godmilow L. Chorionic Villus Sampling Followed by Amniocentesis in The Same Pregnancy. AJMG. 1993; 45: 361-4.
5. Christian S. M, Koehn D, Pillary R, MacDougall A, Wilson R. D. Prenatal Decisions Following Prenatal Diagnosis of Sex Chromosome Aneuploidy: A Trend Over Time. Prenat Diagn. 2000; 20: 37-40.
6. Lidden M. G, Bruce G, Robinson A. Intrauterin Diagnosis of Sex Chromosome Aneuploidy. Obstet Gynecol. 1996;87(3): 468-75
7. Verma RS, Babu A. Human Chromosomes, Principles and Techniques: Tissue culture techniques and chromosome preparation. 2. Baskı, McGraw-Hill, inc. 1995; S:6-63,
8. Abramsky L, Chapple J. 47, XXY (Klinefelter syndrome) and 47, XYY: Estimated Rates Of and Indication for Postnatal Diagnosis With Implications For Prenatal Counselling. Prenat Diagn. 1997; 17(4): 363-8
9. Silver R.K., Blum K., Geibel L.J., Mac Gregor S.N. Clinical implications of atypical chromosome abnormalities diagnosed prenatally. Obstet Gynecol. 1999; 94(6): 925-8.

RETROSPEKTİF OLARAK 45 HASTANIN SİTOGENETİK DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Mehmet Ali ERGÜN , Dr. Ece KONAÇ, Dr. Derya KAN

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Beşevler Ankara

ÖZET

Amaç: Bu retrospektif çalışmada, Ekim 2000 ile Mart 2002 tarihleri arasında laboratuvarımıza başvuran 450 hastadan elde edilen sitogenetik sonuçlar değerlendirilmiştir.

Hastalar ve Metod: Hastaların başlıca şikayetleri sırasıyla, habitüel abortus, büyüme gelişme geriliği ve azospermi olarak belirlenmiştir. Sitogenetik analizler için G-bantlama uygulanmış ve yapısal heterokromatin polimorfizmlerinin doğrulanması için ise C-bantlama tercih edilmiştir.

Sonuç: Toplam 49 hastada kromozom anomalisi saptanmıştır. En sık olarak anöplodiler gözlenmiştir. Otozomal anöplodilerin sıklıkları belirlendiğinde, Down Sendromu % 3.77, Trizomi 18 % 0.22 oranında bulunmuş ve seks kromozom anomalileri incelendiğinde ise; Turner Sendromu % 2.0, Klinefelter Sendromu % 1.55 ve Triple X Sendromu ise % 0.22 oranında, gonadal ve cinsiyet gelişim anomalilerinden Ambiguous genitale ise % 1.11 oranında saptanmıştır. Yapısal kromozom anöplodileri incelendiğinde ise, translokasyonlar % 0.66 oranında, delesyonlar % 0.88 oranında ve perisentrik inversiyonlar ise % 0.44 oranında gözlenmiştir. Ayrıca, heterokromatin polimorfizmleri ise % 1.11 oranında saptanmıştır.

Tartışma: Rutin sitogenetik analizlerde, özellikle habitüel abortuslarda birinci basamakta G-bantlama gibi standart teknikler kullanılmalıdır. Eğer bu teknikler tanı için yetersiz kalırsa moleküler sitogenetik teknikler uygulanmalıdır.

Anahtar kelimeler: sayısal kromozom anomalisi, yapısal kromozom anomalisi, habitüel abortus, translokasyon, polimorfizm

ABSTRACT

Purpose: This is a retrospective study of cytogenetic evaluation of 450 patients who were referred to our laboratory between October 2000 and March 2002.

Patients and Methods: The chief complaints of these patients were habitual abortions, growth retardation and azospermia. GTG-banding was performed for cytogenetic analysis and for confirming constitutional heterochromatin polymorphisms, C-banding was also used.

Results: Chromosomal abnormalities were found in 49 of these patients. The most frequent abnormality was aneuploidies. The frequencies of the autosomal aneuploidies were; Down Syndrome (3.77%); Trisomy 18 (0.22%), for the sex chromosome aneuploidies; Turner Syndrome (2.0%); Klinefelter Syndrome (1.55%), Triple X Syndrome (0.22%); and for gonadal and sexual developmental disorders, the ratio of Ambiguous genitale was found as 1.11%. Based on the structural chromosomal abnormalities, the frequencies were; translocations (0.66%), deletions (0.88%) and pericentric inversions (0.44%). The ratio of the heterochromatin polymorphisms was determined to be 1.11%.

Conclusion: Routine karyotype analysis can be considered as a conventional technique, so it has to be regarded as the first step in cytogenetic diagnosis, especially in habitual abortions. If the conventional techniques are not adequate for the diagnosis, molecular cytogenetic techniques have to be performed.

Key Words: numerical chromosomal abnormality, structural chromosomal abnormality, habitual abortion, translocation, polymorphism

GİRİŞ:

Kromozom anomalileri sayısal ya da yapısal olabilirler. Klinik olarak belirgin bulgu veren, en sık sayısal kromozom anomalisi anöplodidir. Anöplodilerde, kromozom sayısında eksilme ya da artış vardır ve her zaman bedensel ya da zihinsel bozukluklarla birlikte görülür. Yapısal kromozom anomalileri ise kromozom kırıkları sonucu ortaya çıkar. Eğer, kromozom materyalinde kayıp yoksa dengeli, kayıp varsa dengesiz olarak tanımlanırlar. Robertson tipi translokasyonda, 2 akrosentrik kromozom sentromer bölgelerine yakın bölgeden birleşirler ve karyotipte 45 kromozom ortaya çıkar. Tüm akrosentrik kromozomların kısa kollarında ribozomal RNA'ya ait kopyalar olduğu için bunlardan bir kısmının kaybının fenotipe yansımaları olmaz (1). Ancak, çiftlerde bu translokasyonlar ciddi olarak değerlendirilmeli ve düşük riskine karşı genetik danışma verilmelidir (2).

Yapısal heterokromatin bölgesi, kromozomların sentromerlerinde ve Y kromozomunun uzun kolunun distal bölgesindedir. C-bantlama uygulanarak heterokromatin polimorfizmleri araştırılabilir (3).

Habitüel abortus tanısı, 2 ya da daha fazla düşüğü olan

çiftlerde düşünülmelidir. Bu, çiftlerin %3-5'inde kromozom anomalileri bildirilmiştir. En sık saptanan anomaliler; dengeli resiprokal translokasyon ve Robertson tipi translokasyonlardır (4).

Bu çalışmada, Ekim 2000 ile Mart 2002 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı'na gönderilen 450 hastanın sitogenetik sonuçları tartışılmıştır. Çalışmaya alınan hasta grupları heterojen olup, değişik endikasyonlar ile başvurmuştur. Bu hasta grupları, elde edilen sitogenetik sonuçlarına göre gruplandırılarak, başvuran hastalardaki kromozom anomalilerinin yüzde olarak sıklıkları genel bir tablo altında değerlendirilmiştir.

MATERYAL METOD

Hastalardan alınan periferik kan örnekleri 37°C'de etüvde kültüre edilmiş ve 68-72 saatlik inkübasyonun ardından kültür kolşisin ile sonlandırılmıştır. Daha sonra 30 dk hipotonikte bekletilmiş ve ardından 3:1 oranda metanol:asetik çözeltisi ile fikse edilmiştir. Bu işlemlerin sonunda pellet soğuk Lamlara yayılmıştır (5).

Lamlar 37C'de etüvde 3 gün süresince eskitilmiştir. GTG-bantlama için lamlar sırasıyla tripsin, tampon çözeltisi ve %10'luk giemsa solusyonlarından geçirilmiştir. Işık mikroskobu ile her hastadan en az 20 metafaz analiz edilmiştir. Mozaik özellikte olan hastalarda ise metafaz alan sayısı 100'e çıkarılmıştır. Kromozom analizlerinde, ISCN sınıflandırılması kullanılmıştır (6).

Yapısal heterokromatin polimorfizmlerinin belirlenmesinde ise C-bantlama yöntemi uygulanmıştır. Bu yöntemde lamlar sırasıyla asit, alkali ve sitrat çözeltilerinden geçirilerek polimorfik bölgelerin tanınmasına yardımcı olarak kullanılmıştır (7).

G- ve C- bantlamaya yardımcı olarak bazı vakalarda FISH (Flourescent in situ hybridization) yöntemi uygulanmıştır. Bu şekilde mozaik vakalarda metafaz plağı sayıları kısa sürede arttırılmıştır. Ayrıca, interfaz alanları da bu şekilde değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Laboratuvarımıza en sık başvuran hasta grupları Tablo I'de görülmektedir. Bu hastaların çoğunluğu habitüel abortus için (%28.88) başvurmuştur. Diğer hasta grupları ise gelişme geriliği (%15.11) ve azospermi (%12.88) nedenleriyle analiz edilmiştir. Başvuran hastaların diğer şikayetleri ise; mikropenis, adet düzensizlikleri, multipl konjenital anomal, jinekomasti, hipogonadizm, ambiguous genitale ve hirsutismusdur (Tablo I).

Tablo I: Laboratuvarımıza başvuran hasta grupları.

Hastalar	Hasta sayısı	%
Habitüel Abortus	130	28.88
Gelişme geriliği	68	15.11
Azospermi	58	12.88
Mikropenis	19	4.22
Adet düzensizlikleri	19	4.22
Multipl konjenital anomal	12	2.66
Jinekomasti	9	2
Hipogonadizm	9	2
Ambiguous genitale	5	1.11
Hirsutismus	4	0.88

Laboratuvarımıza farklı endikasyonlarla başvuran 450 hastanın sitogenetik analizi sonucu toplam 49 kromozom anomalisi belirlendi (Tablo II). Bu kromozom anomalileri şu şekilde sınıflandırılmıştır: Otozomal anöploidiler incelendiğinde, Down Sendromu (%3.77), mozaik Down Sendromu (%0.22), trizomi 18 (%0.22) oranlarında saptanırken; cinsiyet kromozom anöploidilerinde ise Turner Sendromu (%2.0), mozaik Turner Sendromu (%0.88) Klinefelter Sendromu (%1.55), mozaik Klinefelter Sendromu (%0.22), Triple X (%0.22) oranlarında belirlenirken gonadal ve cinsiyet gelişim anomalilerinden Ambiguous genitale'nin oranı ise %1.11 oranında saptanmıştır.

Yapısal kromozom anomalileri incelendiğinde, translokasyonlar %0.66 [resiprokal translokasyon (%0.22),

Robertson tipi translokasyon (%0.22), dengesiz translokasyon (%0.22)]; delesyonlar (%0.88) [Y kromozomu uzun kolunda delesyon (%0.22), akrosentrik kromozomların kısa kollarında delesyonlar (%0.66)] ve perisentrik inversiyonlar ise %0.44 oranlarında saptandı.

Son olarak, başvuran hastalarda %1.11 oranında polimorfizm saptandı: [1qh+ (%0.22), 9qh+ (%0.22), 9qh- (%0.22), ve Yqh+ (%0.44)].

Tablo II: Hastalarda saptanan kromozom anomalilerinin sıklıkları.

Kromozom anomalisi	Hasta sayısı	%
<i>Otozomal Anöploidiler</i>		
Down Sendromu	17	3.77
Trizomi	18	10.22
<i>Yapısal anomaliler</i>		
Translokasyon	3	0.66
Delesyon	4	0.88
Inversiyon	2	0.44
<i>Cinsiyet kromozom Anöploidileri</i>		
Turner Sendromu	9	2.0
Klinefelter Sendromu	7	1.55
Triple X	1	0.22
<i>Gonadal ve cinsel gelişim anomalileri</i>		
Ambiguous genitale	5	1.11

TARTIŞMA

Gebeliğin ilk üç ayındaki düşüklüklerin %50'sinden kromozom anomalilerinin sorumlu olduğu bilinmektedir. Habitüel abortus öyküsü ile kliniğe başvuran eşlerden kan örnekleri alınarak sitogenetik inceleme yapılması kromozomal anomal risklerini belirlemede yararlı olmaktadır. Habitüel abortus öyküsü olan çiftlerde kromozom analizleri sonucunda en sık olarak translokasyonların saptandığı bildirilmiştir (4). Translokasyonlar dengeli yapısal anomaliler olmakla taşıyıcı bireylerde klinik bulgu vermemekte, oysa gamet oluşumu sırasında dengesiz gametlerin oluşması ile doğacak bebeklerde dengesiz kromozom anomalileri ile sonuçlanmaktadır. Bu çiftlerde sitogenetik tanı ve genetik danışmanın önemi kaçınılmaz olarak vurgulanmalı ve hassasiyetle üzerinde durulmalıdır (1, 4). Bu şekilde, başvuran habitüel abortus hastalarına sitogenetik analiz yapıldı ve bu hastalara genetik danışma verildi.

Perisentrik inversiyonlar toplumda sık görülürler ve normal varyant olarak kabul edilirler. 9.kromozomun inversiyonunun genel toplumdaki sıklığı %1-6.5 olarak kabul edilmektedir. Minor bir kromozom yeniden düzenlenmesi olduğundan atipik fenotipik bulgu vermezler. Ayrıca, bu hastaların bebeklerinde de bu tip inversiyon saptanması halinde herhangi bir fenotipik bulgu vermez.

Laboratuvarımızda incelenen habitüel abortuslu çiftlerden bir tanesinde 46,XY, inv (9)(p11q13) karyotipi bulundu. 130 habitüel abortuslu olgu arasında oranı %0.77 olarak belirlendi (8).

Kromozomlar üzerindeki heterokromatin bölgelerin değişkenlikleri toplumda sık olarak görülmektedir. Kromozomlarda sentromere yakın yeniden düzenlenmeler ve polimorfizmlerin ayırt edilebilmeleri için doğrulama amacıyla, G-bantlama ardından C-bantlama uygulanmalıdır (3). Sonuçlarımıza göre, polimorfik değişiklikler başvuran hastaların %1.11'inde belirlendi.

Sonuç olarak, bu çalışmada farklı endikasyonlarla bölümümüze başvuran 450 hastanın sitogenetik analiz sonuçları

değerlendirilmiştir. Kullanılan rutin sitogenetik analiz yöntemleri ile kromozom düzeyinde anomaliler belirlenebilmektedir. Bu şekilde, habitüel abortus, gelişme gerilikleri ve azospermi gibi hastalıklarda sitogenetik tanı ilk basamağı oluşturmaktadır. Sitogenetik tanı dikkate alındığında ise ilk basamakta G-bantlama ve ardından gerekirse doğrulama için C-bantlama gelmektedir. Bu yöntemler yetersiz kaldığında ise moleküler sitogenetik yöntemlere (FISH) başvurulmaktadır. FISH yöntemi, pahalı bir yöntem olması yanında, kısa sürede sonuç vermesi ve duyarlı bir yöntem olması ile diğer yöntemlere yardımcı bir şekilde kullanılabilir.

KAYNAKLAR

- 1-Nussbaum, R.L., McInnes, R.R., Willard, H.F.: Principles of clinical cytogenetics, Eds.; Nussbaum, R.L., McInnes, R.R., Willard, H.F.: Thompson & Thompson Genetics In Medicine. 6th edition, Philadelphia, W.B. Saunders, 2001, p. 135-179.
- 2-De Braekeleer, M., Dao, T.N.: Cytogenetic studies in couples experiencing repeated pregnancy losses. Hum Reprod. 1990; 5: 519-28.
- 3-Benn P.A., Perle, M.A.: Chromosome Staining and Banding, Eds.; Rooney, D.E., Czepulowski, B.H.: Human Cytogenetics. A Practical Approach. 2nd edition, New York, Oxford University Press, 1992, p. 91-118.
- 4-Rai, R., Wakeford, T.: Recurrent miscarriage. Current Obstetrics & Gynaecology. 2001; 11: 218-224.
- 5-Verma, R.S., Babu, A.: Tissue culture techniques and chromosome preparation, Eds.; Verma, R.S., Babu, A.: Human Chromosomes Principles and Techniques. 2nd edition, New York, McGraw-Hill, 1995, p. 6-71.
- 6-ISCN (1995), An International System for Human Cytogenetic Nomenclature, Mitelman, F (ed); S. Karger, Basel, 1995.
- 7-Verma RS, Babu A: Banding techniques. In Human Chromosomes Principles and Techniques (Eds. Verma RS, Babu A) McGraw-Hill Inc, New York (1995) 72-133.
- 8-Teo, S.H., Tan, M., Knight, L., Yeo, S.H., Ng, I.: Pericentric inversion 9ncidence and clinical significance. Ann Acad Med Singapore. 1995; 24:302-4.

FİTOÖSTROJENLER ve MENAPOZ

Phytoestrogens and Menopause

Dr. Erbil DOĞAN, Dr. Bülent GÜLEKLİ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

ÖZET

Hormon replasman tedavisinin (HRT) tüm potansiyel faydalarına rağmen hasta uyumunun %5-15 düzeylerinde olması, son yıllarda menopoz semptomlarını gidermek amacıyla alternatif tedavilere ilginç artışa neden olmuştur. Alternatif ilaçlar içinde fitoöstrojenler HRT'yi kabul etmeyen kadınlar için yeni bir seçenek olmuştur. Bu derlemede, fitoöstrojenlerin menopozda kullanımları, potansiyel faydaları ve yan etkileri literatürdeki çalışmalar ışığında HRT ile karşılaştırılarak tartışılmıştır.

ABSTRACT

Patient compliance for hormone Thus, replacement therapy (HRT) is quite low (%5-15). Thus, there is an increasing interest for alternative treatment regimens. Phytoestrogens, one of the alternative treatments for menopausal symptoms, has become a new choice for menopausal women. In this review, the use of phytoestrogens, their potential and adverse effects, are evaluated and compared with HRT under the scope of literature.

I. GİRİŞ

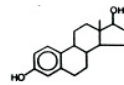
Postmenopozal hormon replasman tedavisi (HRT) uzun yıllardır yaygın olarak kullanılmaktadır. HRT eğer primer önleme için kullanılırsa osteoporoz riskini %50 azaltmakta ve vazomotor semptomlarla ürogenital atrofiyi geriletmektedir. HRT Alzheimer hastalığı, ve kolon kanseri gibi bazı hastalıkların insidansını azaltmaktadır[1]. HRT'nin dezavantajları ise 5 yıldan uzun kullanımda meme kanseri (RR:1.35, %95 CI 1.21-1.49) ve venöz tromboemboli riskindeki potansiyel artışı [2]. Ayrıca vaginal kanama ve kilo artışı gibi yan etkiler de hastaların tedaviye uyumunu azaltmaktadır.

Toplumsal sağlık üzerine olan tüm bu potansiyel faydalarına rağmen HRT'ye uzun dönem hasta uyumu sadece %5-15 arasındadır. HRT'ye uyumun düşük olmasının en önemli nedenleri, hekimin hastayı tam olarak ikna edememesi, hastalarda kanser korkusuna yol açması, vaginal kanama, kilo artışı gibi yan etkilerin kabul edilememesi ve bazı hastalarda “doğal” bir süreci bozma endişeleri olarak sayılabilir.

Bu nedenlerle son yıllarda menopoz semptomlarını gidermek amacıyla destek tedavilerine ve bitkisel tedaviler gibi alternatif ilaçlara yönelik ilginç hızlı bir artış olmuştur. Alternatif tedaviler içinde fitoöstrojenler (bitki östrojenleri) geleneksel HRT'yi kabul etmeyen veya kontraendikasyon sebebiyle kullanamayan kadınlar için yeni bir seçenek olmuştur. Bu derlemede fitoöstrojenlerin menopoz döneminde kullanımları, potansiyel faydaları ve yan etkileri gözden geçirilecek ve literatürdeki çalışmalar ışığında geleneksel HRT ile karşılaştırmaları tartışılacaktır.

II. FİTOÖSTROJENLER NEDİR?

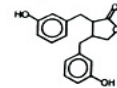
Fitoöstrojenler doğal ortamda bitkilerde bulunan ve kimyasal yapısı insan östrojenine benzeyen non-steroidal bileşiklerdir (Şekil 1).



Östradiol

Genistein

Diadzein



Kumestan

Lignan

Şekil 1: Östradiol ve Fitoöstrojenlerin kimyasal yapısı

Bir çok bitkinin, meyve ve sebzelerin içinde doğal olarak bulunmaktadır. Östrojenik aktivitelerinin olduğu ilk olarak 1926 da fark edilmiştir. Fenol halkası içerdikleri için insanlarda östrojen reseptörlerine kolaylıkla bağlanabilmektedirler [3]. Fitoöstrojenler östrojenlerin hem alfa hem de son yıllarda keşfedilen beta reseptörüne bağlanabilmektedirler. Hatta steroid östrojenlerden daha fazla beta afinitesi olduğu düşünülmektedir. Bu da etkilerini tamamen farklı yollardan gösterdiklerini akla getirmektedir. Fakat, reseptörlere bağlanabilmelerine rağmen insan östrojenlerinden daha zayıftırlar. Aktiviteleri insan östrojenlerinin 10^{-2} ile 10^{-5} katıdır.

Hem östrojenik hem de antiöstrojenik davranışları bulunmaktadır. Ancak östrojenik mi yoksa anti-östrojenik mi davranacakları ortamda bulunan endojen östrojen miktarına ve östrojen reseptörlerinin sayı ve tipine bağlıdır. Yani doğal bir SERM (selektif östrojen reseptör modülatörü) gibi davranış göstermektedirler. Fitoöstrojenlerin farklı dokulardaki etkileri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Fitoöstrojenlerin farklı dokulardaki etkilerinin estradiol ve raloksifen ile karşılaştırılması

	Östradiol	SERM (Raloksifen)	Fitoöstrojen (Genistein)
Uterus	Agonist	Antagonist	Etkisi yok
Meme	Agonist	Antagonist	Agonist / antagonist
Kemik	Agonist	Agonist	Agonist
KVS	Agonist	Agonist	Agonist
Lipit	Agonist	Agonist	Agonist

Fitoöstrojenler içinde en potent olan genistein ve diadzein'in östradiole göre alfa reseptörüne bağlanma afiniteleri sırasıyla %4 ve %0.1'dir. Beta reseptörüne ise genistein %87, diadzein ise %4 afinite ile bağlanır [4]. Yapılan çalışmalarda 150 den fazla bitkinin östrojenik etkisi olduğu gösterilmiştir. Bunlar içinde soya proteinleri, kıvılcık yonca yaprağı (*trifolium pratense*), şerbetçiotu (*Glycyrrhiza glabra*), meyan kökü gibi bitkiler sayılabilir. Ayrıca uzak doğuda asırlardır gençlik ve kuvvet verdiğine inanılarak kullanılan chasteberry (*Vitex Agnus-castus*), Asian ginseng (*Panax ginseng*), dong quai (*Angelica Sinensis*), Black Cohosh (Cimicifuga racemosa) gibi bölgesel bitkilerin de östrojenik aktiviteleri bulunmaktadır [5].

Temel olarak 3 tip fitoöstrojen vardır: izoflavonlar, kumestanlar ve lignanlar (Tablo2).

Tablo 2 : Fitoöstrojen grupları

1. İzoflavonlar
Genistein (en potent)
Diadzein
Biochanin A
Formononetin
2. Lignanlar
Enterolakton
Enterodiol
3. Kumestanlar

İzoflavonların 1000'den fazla tipi vardır ve en potent olan gruptur. İzoflavonlar içinde östrojenik özellikleri en yüksek olduğu düşünülenler genistein ve diadzeindir. İzoflavonlar en çok soya bitkisinde olmak üzere, nohut, kıvılcık yonca yaprağı, mercimek ve fasulye gibi baklagillerde bulunur. Soya proteini içinde bulunan fitoöstrojen miktarı kullanılan işleme tekniklerine ve soya ürününe bağlıdır. Soya sütü ve soya unu gibi ikincil soya ürünleri primer ürünlere göre daha az fitoöstrojen içermektedir.

İzoflavonlar doğada konjuge olarak bulunurlar ve inak-

tiflerdir. Glikoza bağlanırlar ve insanlar tarafından alındığında sindirim sisteminde enzimatik olarak aktif formlara dönüştürülürler. Endojen östrojenler gibi karaciğerde metabolize edilip idrarla atılırlar. Antibiyotik kullanımı ve barsak hastalıkları biyoyararlılıklarını azaltır. Fitoöstrojenlerin metabolizması insandan insana değiştiği gibi kadınla erkek arasında da fark vardır. Kadınlarda metabolizması daha etkin görülmektedir. Farklı izoflavonların östrojenik aktiviteleri de farklı olmaktadır. Biyolojik olarak en aktif formunun hangisi olduğu henüz bilinmemektedir.

Lignanlar (enterolakton ve enterodiol) en çok keten tohumunda olmak üzere mercimek, bütün buğday, fasulye ve sebzelerde bulunmaktadır. Daha az alınan diğer grup ise kumestanlardır ve tomurcuklu bitkilerde bulunur. Flavon, chalcone, terpenoid, saponinler gibi başka bir çok fitoöstrojen grubu da vardır.

III. FİTOÖSTROJENLERİN FAYDALARI

Epidemiolojik gözlemsel çalışmalarda, soya ürünlerinin çok tüketildiği Japonya ve diğer Güney Asya ülkelerinde kolon, prostat ve meme kanserinin ABD'den daha az görüldüğü bulunmuştur. Aynı farklılıklar KVS hastalıkları için de geçerlidir. Asyalı kadınlarda sıcak basmalarının Amerikalı kadınların %10'u oranında görülmesi fitoöstrojenlere olan ilgiyi arttırmıştır. Bu gözlemler, beslenme farklılıklarından olduğu gibi kültürel, genetik, ve psikolojik farklılıklardan da kaynaklanabilir. Fakat, ABD'ye göç eden Japonlarda yapılan çalışmalar bu kişilerde 1. ve 2. kuşaklarda "batı tipi" hastalıklarda artış olduğu görülmüştür. Bu nedenle genetiğin tek faktör olmadığı düşünülerek dikkatler diyetle yönelmiştir. Asya diyetleri klasik batı diyetleri ile karşılaştırıldığında görülen önemli fark Asya diyetlerinde yüksek miktarlarda soya bulunmasıdır. Ortalama Asya diyetinde 20-150mg/gün soya bulunurken bu rakam ABD'de 1-3mg/gün dür.

Soya bitkisi gerçekten yüksek miktarlarda fitoöstrojenler, özellikle izoflavon içerir. Bu gözlemsel çalışmalar sonunda, soya ürünleri ve bunlardan elde edilen formülasyonlarla hazırlanmış "doğal hormon preparatları" yaygın olarak satılmaya başlanmıştır.

III. a. Kanser Önlenmesi

Fitoöstrojenlerin bazı potansiyel antikanserojen etkileri vardır. İlk çalışmalar östrojenik aktiviteleri üzerine yoğunlaşmıştır. Özellikle meme kanseri riskini azalttığı iddia edilmekteydi. Fakat son çalışmalar etkilerinin saf östrojenik olmadığı, non-hormonal aktivitelerinin kanser önlemede daha önemli olabileceği bulunmuştur. Kanser hücrelerini inhibe etmelerinde ileri sürülen olası mekanizmaları şu şekilde sıralayabiliriz.

1. DNA topoisomeraaz inhibisyonu
2. Anjiogenezin baskılanması
3. Kanser hücre serilerinde diferansiyasyonu indüklemesi
4. Apoptozu indüklemesi

İn-vitro hücre kültür çalışmaları ve in-vivo hayvan deneyleri fitoöstrojenlerin tümör büyümesini durdurduğunu göstermiştir. Bir derlemede, 17 hayvan çalışmasından 16'sında soya ürünlerinin (en çok izoflavon kullanılmış) meme, prostat, karaciğer, akciğer ve özefagus tümörlerinde azalmaya yol açtığı gösterilmiştir [6]. Çalışmaların çoğunda en etkili antikanserijen olarak bir izoflavon olan genistein görülmektedir. Antikanserijen etkilerde antioksidan özelliklerin de rol aldığı düşünülmektedir. Genistein hidrojen peroksit tarafından indüklenen tümör promoter aktiviteyi hem in-vitro, hem de in-vivo inhibe etmektedir. Aynı zamanda tirozin kinaz aktivitesini de inhibe etmektedir. Bu antikanser aktivitesi muhtemelen hücre büyümesini artıran enzimleri baskılayarak yapmaktadır.

Bu kanıtları yorumlarken dikkatli olmak zorundayız. Çünkü, çalışmaların çoğunda tümör inhibe edici etkiler diyet ile alınabilecek dozların çok üzerindeki dozlarda yapılmıştır. Deneysel ortamların özellikleri, kullanılan hücre serileri ve izoflavonların konsantrasyonları büyük farklılıklar göstermektedir. Aynı zamanda ortamda östrojenin olup olmadığı farklılıklar göstermektedir. Hangi tip fitoöstrojenlerin hangi dozlarda, hangi sürelerle ve hangi sıklıkta kanser supresyonunda kullanılacağı hakkında bir fikrimiz bulunmamaktadır. Primer ve sekonder kanser önlenmesinde soya ürünlerinin kullanılması ile ilgili bir çalışma henüz bulunmamaktadır. Bu çalışmalara ihtiyaç vardır, ancak bunları uygulamak ve kontrol etmek çok zordur. Soya tüketimi ile ilgili sağlıklı retrospektif epidemiyolojik çalışmalar yapmak da zordur. Fitoöstrojenlerin kanseri önlenmesinde kullanımı ile ilgili şu anda net bir tavsiyede bulunamayız. Sadece in-vitro ve hayvan çalışmalarında ümit verici bulgular olduğunu söyleyebiliriz.

III. b. Meme Kanseri

Kadınların HRT kullanmaya direnç göstermelerinin bir sebebi de meme kanseri korkusudur. Son çalışmalar HRT kullanan kadınlarda meme kanseri riskinin tedavinin süresi uzadıkça arttığını göstermiştir.

Fitoöstrojenler de yapısal olarak östrojenlere benzediği için teorik olarak fitoöstrojen kullanımı meme kanseri riskini arttırabilir. Ancak epidemiyolojik çalışmalar fitoöstrojen tüketiminin meme kanseri gelişimi ile ters ilişkide olduğunu göstermiştir. Fitoöstrojen alımının yüksek olduğu ülkelerde dünyadaki en düşük meme kanseri insidansı görülmektedir [7]. Bunlar sadece gözlemsel çalışmalardır. Meme kanseri ile fitoöstrojenler arasındaki ilişkiyi araştırarak çalışmaları şu şekilde özetleyebiliriz:

İlk çalışmalarda özellikle genisteinin hormon reseptörleri üzerine etkisi incelenmiş. Memeden kitle rezeksiyonu yapılacak 48 kadına cerrahi öncesi 2 hafta süre ile 45mg/gün izoflavon veya plasebo verilmiş. Sonuçta, izoflavon verilen hastalarda meme lobüler epitelinde artmış büyüme ve progesteron reseptör ekspresyonunda artma saptanmış. Sonuç olarak, kısa dönem soya suplementasyonunun meme kanseri proliferasyonunu stimüle ettiği sonucuna varılmış [8].

Fitoöstrojenlerin in-vitro olarak östrojenlere bağlandığını

ve tamoksifen gibi hafif östrojenik ve antiöstrojenik etkileri olduğunu biliyoruz. Eğer antiöstrojenik etkileri baskın ise teorik olarak uzun süreli östrojenik etkiye bağlı potansiyel karsinojenik etkiyi azaltabilirler. Genistein, östradiol, tamoksifen ve diğer izoflavonların insan meme hücreleri üzerine doz-cevap ilişkisi araştırıldığında, genisteinin suprafizyolojik dozlarda en potent östrojen agonisti ve hücre büyüme inhibitörü olduğu saptanmış. Genisteinin bu büyüme inhibitör etkisi tamaoksifenden tamamen farklı olduğu da bulunmuş [9]. Fakat, ooferektomize ratlarda yapılan bir çalışmada genisteinin aslında memede kanser gelişimini stimüle ettiği bulunmuş. Öne sürülen teori de fitoöstrojenlerin düşük östrojenik ortamda zayıf östrojenler olarak östrojenik aktivite gösterdiği ileri sürülmüş. Başka bir çalışmada ise artan genistein dozlarının östrojen reseptör pozitif insan meme kanserlerindeki etkisi araştırılmış. Genistein konsantrasyona bağlı etki göstermiş. Diyetle bulunan miktarlara benzer dozlarda genistein meme kanser hücrelerinde DNA sentezini uyarmış, fakat daha yüksek dozlarda inhibe etmiş. Düşük dozlardaki etkinin östrojen reseptörleri üzerinden olduğu, yüksek dozlardaki etkinin ise östrojen reseptöründen bağımsız olduğu görülmüş. Fitoöstrojenler düşük konsantrasyonlarda meme kanseri büyümesini indüklüyor gibi görülmektedir [10]. Genistein kanser-promoter olarak görülmesine rağmen in-vivo ve in-vitro çalışmalarda genisteinin meme kanser hücrelerinin büyümesini durdurduğu ve hücrelerde apoptozu indüklediği de gösterilmiştir.

Deneysel insan çalışmaları olmamasına rağmen bazı olgu-kontrol çalışmaları soya alımı ile meme kanseri riskini ilişkilendirmiştir. En son olarak 228 olgulu bir çalışmada fitoöstrojenlerin ekskresyonu ile meme kanseri incelenmiş. Bazı fitoöstrojenlerin üriner ekskresyonlarının artışıyla birlikte meme kanseri riskinde anlamlı bir azalma saptanmış (OR:0,27;95%CI, 0,1-0,69) [11].

Absorbe edilen miktar alınan miktardan daha önemlidir. Çin'de yapılan benzer bir çalışmada da meme kanseri hastalarında (n=60) ortalama izoflavon ekskresyonunun kontrole göre %50-65 daha az olduğu saptanmış [12]. Bu çalışmaların olumsuz yönü diyetle kanser ilişkisini tam olarak ortaya koyamamasıdır. Bu hastaların kanser tanısı konmadan önce mi diyetlerinde soya bulunmaktaydı yoksa tanı konduktan sonra beslenme alışkanlıklarını mı değiştirdiler tam olarak açık değildir.

Farklı sonuçlar çalışmaları yorumlamayı zorlaştırmaktadır. Fitoöstrojenler muhtemelen düşük östrojenik ortamda östrojenik etki gösterirken, yüksek östrojenik ortamda antiöstrojenik etki göstermektedirler. Bu nedenle menopozdan önce meme kanserini önlerken (yüksek östrojenik ortam), menopozdan sonra (düşük östrojenik ortam) kanserojen olabilirler. Bu teori, Singapur'dan yapılan bir çalışmada kısmen desteklenmiştir. Bu çalışmada, premenopozal kadınlarda soya tüketimi ile meme kanseri arasında ters ilişki görülürken, bu ilişki postmenopozal kadınlarda görülmemiştir [13].

III. c. Kardiovasküler Hastalıklar

Kadınlarda menopozdan sonra KVS hastalıkları hızlı bir şekilde artmaktadır. Geleneksel HRT total kolesterol (K) düzeyini azaltırken HDL-K düzeyini azaltmaktadır. Primer önlemede kullanılırsa KVS hastalık mortalitesinde %35-40 azalma olduğunu bildiren gözlemsel ve retrospektif çalışmalar olmakla beraber HERS, HERS II ve WHI çalışmaları HRT 'nin primer ve sekonder korumada etkili olmadığını göstermiştir.

Soya ürünlerinin yüksek miktarlarda tüketildiği ülkelerde KVS hastalıkları az olduğu için 1940'lardan beri fitoöstrojenler, özellikle soya, kolesterol düşürücü ajan olarak araştırılmıştır. Soya ürünü alımı ile total kolesterol arasındaki ilişkiyi araştıran büyük epidemiyolojik bir çalışmada 4838 Japon kadın ve erkekte kolesterol düzeyleri ölçülmüş. Hem kadınlarda hem de erkeklerde doza bağımlı olarak artan soya tüketimi ile birlikte azalan kolesterol düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmış [14]. Ancak bu çalışmaya katılanlar soya tüketimi fazla olması yanında hayvansal yağları da daha az tüketiyor olabilirler.

Diyetle alınan fitoöstrojenlerin ateroskleroza azaltma mekanizmaları şu şekilde sıralanabilir:

1. Antioksidan etkileri
2. Plazma lipit değerlerini düzeltmeleri
 - a) Safra asidi sekresyonunda artış
 - b) Östrojen reseptörleri üzerine direkt etki
 - c) Endojen kolesterol sentezinin inhibisyonu
 - d) Kolesterol reseptörlerinde up-regülasyon
 - e) Tiroid fonksiyonlarında artış (artmış tiroksin kolesterol düzeylerini düşürür.)
3. Trombüs oluşumunda azalma
4. Vasküler kompliance azalma

Fitoöstrojenlerin kardioprotektif etkilerini araştıran çok sayıda hayvan ve insan çalışması vardır.

1996'da yapılan bir çalışmada maymunlara aterosklerotik diyetle birlikte fitoöstrojen içeren ve içermeyen soya proteini verildiğinde, fitoöstrojen içeren diyet alan hem erkek hem de dişilerde LDL-K ve VLDL-K düzeyleri %30-40 azalırken, HDL-K düzeyleri dişilerde %15 artmış. Sonuç olarak aterosklerotik diyet alan primatlarda fitoöstrojenler kardiovasküler risk faktörlerini düşürür. Ek olarak total K/HDL-K oranı erkeklerde %20 dişilerde %50 azalmıştır [15]. Oofektomize dişi maymunlarda yapılan benzer bir çalışmada soya proteini lipit düzeylerini tek başına düzeltirken soya proteinine E₂ eklenmesi lipit düzeylerini daha da olumlu etkilemiştir [16]. Başka bir çalışmada ise fitoöstrojen içeren soya ile beslenen maymunlarda hayvan proteini ile beslenenlere göre %90 daha az ateroskleroz saptanmıştır [17].

İnsanlar üzerinde yapılan 38 çalışmanın bir meta analizinde 34 çalışmada lipit düzeylerinde düzelme bulunmuştur. Genel olarak, 47gr/gün soya tüketimi total K'de %9,3, LDL-K'de %12,9, ve trigliserit seviyelerinde %10,5 anlamlı azalma oluşturmuştur. HDL-K ve VLDL-K'de değişme saptanmamıştır. Ayrıca hastanın başlangıç total K düzeyi ne kadar yüksekse soya alımı ile azalma da o kadar fazla olmuştur. K<200mg/dl olanlarda azalma %4,4 iken, K>335mg/dl

olanlarda %19,6 olarak saptanmıştır [18].

Küçük sayıda yapılan insan çalışmalarından birinde 51 postmenopozal kadına 3 farklı diyet verilmiş: karbonhidrat ağırlıklı diyet, tek dozda 34mg fitoöstrojen içeren diyet ve çift dozda 34mg fitoöstrojen içeren diyet. Soya ürünü içeren gruplarda total K (%6) ve LDL-K (%7) de anlamlı azalmalar ve sistolik kan basıncında 5mmHg düşüş gözlenmiştir [19]. Soya proteinin kolesterolü düşürme etkisinin araştırıldığı başka bir çalışmada 20-50 yaş arasında 13 hiper-kolesterolemik ve 13 normo-kolesterolemik erkeğe alternatif olarak soya proteinli ve hayvansal proteinli diyet verilmiştir. Sonuç olarak başlangıç lipit düzeyinden bağımsız olarak soya proteinli diyet alanlarda LDL-K ve LDL-K/HDL-K oranları anlamlı olarak düşmüştür.

Kolesterol düşürücü etkisi en fazla olduğu düşünülen diadzein ve genistein üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır. Kolesterol düzeyi normal olan 15 sağlıklı genç kadında yapılan çalışmada, 45mg/gün izoflavon total K ve LDL-K düzeylerini anlamlı olarak düşürmüştür [20]. Nestel ve ark. [21] 15 peri/postmenopozal kadına 10 hafta süreyle 45mg/gün izoflavon verildiğinde LDL-K düzeyinin değişmediği ancak geleneksel HRT'dekine benzer bir şekilde arteriel kompliance %26 oranında düzelme olduğunu saptamışlardır. Bütün çalışmalar lipit profilinde düzelme saptamamıştır. Hodgson ve ark. [22] K düzeyi normal olan 46 erkek ve 13 postmenopozal kadında 8 hafta süre ile 55mg/gün izoflavon verdiklerinde bazal ve tedavi sonrası K düzeylerinde anlamlı bir fark saptamamıştır.

Çalışma tasarımlarının farklılığı, yaş ve cinsiyet farkları, kullanılan fitoöstrojenlerin doz ve tiplerinin farklılığı nedeniyle ve çalışmalarda ki kişi sayılarının azlığı (<100 ve <30) bu bilgileri net bir şekilde sentezlemeyi zorlaştırmaktadır. Ama, faydalı etkilerin özellikle K düzeyleri yüksek olanlarda daha fazla olduğu görülmektedir. Genel olarak, fitoöstrojen eklenmesi lipit düzeylerini iyileştirmekte, ancak, bu etkinin kuvveti, klinik önemi ve hangi dozların gerektiği henüz soru işareti olarak kalmaktadır. Soya proteinleri lipitleri düşürdüğü halde KVS hastalık riskini uzun dönemde nasıl etkileri bilinmemektedir. Epidemiyolojik çalışmalara göre Asya ülkelerinde kalp hastalığı riski ABD'den daha azdır, ama Asya ülkelerinde doymuş yağ tüketimi de azdır. Genistein'in invitro ortamda tromboksan A₂ ile indüklenen trombosit agregasyonunu tamamen inhibe ettiği de gösterilmiştir [23]. Fitoöstrojenlerin vasküler fonksiyon, lipoproteinler ve hemostaz üzerine daha ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

III. d. Vazomotor semptomlar üzerine etkileri

Ateş basması terleme şikayetleri menopozda sık görülür ve HRT'ye başlamanın en sık sebebidir. Vazomotor semptomların coğrafik dağılımı oldukça farklılık gösterir. ABD'de kadınların %70-80'inde, Singapur ve Japonya'da ise %10-14'ünde vazomotor semptomlar görülmektedir. İlginç bir şekilde HRT Asyalı kadınlarda ateş basmalarını azaltmaktadır. 88 cerrahi menopozlu Çinli kadında yapılan araştırmada 0.625mg/gün konjüge östrojenin serum östradiol düzeyini plaseboya göre anlamlı olarak yükselttiği ancak ateş basmalarında bir değişiklik oluşturmadığı görülmüştür [24].

Diyetle alınan fitoöstrojenlerin östradiolün menopoza semptomları üzerine olan etkilerini engellediği hipotezi ileri sürülmüş, fakat hastaların diyet alışkanlıkları belirtilmemiştir.

Fitoöstrojenlerin vazomotor semptomlar üzerine etkilerini araştıran az sayıda kontrollü çalışma vardır. Bir çalışmada 51 menopoza hastasına günde iki kez 17 mg fitoöstrojen verilmiş ve sonuçta plaseboya kıyasla vazomotor ve hipoöstrojenik yakınmaların anlamlı olarak azaldığı görülmüştür. Fakat duyulan dalgalanmaları ve yaşam kalitesinde bir değişiklik görülmemiştir [25]. Başka bir çalışmada 104 postmenopozal kadın 12 hafta süreyle 60g/gün soya proteini ekstresi almış ve sonuçta ateş basmalarında %45 anlamlı bir azalma (plasebo %30) saptanmıştır [26]. Başka bir çalışmada 58 postmenopozal kadın 12 hafta süreyle buğday veya soya unu ile beslenmiş sonuçta vazomotor semptomlarda soya ile beslenenlerde %40, buğdayla beslenenlerde %30 azalma görülmüştür [27]. Bu çalışmalarda anlamlı farklar çıksa bile bu farkların klinik önemi belirsizdir. Ateş basmalarında %15'lik bir azalma günde 10-12 kez bu yakınıması olan bir kadında sadece bir tane ateş basmasında azalma olacaktır. Bunun da klinik pratikte faydası sınırlıdır. Başka bir çalışmada ise isoflavondan zengin soya proteini ve isoflavondan fakir soya proteini plasebo ile karşılaştırılmış ve 6. ayın sonunda vazomotor semptomları gidermede aralarında anlamlı bir fark görülmemiştir [28].

III. e. Osteoporoz üzerine etkileri

HRT kemik kayıp hızını azaltmada ve hatta kemik kaybını yerine koymada çok etkilidir. Epidemiyolojik çalışmalar soya tüketiminin fazla olduğu Japon kadınlarında osteoporozun 1/3 oranda daha az olduğunu ortaya koymuştur[29].

Fitoöstrojenlerin postmenopozal kadınlarda görülen osteoporoz etkileri az sayıda kontrollü çalışmada gösterilmiştir. Yapılan çalışmalardan izoflavonların kemik formasyonunu arttırdığı iki kanıtı dayandırılmaktadır:

1- İzoflavonlar östrojen reseptör aktivasyonu ile osteoblastik aktiviteyi stimüle ederler [30].

2-Soya ve izoflavonlar IGF-1 üretimini arttırırlar. Bilindiği gibi IGF-1 insanlarda osteoblastik aktiviteyi arttırır ve IGF-1 konsantrasyonları pre-, peri- ve postmenopozal dönemde kemik mineral dansitometresi ile pozitif korelasyon gösterir [31]. Fitoöstrojenlerin osteoporoz üzerine etkileri konusundaki çalışmalar sentetik bir diadzein türevi olan ipriflavon üzerine yoğunlaşmıştır. İpriflavon direkt olarak östrojen reseptörü üzerinden etki göstermez, ancak vücuda alındıktan sonra %10'u diadzeine çevrilir. İpriflavon osteoklastik aktiviteyi ve PTH'yı inhibe ederek in vivo ortamda güçlü bir antirezorptif etki gösterir [32].

Bir çalışmada cerrahi menopoza girmiş 52 kadına 600mg/gün ipriflavon verilmiştir. İkinci yılın sonunda plasebo alan grupta kemik kaybı %12.6 olurken, ipriflavon grubunda kayıp %7.1'de kalmıştır. Sonuç olarak cerrahi menopoza ipriflavon'un erken kemik kaybını engellemediği sonucuna varılmıştır [33]. Japonya'dan yapılan başka bir çalışmada, postmenopozal osteoporozu olan 60 hastada aynı dozda ipriflavon kullanılmıştır. 12. ayda ipriflavon grubunda kemik

densitometresinde değişiklik olmazken, plasebo grubunda anlamlı bir azalma görülmüştür. İpriflavon grubunda bir kemik rezorpsiyon belirteci olan üriner dipridolinde de anlamlı bir azalma görülmüştür. Sonuç olarak ipriflavon'un kemik rezorpsiyonunu engellediğine karar verilmiştir [34].

İtalya'dan yapılan bir çalışmada erken menopoza 56 kadın 2 yıl süreyle 600mg/gün ipriflavon kullanmış ve 2. yılın sonunda ipriflavon grubunda BMD'de değişiklik gözlenmezken, plasebo grubunda %4.9'luk bir kayıp saptanmıştır. Aynı zamanda ipriflavon grubunda dipridolin de anlamlı olarak azalmıştır. İpriflavon'un kemik rezorpsiyonunu baskıladığı belirtilmiştir [35]. Yine İtalya'dan yapılan bir çalışmada Gambacciani ve ark.[36], ipriflavon ile düşük doz konjüge östrojeni (CE) karşılaştırmış. Hastalar 4 gruba ayrılmıştır. Birinci grup 600mg/gün ipriflavon, 2. grup düşük doz CE, 3. grup düşük doz CE + düşük doz ipriflavon (400mg/gün) ve son grup da kontrol grubu olarak alınmıştır. İkinci yılın sonunda kontrol grubunda BMD kaybı -3.7%, düşük CE grubunda -2.7% olurken, ipriflavon 600 ve CE +ipriflavon 400 grubunda BM artışı +1.2% olmuş. Sonuçta ipriflavon 600'ün osteoporozda etkili olduğuna karar verilmiştir.

Nozaki ve ark. [37] 116 cerrahi menopoza hastayı 4 gruba ayırmışlar ve hastalara; plasebo, 0.625 CE, 600mg/gün ipriflavon ve son gruba ipriflavon 600mg/gün + CE 0.625mg/gün verilmiştir. Bir yılın sonunda vertebral BMD ölçümlerinde plasebo kayıp, %6.1, CEE'de %3.9, ipriflavon'da %5.1 ve CE+ipriflavon grubunda %1.2 olarak bulunmuş ve sonuçta cerrahi menopoza sonrası ipriflavon+CE tedavisinin kemik kaybını önlediği ve etkili olduğuna karar verilmiştir.

Avrupa'da 4 merkezde gerçekleştirilen prospektif randomize plasebo kontrollü bir çalışmada 45-75 yaş arası postmenopozal osteoporozu olan 474 kadın iki gruba ayrılmıştır. Bir gruba ipriflavon 600mg/gün, diğer gruba plasebo verilmiş ve 3. yılın sonunda ipriflavon alanlarla plasebo alanlar arasında ortalama yıllık BMD kayıp oranlarında anlamlı bir fark saptanmamıştır. [ipriflavon:0.1 CI:%95 (-7.9 ile 8.1); plasebo:0.8 CI:%95 (-9.1 ile 10.7) p=0,14] . Ayrıca yeni vertebral kırık oluşma riskinde de anlamlı bir fark saptanmamıştır. Fakat ipriflavon grubunda %13.2 oranında subklinik lenfositopeni görülmüş. Sonuç olarak ipriflavon'un kemik kaybını önlemediği ve kemik metabolizmasının biyokimyasal belirteçlerini değiştirmediği sonucuna varılmıştır [38].

Özetle, ipriflavon osteoporozda geleneksel HRT kadar etkili değildir. Fazla östrojenik etkisi olmadığı için östrojen bağımlı kanser riskini arttırma olasılığı düşüktür. Fakat KVS hastalığına da koruyucu etki yaptığı düşünülemez. İpriflavon sentetik bir ilaç olduğundan diyetle alınan "doğal" fitoöstrojenlerden çok daha fazlası tek bir tabletle alınır. Bu nedenle diyetle alınan fitoöstrojenlerin de benzer etkiler yaratıp yaratmayacağı belirsizliğini korumaktadır. Diadzein ve genisteinin kemik gelişimine etkisi ile ilgili in-vitro çalışmalar yapılmıştır. Ancak insan çalışmaları bulunmamaktadır.

III. c. Endometrium üzerine etkileri

Fitoöstrojenlerin endometrium üzerine etkileri konusunda elimizde daha az bilgi bulunmaktadır. Endometriumda alfa reseptörlerinin daha fazla olduğu ve fitoöstrojenlerin de daha çok beta reseptörü üzerinde etki ettiği düşünülürse fitoöstrojenlerin endometrium üzerine anlamlı bir etki yapmayacağı düşünülebilir [39]. Ancak uzun süre fitoöstrojenlere maruz kalmanın karşılanmamış östrojen tedavisinde olduğu gibi hiperplazi ve kanser riskini artırıp artırmayacağı net olarak bilinmemektedir. 165 mg izoflavonun 0.3 mg konjüge östrojene eşdeğer olduğu hesaplanmıştır [40]. Bu dozların üzerinde progesteron eklenmesi gerekebilmektedir. Hayvan çalışmalarında genisteinin etinil östradiole kıyasla vagina ve uterus üzerinde zayıf agonistik etkisi olduğu ve genisteinin malign endometrium tümörlerinde büyümeye yol açmadığı saptanmıştır [41]. Soya tüketimi ile endometrium kanser riskinin araştırıldığı epidemiyolojik bir çalışmada yüksek miktarlarda soya tüketen kadınlarda endometrium kanser riskinin daha az soya tüketenlere göre %54 azaldığı (OR:0.46 %95 CI 0.26-0.83) gösterilmiştir [42]. Az sayıda hasta ile yapılan çeşitli çalışmalarda ise izoflavondan zengin diyetle beslenen yada fitoöstrojen supplementleri verilen postmenopozal kadınlarda endometrial kalınlık ölçümlerinde ve endometrial biyopsilerde proliferatif bir etkiye rastlanmamıştır [43-45].

IV. YAN ETKİLER

Soya ve soya ürünlerinin diyetle eklenmesinin faydaları olduğu konusunda artan kanıtlar olmasına rağmen, cevap bekleyen bir çok soru vardır. Bunlardan en önemlisi yan etkilerinin olup olmadığıdır. Düşük östrojen ortamında meme kanserini indükleyip indüklediği daha detaylı olarak araştırılmalıdır. Fitoöstrojenlerin aynı zamanda tiroksin, insülin ve glukagon gibi hormonları da etkilediği gösterilmiştir. Bu nedenle endokrin sistem üzerine olumsuz etkileri olabilir. Bu

konuların araştırılması gerekir. Hayvan çalışmalarından edinilen bilgilere göre çok yüksek oranda fitoöstrojenlerin hayvanlarda fertilitiyi bozduğu gösterilmiştir. Küçük hasta grupları ile yapılan çalışmalarda soya ile beslenen kadınlarda menstrüel siklusun 4 gün uzadığı ve premenopozal kadınlarda bir aylık soya sütü kullanımının 3 ay süren östradiol düşüklüğüne yol açtığı gösterilmiştir [46]. Bu kaygılara rağmen normalde diyetle alınan fitoöstrojenlerin zararları konusunda elimizde bir bulgu yoktur.

V. SONUÇ

Son yıllarda geleneksel HRT'ye bir alternatif olacağı ileri sürülen fitoöstrojenlere ilgi oldukça artmıştır. Fitoöstrojenlerin faydalı etkileri konusunda yayınlar gittikçe artmaktadır. Epidemiyolojik ve in-vitro çalışmalara göre fitoöstrojen tüketiminin artması bazı kanserlerde azalmaya yol açmaktadır. Ancak bu konuda insan çalışmaları yoktur. Fitoöstrojenlerin en inandırıcı etkileri serum lipitleri üzerinedir. Özellikle kolesterol düzeyi yüksek olanlarda etkili olduğu görülmektedir. İzoflavonların vazomotor semptomları azalttığı söylene de bir çok çalışmada kontrollerden farklı değildir. Osteoporoz üzerine etkilerini incelediğimizde sentetik bir izoflavon olan ipriflavon osteoporozu önlemede etkili olabilir, ama osteoporoz tedavisinde geleneksel HRT kadar etkili görünmemektedir.

Fitoöstrojenlerin hangi tiplerinin hangi dozlarda en etkili oldukları henüz tam kesinlik kazanmamıştır. Bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Diyetle birlikte alınan fitoöstrojenlerin güvenilir olduğu bilinmektedir. Ancak ilaç formlarının uzun süre yüksek dozlarda kullanımlarının güvenilirliği ile ilgili elimizde henüz veri bulunmamaktadır. Progesteron ile karşılanmamış fitoöstrojenlerin yüksek risk faktörü taşıyan kişilerde kansere yol açıp açmadığı konusu da tam net değildir.

KAYNAKLAR

1. Panidis D, Rouso D, Kourtis A, Giannoulis C, Mavromatidis G, Stergiopoulos K. Hormone replacement therapy at the threshold of 21st century. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;99(2):154-64.
2. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1997;350(9084):1047-59.
3. Murkies AL, Wilcox G, Davis SR. Clinical review 92: Phytoestrogens. *J Clin Endocrin Metab* 1998;83:297-303.
4. Dornstauder E, Jisa E, Unterrieder I, Krenn L, Kubelka W, Jungbauer A. Estrogenic activity of two standardized red clover extracts (Menoflavon) intended for large scale use in hormone replacement therapy. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2001;78(1):67-75.
5. Liu J, Burdette JE, Xu H, et al Evaluation of estrogenic activity of plant extracts for the potential treatment of menopausal symptoms. *J Agric Food Chem* 2001;49(5):2472-9.
6. Fournier DB, Erdman JWJ, Gordon GB. Soy, its components, and cancer prevention: a review of the in vitro, animal and human data. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7:1055-1065.
7. Wu AH, Ziegler RG, Nomura AM, et al. Soy intake and risk of breast cancer in Asians and Asian Americans. *Am J Clin Nutr* 1998;68(suppl):1437S-43S.
8. McMichael-Phillips DF, Harding C, Morton M, et al. Effects of soy-protein supplementation on epithelial proliferation in the histologically normal human breast. *Am J Clin Nutr* 1998;68(suppl):1431S-35S.
9. Zava DT, Duwe G. Estrogenic and antiproliferative properties of genistein and other flavonoids in human breast cancer cells in vitro. *Nutr Cancer* 1997;27:31-40.
10. Wang TT, Sathyamoorthy N, Phang JM. Molecular effects of genistein on estrogen receptor mediated pathways. *Carcinogenesis* 1996;17:271-75.
11. Ingram D, Sanders K, Kolybaba M, Lopez D. Case-control study of phyto-oestrogens and breast cancer. *Lancet* 1997;350:990-4.

12. Zheng W, Dai Q, Custer LJ, et al. Urinary excretion of isoflavonoids and the risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1999;8:35-40.
13. Lee HP, Gourley L, Duffy SW, Esteve J, Lee J, Day NE. Risk factors for breast cancer by age and menopausal status: a case-control study in Singapore. *Cancer Causes Control*. 1992;3:313-22.
14. Nagata C, Takatsuka N, Kurisu Y, Shimizu H. Decreased serum total cholesterol concentration is associated with high intake of soy products in Japanese men and women. *J Nutr*. 1998;128:209-13.
15. Anthony MS, Clarkson TB, Hughes CL Jr, Morgan TM, Burke GL. Soybean isoflavones improve cardiovascular risk factors without affecting the reproductive system of peripubertal rhesus monkeys. *J Nutr*. 1996;126:43-50.
16. Wagner JD, Cefalu WT, Anthony MS, Litwak KN, Zhang L, Clarkson TB. Dietary soy protein and estrogen replacement therapy improve cardiovascular risk factors and decrease aortic cholesteryl ester content in ovariectomized cynomolgus monkeys. *Metab Clin Exp*. 1997;46:698-705.
17. Anthony MS, Clarkson TB, Bullock BC, Wagner JD. Soy protein versus soy phytoestrogens in the prevention of diet induced coronary artery atherosclerosis of male cynomolgus monkeys. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17:2524-31.
18. Anderson JW, Hohnstone BM, Cooke-Newell ME. Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *N Engl J Med*. 1995;333:276-82.
19. Washburn S, Burke GL, Morgan T, Anthony M. Effect of soy protein supplementation on serum lipoproteins, blood pressure, and menopausal symptoms in perimenopausal women. *Menopause*. 1999;6:7-13.
20. Cassidy A, Bingham S, Setchell K. Biological effects of isoflavones in young women: importance of the chemical composition of soybean products. *Br J Nutr*. 1995;74:587-601.
21. Nestel PJ, Yamashita T, Sasahara T, et al. Soy isoflavones improve systemic arterial compliance but not plasma lipids in menopausal and perimenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17:3392-8.
22. Hodgson JM, Puddey IB, Beilin LJ, Mori TA, Croft KD. Supplementation with isoflavonoid phytoestrogens does not alter serum lipid concentrations: a randomized controlled trial in humans. *J Nutr*. 1998;128:728-32.
23. Nakashima S, Koike T, Nozawa Y. Genistein, a protein tyrosine kinase inhibitor, inhibits thromboxane A₂-mediated human platelet responses. *Mol Pharmacol*. 1991;39:475-80.
24. Chung TK, Yip SK, Lam P, Chang AM, Haines CJ. A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study on the effect of oral estradiol on acute menopausal symptoms. *Maturitas*. 1996;25:115-123.
25. Washburn S, Burke GL, Morgan T, Anthony M. Effect of soy protein supplementation on serum lipoproteins, blood pressure, and menopausal symptoms in perimenopausal women. *Menopause*. 1999;6:7-13.
26. 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.
27. Murkies AL, Lombard C, Strauss BJG. Dietary flour supplementation decreases postmenopausal hot flushes: effects of soy and wheat. *Maturitas*. 1995;21:189-95.
28. St Germain A, Peterson CT, Robinson JG, Alekel DL. Isoflavone-rich or isoflavone-poor soy protein does not reduce menopausal symptoms during 24 weeks of treatment. *Menopause*. 2001;8(1):17-26.
29. Cooper C, Campion G, Melton LJ 3rd. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos Int*. 1992;2:285-9.
30. E.M. Choi, K.S. Suh, Y.S. Kim, R.W. Choue, S.J. Koo. Soybean ethanol extract increases the function of osteoblastic MC3T3-E1 cells. *Phytochemistry* 2001;56:733-39.
31. B.H. Arjmandi, B.J. Smith. Soy isoflavones' osteoprotective role in postmenopausal women: mechanism of action. *J Nutr Biochem*. 2002;13(3):130-7.
32. Giossi M, Caruso P, Civelli M, Bongrani S. Inhibition of parathyroid hormone-stimulated resorption in cultured fetal rat long bones by the main metabolites of ipriflavone. *Calcif Tissue Int*. 1996;58:419-22.
33. Katase K, Kato T, Hirai Y, Hasumi K, Chen JT. Effects of ipriflavone on bone loss following a bilateral ovariectomy and menopause: a randomized placebo-controlled study. *Calcif Tissue Int*. 2001;69(2):73-7.
34. Ohta H, Komukai S, Makita K, Masuzawa T, Nozawa S. Effects of 1-year ipriflavone treatment on lumbar bone mineral density and bone metabolic markers in postmenopausal women with low bone mass. *Horm Res*. 1999;51(4):178-83.
35. Gennari C, Agnusdei D, Crepaldi G, et al. Effect of ipriflavone--a synthetic derivative of natural isoflavones--on bone mass loss in the early years after menopause. *Menopause*. 1998;5(1):9-15.
36. Gambacciani M, Ciapponi M, Cappagli B, Piaggini L, Genazzani AR. Effects of combined low dose of the isoflavone derivative ipriflavone and estrogen replacement on bone mineral density and metabolism in postmenopausal women. *Maturitas*. 1997;28:75-81.
37. Nozaki M, Hashimoto K, Inoue Y, Ogata R, Okuma A, Nakano H. Treatment of bone loss in oophorectomized women with a combination of ipriflavone and conjugated equine estrogen. *Int J Gynaecol Obstet*. 1998;62(1):69-75.
38. Alexandersen P, Toussaint A, Christiansen C, Devogelaer JP, Roux C, Fechtenbaum J, Gennari C, Reginster JY. Ipriflavone in the treatment of postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *Jama*. 2001;285(11):1482-8.
39. Makela S, Savolainen H, Aavik E, Myllarniemi M, Strauss L, Taskinen E, Gustafsson JA, Hayry P. Differentiation between vasculoprotective and uterotrophic effects of ligands with different binding affinities to estrogen receptors alpha and beta. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(12):7077-82.
40. Baird D, Umbach DM, Lansdell L, et al. Dietary intervention study to assess estrogenicity of dietary soy among postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(5):1685-90.
41. Diel P, Smolnikar K, Schulz T, Laudenschlager U, Michna H, Vollmer G. Phytoestrogens and carcinogenesis--differential effects of genistein in experimental models of normal and malignant rat endometrium. *Hum Reprod*. 2001;16(5):997-1006.
42. Goodman MT, Wilkens LR, Hankin JH, Lyu LC, Wu AH, Kolonel LN. Association of soy and fiber consumption with the risk of endometrial cancer. *Am J Epidemiol*. 1997;146(4):294-306.
43. Duncan AM, Underhill KE, Xu X, Lavalleur J, Phipps WR, Kurzer MS. Modest hormonal effects of soy isoflavones in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(10):3479-84.
44. Upmalis DH, Lobo R, Bradley L, Warren M, Cone FL, Lamia CA. Vasomotor symptom relief by soy isoflavone extract tablets in postmenopausal women: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Menopause*. 2000;7(4):236-42.
45. Hale GE, Hughes CL, Robboy SJ, Agarwal SK, Bievré M. A double-blind randomized study on the effects of red clover isoflavones on the endometrium. *Menopause*. 2001;8(5):338-46.
46. Glazier MG, Bowman MA. A review of the evidence for the use of phytoestrogens as a replacement for traditional estrogen replacement therapy. *Arch Intern Med*. 2001;161:1161-72.

POSTMENAPOZAL DÖNEMDE KULLANILAN DEĞİŞİK HORMON REPLASMAN TEDAVİLERİNİN KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU ÜZERİNE ETKİLERİ

The Effects of Various Hormone Replacement Treatments on Bone Mineral Density in Postmenopausal period

Dr. Ferit Saraçoğlu, Dr. Ertan Mert, Dr. Cihan Öztöpcü, Dr. Cemal Atalay, Dr. Murat Kalemli
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

ÖZET

Amaç: Postmenapozal dönemdeki osteoporozun önlenmesi ya da tedavisi için kullanılan HRT preparatlarının etkinliğinin birbirleri ile karşılaştırmak.

Materyal-Metod: Çalışmaya en az bir yıldır adet görmeyen, FSH ve östrojen değerlerine göre hormonal olarak menapozda olduğu kabul edilen 663 olgu dahil edilmişti. Tüm olgular dört gruba ayrıldı. Grup 0: herhangi bir hormon preparatı kullanmayanlar; Grup 1: östrojen ve progesteron kombine preparat kullananlar; Grup 2: sadece peroral yada transdermal östrojen preparatı kullananlar; Grup 3: tibolon preparatı kullananlar. Çalışmaya katılan tüm olguların HRT'ye başlamadan önce ve 2 yıl değişik HRT kullanımından sonra lumbal ve kalça KMD (g/cm²) değerleri ölçüldü.

Sonuçlar: Kemik mineral yoğunluğunda; HRT alanlarda, almayanlara oranla istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edildi. HRT alan gruplar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamasına rağmen, en fazla kemik mineral yoğunluk artışı progesteron ilave edilmeksizin sadece peroral yada transdermal östrojen preparatı kullanan grupta saptandı.

Tartışma: Sonuç olarak; piyasadaki mevcut HRT preparatlarının hepsi postmenapozal dönemde ki kadınlarda kemik kaybının önlenmesinde oldukça etkilidirler. Eğer kontrendike bir durum yoksa menapoz sonrası her kadının hormon replasman tedavisi alması sağlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Menapoz, postmenapozal osteoporoz, HRT, KMD

ABSTRACT

Objective : To compare the effectiveness of hormone replacement agents that are used to prevent or treat postmenopausal osteoporosis.

Materials and Methods : A total of 663 subjects included into this study. The subjects were not menstruate for at least 12 months and hormonally they were in postmenopausal period. All subject were divided into 4 groups; Group 0: subjects that were not used any HRT (control group); Group I: subjects that were used estrogens+progestagens; Group 2:that were used estrogen only agents and Group 3: that were used tibolone. The lumbal and hip bone mineral densities of all subjects were calculated at the beginning and 2 years after using HRT.

Results : The BMD of study groups were statistically higher than control group. When we compare the BMD between the study groups we found that it was higher in the estrogen only group but this result was not statistically significant.

Conclusions : As a result we can say that all agents that are using for prevention of postmenopausal bone mineral loss are pretty effective. If there is no contraindication, all postmenopausal women are have to use HRT.

Key Words : Menopause, postmenopausal osteoporosis, HRT, BMD

GİRİŞ

Menapoz, kadın hayatının üreme dönemi ile fertil özelliğinin kaybolduğu ve sonrasında yaşlılıkla devam eden dönem arasında son adet kanamasının görüldüğü bir an olup, yaklaşık 50 yaş civarında ortaya çıkar. Günümüzde kadınlar, yaşamlarının en az üçte birini menapozal dönemde geçirmekte, menapozal kadın oranı toplam popülasyonunun beşte birine ulaşmaktadır.

Bu dönemde görülen östrojen eksikliğinin önemli sonuçlarından biri olan osteoporoz, menapoz öncesi azalan östrojen ile birlikte trabeküler kemiklerde başlamaktadır. Özellikle vertebra ve femur boynu kırıkları menapozun ortaya çıkardığı ölümcül kırıkları oluşturmaktadır (1). Yapılan çalışmalar östrojen yerine koyma tedavisinin postmenapozal kemik kaybını önlediğini ve ayrıca kırık riskini azalttığını göstermiştir. Hormon Replasman Tedavisi (HRT) yerleşmiş osteoporozu olan hastalarda kemik kaybını önlemede faydalı olduğu gibi kemik dansitesinde artışa da yol açmaktadır (2). Hormon Replasman tedavisinin gereksinimlere göre değişik ajanları,uygulama yolları ve yöntemleri vardır. Bu amaçla

kullanılan ilaçlar, tıbbi endikasyonlarla birlikte kişiye özel olarak belirlenmelidir.

HRT direkt olarak osteoblast ve osteoklastlar üzerinde etkili olarak yapım ve yıkım arasındaki dengeyi sağlar. Diğer taraftan serum kalsiyum düzeyini dengede tutarak Paratiroid Hormon sekresyonunun artışını engeller ve bunun sonucunda kemik resorpsiyonuna engel olur (3).

Bu çalışmada temel amaç, postmenapozal dönemde osteoporozun önlenmesi yada tedavisi için kullanılan HRT preparatlarının etkinliğinin birbirleri ile karşılaştırmaktır. Bu inceleme yapılırken, menapozun başı ve iki yıl sonrası hastaların kemik mineral yoğunluğu ölçüm sonuçları esas alınmıştır. Elde edilen sonuçlar literatür bilgisi ile karşılaştırılmıştır.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışma Eylül 1998 ile Mayıs 1999 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nin menapoz polikliniğine başvuran 663 spontan ve cerrahi menapoz olgusunu kapsamaktadır.

Hastaların menapoza girmiş oldukları hormonal (FSH > 30 IU/L ve E2 < 25 pg/ml) olarak da teyid edilmiştir. Spontan olarak menapoza girmiş olan hastalar en az 12 ay amenoreik olup, çalışmamızda yer alan hiçbir olguda endometriyum kanseri, meme kanseri, diabetes mellitus, tiroid hastalığı yada akut karaciğer hastalığı yoktur ve hiçbir olgu kemik metabolizmasını etkileyen ilaçlar kullanmamıştır.

Bu kriterlere uyan ancak HRT kullanmak istemeyen yada memede fibrokistik hastalık, migren, safra kesesi hastalığı, pankreas hastalığı, büyük leimyoma uteri, ailede malignite öyküsü gibi nedenlerden ötürü HRT kullanmaksızın takip edilmeyi tercih eden 181 hasta kontrol grubu (Grup 0) olarak kabul edilmiştir.

Geriye kalan 482 hasta ise 3 tedavi grubuna ayrılmıştır. Grup 1: Östrojen + Progesteron preparatı kullanan grup (n=219), Grup 2: Sadece peroral yada transdermal östrojen preparatı kullanan grup (n=127), Grup 3: Tibolon preparatı kullanan grup (n=136). Ayrıca HRT alan ve almayan tüm hastalara destekleyici olarak günde 1,000mg kalsiyum tablet verilmiştir.

Çalışmada yer alan tüm hastaların tedaviden önce ve tedaviden 2 yıl sonra Dual Energy X-ray Absorptiometry (DEXA) yöntemi ile lomber ve kalça bölgelerinde KMD ölçümü yapılmıştır. Ölçümlerde "Hologic QDR-2000 Supine Lateral X-Ray Dansitometer" cihazı kullanılmıştır. Bu ölçümlerde elde edilen veriler gruplar arasında karşılaştırmayı sağlayacak şekilde istatistiksel olarak incelenmiştir.

Çalışmamızın sonucunda elde edilen verilerin istatistiki analizi SPSS yazılımı kullanılarak, iki yönlü bağımsız gruplar t testi ile yapılmış ve sonuçlar tablolar halinde yorumlanmıştır.

SONUÇLAR

HRT başlamadan önce çalışmaya katılan tüm olgu grupları; yaşları, menapozda geçen süreleri, VKI (kg/m²) değerleri, FSH değerleri, E2 değerleri, lumbal ve kalça KMD (g/cm²) değerleri açısından karşılaştırıldı ve aralarında anlamlı bir fark olup olmadığı araştırıldı.

Tablo 1 : Olguların İlk Başvuru Değerlerinin Gruplara Göre Dağılımı

	GRUP 0	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3
Menapoz Yaşı (yıl)	51,68 ± 3,42	53,54 ± 6,60	52,67 ± 6,91	52,40 ± 5,94
Menapoz süresi(yıl)	5,92 ± 4,86	6,63 ± 5,28	7,46 ± 6,11	4,20 ± 0,45
VKI (kg/m ²)	30,20 ± 5,36	27,49 ± 2,38	28,02 ± 3,29	29,80 ± 4,02
FSH (IU/L)	75,91 ± 28,47	72,30 ± 25,06	70,68 ± 21,86	84,72 ± 6,08
E2 (pg/ml)	13,78 ± 5,69	14,79 ± 6,96	14,89 ± 6,77	10,80 ± 4,40
İlk Lumbal KMD (g/cm ²)	0,963 ± 0,099	0,909 ± 0,122	0,948 ± 0,105	0,928±0,111
İlk Kalça KMD (g/cm ²)	0,879 ± 0,097	0,832 ± 0,116	0,912 ± 0,121	0,955±0,155

Tablo 1'de de görüldüğü gibi çalışmaya katılan tüm grupların başlangıç kriterleri göz önünde bulundurularak yapılan karşılaştırmaları sonucunda; HRT kullanmayan, östrojen/progesteron preparatı kullanan, sadece östrojen preparatı kullanan yada tibolon preparatı kullanan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,005). Gruplar ilk değerlendirmeden 2 yıl sonra lumbal ve kalça KMD değerleri açısından tekrar incelendi ve elde edilen sonuçlar ilk ölçümlerle istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Lumbal total KMD değerleri incelendiğinde; östrojen/progesteron kullanan, sadece östrojen kullanan ve tibolon kullananların 2 yıl sonraki değerlerinin, HRT kullanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artış gösterdiği saptandı.

Tablo 2 : Grupların 2 yıl sonundaki total lumbal KMD Değerleri

Gruplar	Karşılaştırılan Gruplar	Ortalama Fark (±) Standart Hata	2 Yönlü Student T-testi
Grup 0	Grup I*	-0,081 ± 0,012	0,001
	Grup II*	-0,097 ± 0,012	0,001
	Grup III*	-0,091 ± 0,027	0,003
Grup I	Grup 0*	0,081 ± 0,012	0,001
	Grup II	-0,015 ± 0,006	0,087
	Grup III	-0,010 ± 0,025	0,978
Grup II	Grup 0*	0,097 ± 0,012	0,001
	Grup I	0,015 ± 0,006	0,087
	Grup III	0,005 ± 0,025	0,996
Grup III	Grup 0*	0,091 ± 0,027	0,003
	Grup I	0,010 ± 0,025	0,978
	Grup II	-0,005 ± 0,025	0,996

(*) : İstatistiksel olarak fark anlamlıdır (p<0,005)

Östrojen/progesteron preparatı kullananların, HRT kullanmayanlara göre lumbal KMD değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzelme izlenirken (p<0,001), bu grup sadece östrojen yada tibolon kullanan grupla karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü.

Sadece peroral yada transdermal östrojen kullananların, HRT kullanmayanlara göre lumbal KMD değerlerinde istatistiksel

Tablo 3 : Grupların 2 yıl sonundaki total kalça KMD Değerleri

Gruplar	Karşılaştırılan Gruplar	Ortalama Fark (±) Standart Hata	2 Yönlü Student T-Testi
Grup 0	Grup I*	-0,055 ± 0,010	0,001
	Grup II*	-0,069 ± 0,010	0,001
	Grup III*	-0,090 ± 0,020	0,001
Grup I	Grup 0*	0,055 ± 0,010	0,001
	Grup II	-0,014 ± 0,006	0,052
	Grup III	-0,035 ± 0,020	0,340
Grup II	Grup 0*	0,069 ± 0,010	0,001
	Grup I	0,014 ± 0,006	0,052
	Grup III	-0,021 ± 0,020	0,757
Grup III	Grup 0*	0,090 ± 0,020	0,001
	Grup I	0,035 ± 0,020	0,340
	Grup II	0,021 ± 0,020	0,757

(*) : İstatistiksel olarak fark anlamlıdır (p<0,005).

olarak anlamlı düzelme izlenirken (p<0,001), bu grup östrojen/progesteron yada tibolon kullanan grupla karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Tibolon kullanan grupta HRT kullanmayanlara göre lumbal KMD değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzelme izlenirken (p<0,003), bu grup östrojen/progesteron yada sadece östrojen kullanan grupla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü.

Olgu gruplarının tedavi öncesi ve tedaviden 2 yıl sonraki kalça KMD değerleri karşılaştırıldığında da benzer sonuçlar elde edildi. HRT kullanmayanların kalça KMD değerlerinde, HRT kullananlarla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı düşüklük saptandı.

Östrojen/Progesteron preparatı kullananların 2 yıl sonra tekrarlanan kalça KMD değerlerinde, HRT kullanmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düzelme saptandı (p<0,001). Bu grup ile sadece östrojen yada tibolon kullanan gruplar karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi.

Progesteron ilave edilmeksizin sadece östrojen preparatı kullananların 2 yıl sonra tekrarlanan kalça KMD değerlerinde,

HRT kullanmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düzelme saptandı (p<0,001). Bu grup ile östrojen/progesteron yada tibolon kullanan gruplar karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi.

Tibolon preparatı kullananların 2 yıl sonra tekrarlanan kalça KMD değerlerinde, HRT kullanmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düzelme saptandı (p<0,001). Bu grup ile östrojen/progesteron yada sadece östrojen kullanan gruplar karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi.

HRT alan ve almayan toplam 663 hasta 2 yıl boyunca sürekli takip edilmiş olup, bu süre içinde hiçbir hastada kırık meydana gelmemiştir.

TARTIŞMA

Menapoz döneminde kadınlar için kardiyovasküler sistemden sonra en büyük risk kemik dokusunda oluşan kayıp ve buna bağlı osteoporoz olup, morbidite ve mortalite açısından önemli bir yer tutmaktadır. Ayrıca değişik HRT protokollerinin post-menapozal osteoporozun önlenmesi ve tedavisi açısından etkinliklerinin birbirleri ile kıyaslanarak, bu amaç için kullanılacak en uygun tedavi protokolünün belirlenmesi de oldukça önemlidir.

Bizim çalışmamızda östrojen/progesteron preparatı kullanan veya sadece östrojen preparatı kullanan yada tibolon preparatı kullanan 482 hastanın, hem herhangi bir HRT preparatı kullanmayan 181 hasta ile, hem de kendi grupları içinde istatistiksel olarak karşılaştırılması amacı ile, olguların HRT öncesi ve tedaviye başlandıktan iki yıl sonrası lumbal ve kalça kemik mineral yoğunluk ölçümleri istatistiksel olarak incelenmiştir.

Lumbal total KMD ve kalça total KMD değerleri incelendiğinde; östrojen/ progesteron kullanan veya sadece östrojen kullanan yada tibolon kullananların iki yıl sonraki değerlerinin, HRT kullanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artış gösterdiği saptanmıştır. HRT kullanan gruplar kendi içlerinde karşılaştırıldıklarında ise aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamakla beraber, en fazla düzelmenin, progesteron ilave edilmeksizin sadece östrojen preparatı kullanan grupta sağlandığı gözlenmiştir.

Eskiden HRT'nin etkinliğinin takibinde total vücut kalsiyumunun saptanması amacıyla nötron aktivasyon analizi kullanılırdı (4,5). Bu çalışmalardan birinde üç yıldan uzun süre perkütan östradiol implantları (25-100 mg) ile tedavisi yapılan postmenapozal erken dönemde ki kadınlarda, total vücut kalsiyumunda yıllık %2,4 artış bildirilmiştir (4).

Benzer yöntemle, total vücut kalsiyumunun ölçümü esasına dayanan, bir başka çalışmada da kalsiyumun HRT ile yada HRT'siz verilmesinin postmenapozal kemik kaybını önlemede etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada ki hastalara HRT olarak konjuge östrojenler 0,625 mg/gün dozunda ve ayda 25 gün süre ile verilmiştir. Ayrıca tedaviye 16. ve 25. günler arasında 10 mg/gün dozunda medroxyprogesterone ilave edilmiştir.

Bu çalışmanın sonucunda total vücut kalsiyumu; plasebo verilen grupta yıllık %2 azalmış, sadece kalsiyum verilen grupta yıllık %0,5 azalmış ve HRT ile beraber kalsiyum verilen grupta ise yıllık %0,9 artmış olarak bulunmuştur (5). HRT ve kalsiyum beraber kullanan grupta izlenen artış bizim sonuçlarımızla da benzerlik göstermektedir.

Bir başka çalışmada, postmenapozal erken dönemdeki kadınlarda total vücut kalsiyumu “Dual Photon Absorbtometri” (DPA) ile ölçülmüştür. İki yıl ve üzeri dönemi kapsayan bu çalışmanın sonuçlarına göre; tek progestin (medroxyprogesterone 20 mg/gün) veya konjuge östrojen (0,625 mg/gün) yada kombine östrojen/progestin (0,3 mg/gün konjuge östrojen ve 10 mg/gün medroxyprogesteron) kullananlar arasında kemik kitlesindeki değişiklik açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Ancak herhangi bir menapoz tedavisi verilmeyen kadınlarda istatistiksel olarak belirgin bir kayıp (ortalama %2,8) izlenmiştir (6).

Bizim çalışmamızda osteoporotik kırıkların sıklıkla görüldüğü kalça ve lumbal vertebra ların kemik mineral yoğunluğu değerlendirilmiştir. HRT ile lumbal vertebra ların kemik dansitesinde diğer çalışmalarda bildirilenlere (7) benzer bir artış gözlenmiş olup, yine femur boynu kemik dansitesinde de diğer çalışmalarda bildirilenlerin (8) tersine, östrojenin oral yada transdermal uygulamasını takiben istatistiksel olarak belirgin bir artış saptanmıştır. Farklılığın sebebinin, çalışmalarda değerlendirilen popülasyonların; tedavi protokolleri, menapoz yaşları, başlangıç kemik kitleleri ve tedavi için verilen östrojen dozları arasında muhtemel olabilen farklılıklar nedeniyle olabileceği düşünülmüştür.

Yakın zamanda yapılmış bir diğer çalışmada da; cerrahi menapoz sonrası östrojen ve methyltestosterone kombine uygulanmak suretiyle, vertebra kemik mineral yoğunluğunda belirgin artış saptanırken, aynı çalışmada tek östrojen verilenlerde ise sadece kemik kaybının önlenemediği görülmüştür (9).

“Dual-Photon Absorptometri” yada “Dual X-Ray Absorptometri” yöntemleri kullanılarak yapılan birçok çalışmada postmenapozal erken dönemde değişik östrojen replasman rejimi kullanan kadınların iki yıl sonunda vertebra kemik kitlesi değişimleri %0 ile %6,4 arasında bulunmuştur (10-12).

Hart ve arkadaşları 1998 yılında yaptıkları uzun süreli çalışmada HRT kullananlarda on yıl için KMD artışını lumbal vertebra ve kalçada ortalama %5,5 olarak bulmuşlar ve bu artışın en fazla ilk 3 yıl içinde olduğunu bildirmişlerdir (13). Erikksen ve arkadaşları da 1996'da yaptıkları çalışmada HRT'nin kemik yoğunluğunu %5-7 oranında arttırdığını saptamışlardır (14). Bizim bulgularımız da bu çalışma ile uyum göstermiştir. Yine Eiken ve arkadaşlarının 1996 yılında yaptıkları uzun süreli çalışmada on yılın sonunda sıklık HRT kullanımının KMD'yi %11,1 oranında; sürekli HRT kullanımının KMD'yi %15,9 arttırdığı; buna karşılık HRT kullanmayanların KMD'sinin %4,7 oranında azaldığını belirtmişlerdir (15). Bu çalışmada ki KMD

artışı literatürler içindeki en yüksek artıştır ve diğer bir çok çalışma ile uyum göstermemektedir. Burada hasta seçiminin iyi yapılmamış olması muhtemel etkindir.

Rymer ve arkadaşlarının iki yıllık bir çalışmasında, postmenapozal erken dönemde bulunan 100 hastada DEXA yöntemi ile lumbal vertebra ve üst femurda kemik dansitesi ölçülmüştür. Bu çalışmada ki hastalar 2,5 mg tibolon alanlar ve herhangi bir ilaç almayanlar şeklinde iki gruba ayrılarak incelenmiştir. İki yıl sonra tibolon kullanan grubun vertebra KMD değerlerinin %2,5, femur boynu KMD değerlerinin ise %3,5 arttığı saptanmıştır. İlaç kullanmayan kontrol grubunun KMD değerinde ise %2,9'luk kayıp izlenmiştir (16). Biz de çalışmamızda, lumbal vertebra ve kalça KMD ölçümlerinde benzer şekilde artış saptadık. Postmenapozal erken dönemde ki kadınlarda, tibolon dozunun kemik mineral yoğunluğu üzerine etkisinin araştırıldığı bir başka çalışmada ise günlük 2,5 mg tibolon kullananlarda, iki yıl sonunda lumbal vertebra KMD artışı %9,1 saptanırken, günlük 1,25 mg kullananlarda iki yıl sonra ölçülen lumbal vertebra KMD artışı %4,0 gibi daha düşük bir değerde bulunmuştur. Plasebo grubunda ise iki yıl sonra lumbal vertebra KMD değerlerinde ortalama %6,4 kayıp izlenmiştir (17).

Berning ve arkadaşlarının 1,25 mg/gün ve 2,5 mg/gün tibolon uygulamasının, postmenapozal erken dönem kadınlarda trabeküler ve kortikal kemik kaybı üzerine etkisinin araştırıldığı iki yıllık bir çalışmada ise; 2,5 mg/gün doz uygulamasında daha belirgin olmak üzere, tibolonun postmenapozal erken dönem kadınlarda kemik kaybının önlenmesinde etkili olduğu görülmüştür (17).

Tibolonun kemik üzerine etki mekanizmasının, onun üçlü hormonal aktivitesine bağlı olabileceği düşünülmektedir. Bunlar; östrojenik, androjenik ve progestatif aktivitelerdir (18). Yine bununla ilişkili olarak, postmenapozal kadınlarda androjen seviyelerinde ki düşüşe bağlı olarak vertebra ve kalça kırık riskinin de artmış olabileceği düşünülmektedir (19,20).

Literatürde ki yayınlar dikkate alındığında bizim çalışmamızın en önemli özelliği östrojen/progesteron veya sadece östrojen yada tibolon preparatı kullanan grupların iki yıl sonra ki lumbal ve kalça KMD ölçümleri değerlendirildiğinde; gruplar arasında kemik dansite artışı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamasına rağmen, en fazla artışın progesteron ilave edilmeksizin sadece östrojen preparatı kullanan grupta sağlandığı görüldü. En düşük KMD artış değerlerinin ise östrojen/progesteron kombine preparatlarla sağlandığı göz önüne alınırsa; progesteron kullanımının postmenapozal dönemde ki kadınlarda östrojenin kemik yoğunluğunu artırma etkisini ortadan kaldırmamakla birlikte, bu artış miktarını belirgin ölçüde azalttığını söyleyebiliriz. Ancak bu sonucu teyid etmek için çok merkezli daha geniş çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Vihtamaki T, Savilahti R. Why do Postmenopausal Women Discontinue Hormon Replacement Therapy? *Maturitas*. 1999 Oct 24; 33(2):99-105.
2. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT et al. The Effect of Postmenopausal Estrogen Therapy on Bone Density in Elderly Women. *N Eng J Med*. 1993; 329:1141-1146.
3. Barrett CE, Slone S, Greendale G et al. The PEPİ Study: Primary Outcomes in Adherent Women. *Maturitas*. 1997; 27:261.
4. Ryde SJS, Bowen-Simpkins P, Evans WD, Morgan WD. The Effect of Estradiol Implants on Regional and Total Bone Mass: A Three Year Longitudinal Study. *Clin Endocrinol*. 1994; 40:33-38.
5. Aloia JF, Vaswani A, Yeh JK, Ross PL, Flaster E. Calcium Supplementation with and without Hormon Replacement Therapy to Prevent Postmenopausal Bone Loss. *Ann Intern Med*. 1994; 120:97-103.
6. Gallagher JC, Kable WT, Goldgar D. Effect of Progestin Therapy on Cortical and Trabecular Bone: Comparison with Estrogen. *Am J Med*. 1991; 90:171-178.
7. Rozenberg S, Vandromme J, Kroll M, Pastijn A. Osteoporosis Prevention with the Sex Hormone Replacement Therapy. *Int J Fertil*. 1994; 39:262-271.
8. Stewenson JC, Cust MP, Gangar KF, Hillard TC, Lees B, Whitehead MI. Effect of Transdermal versus Oral Hormon Replacement Therapy on Bone Density in Spine and Proximal Femur in Postmenopausal Women. *Lancet*. 1990; 335:265-269.
9. Erdtsieck RJ, Pols HAP, Van KC et al. Course of Bone Mass During and After Hormone Replacement Therapy with and without Addition of Nandrolone Decanoate. *J Bone Miner Res*. 1994; 9:227-283.
10. Marslew U, Overgaard K et al. Two New Combination of Estrogen and Progestagen for Prevention of Postmenopausal Bone Loss. *Obstet Gynecol*. 1992; 79:202-210.
11. Munk-Jensen N, Pors S, Obel E et al. Reversal of Postmenopausal Vertebral Bone Loss by Estrogen and Progestagen: A Double Blind Placebo Controlled Study. *Br Med J*. 1988; 296:1150-1152.
12. Ribot C, Tremolieres F, Pouilliers JM et al. Preventive Effects of Transdermal Administration of 17-B Estradiol on Postmenopausal Bone Loss: A Two Year Prospective Study. *Obstet Gynecol*. 1990; 75:42-46.
13. Hart DM, Farish E, Fletcher CD. Long Term Effects of Continuous Combined HRT on Bone Turnover and Lipid Metabolism in Postmenopausal Women. *Osteoporosis Int*. 1998; 8:326-332.
14. Eriksen EF, Kassem M, Langdahl B. European and North American Experience with HRT for the Prevention of Osteoporosis. *Bone*. 1996; 19(Suppl):S179-83.
15. Eiken P, Kolthoff N, Nielsen PS. Effect of 10 Years HRT in Postmenopausal Women. *Bone*. 1996; 19:191-4.
16. Rymer J, Chapman MG, Fogelman I. Effect of Tibolone on Postmenopausal Bone Loss. *Osteoporosis Int*. 1994; 4:314-319.
17. Berning B, Kuijk CV, Coeling HJT, Kicovic PM. Effects of Two Doses of Tibolone on Trabecular and Cortical Bone Loss in Early Postmenopausal Women: A Two Year Randomized Study. *Bone*. 1996; 19:395-399.
18. De Visser J, Coert A, Feenstra H. Endocrinological Studies with 17-hydroxy-7-methyl-19-norpregn-5(10)-en-20-yn-3-one (Org OD 14). *Arznei Forsch*. 1984; 34:1010-1017.
19. Longcope C, Baker RS, Hui SL, Johnstone CC. Androgen and Estrogen Dynamics in Women with Vertebral Crush Fractures. *Maturitas*. 1984; 6:309-318.
20. Davidson DJ, Ross RK, Paganini-Hill A, Hammond GD, Siiteri PK, Judd HL. Total and Free Estrogens and Androgens in Postmenopausal Women with Hip Fractures. *J. Clin Endocrinol Metab*. 1982; 54:115-120.

POSTMENAPOZAL KADINLARDA FARKLI HORMON REPLASMAN TEDAVİLERİNİN KARDİYAK RİSK FAKTÖRLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ

The Effects of Various Hormone Replacement Treatments on Cardiovascular Risk Factors in Postmenopausal Period

Dr. Ferit Saraçoğlu, Dr. Dilek Şimşek, Dr.Cihan Öztöpcü, Dr. Bektaş Türkkan

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

ÖZET

Amaç: Postmenopozal dönemde kullanılan HRT preparatlarının, kardiyovasküler riskin, biyokimyasal ve hematolojik parametreleri üzerine etkilerinin birbirleri ile karşılaştırılması.

Materyal-Metod: Çalışmaya en az bir yıldır adet görmeyen, FSH ve Estradiol düzeyleri ile menopozda olduğu kanıtlanmış 226 hasta dahil edilmiştir. Çalışmada yer alan olgular kullandıkları HRT çeşitlerine göre beş gruba ayrıldı; Grup 1: saf östrojen preparatı kullananlar; Grup 2: kontinu kombine HRT alanlar; Grup 3: siklik kombine HRT alanlar; Grup 4: tibolon kullananlar ve Grup 5 ise TTS formunda ERT alanlar. Tüm hastaların bazal kan lipid düzeyleri ve hemostatik faktörleri ölçüldü ve HRT kullanımının 1. yılı sonundaki değerleri ile karşılaştırıldı.

Sonuçlar: Bir yıl sonunda ölçülen kan lipid düzeyleri ve hemostatik faktör düzeyleri incelendiğinde, beş ayrı grupta da kardiyovasküler risk faktörlerinde belirgin oranda azalma olmuş, ancak gruplar arasında, fibrinojen değerleri dışında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmemiştir. Fibrinojen düzeyleri, saf östrojen, kombine siklik ve kontinu preparatlar ve tibolon kullanan gruplarda belirgin olarak düşme gösterirken, TTS tipi ERT kullananlarda ise hafif oranda artma göstermiş olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tartışma: Sonuç olarak; HRT, postmenopozal dönemdeki kadınlarda kardiyovasküler sisteme ait risk faktörlerinin geriye döndürülmesinde oldukça etkin bir yöntem olup, kontrendike bir durum olmadığı takdirde, menapoz sonrası her kadının hormon replasman tedavisi alması sağlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Menapoz, Kardiyovasküler hastalıklar, HRT, HDL, LDL, VLDL, Fibrinojen

ABSTRACT

Objective : To compare the effectiveness of hormone replacement agents on cardiovascular risks factors among postmenopausal women.

Materials and Methods : A total of 226 subjects included into this study. The subjects were not menstruate for at least 12 months and hormonally they were in postmenopausal period. All subject were divided into 5 groups; Group 1: subjects that were used estrogen only HRT; Group 2: subjects that were used continuous combined HRT; Group 3: subjects that were used cyclic HRT; Group 4: subjects that were used tibolone and Group 5: subjects that were used transdermal estrogens. The lipid and haemostasis panel of all subjects calculated at the beginning and 1 year after using HRT.

Results : When we compare the lipid and the haemostasis results; we found that all these parameters were decreased in all groups after using HRT for 1 year. But the only significant difference occurred in fibrinogen values.

Conclusions : As a result we can say that all agents that are using for prevention of postmenopausal cardiovascular risk are pretty effective. If there is no contraindication, all postmenopausal women are have to use HRT.

Key Words : Menopause, Cardiovascular diseases, HRT, HDL, LDL, VLDL, Fibrinogen

GİRİŞ

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

Günümüzde, geçmiş yüzyıllara oranla, sosyal ve çevresel koşulların değişmesi ile ve tıp biliminin ilerlemesi ile, insanların yaşam süreleri belirgin olarak uzamış, geriyatrik popülasyonun sağlık sorunları tıpta yerini almıştır. Kadınlar da, artık toplam yaşamlarının hemen hemen üçte birini, klimakteriyumda geçirmekte olup, bu dönemdeki kadın sayısı, toplam popülasyonun beşte birine ulaşmaktadır (2).

Bu dönemde görülen östrojen eksikliğinin önemli etkilerinden biri de kardiyovasküler sisteme olan etkileridir (1,3,4). Kadınlardaki kardiyovasküler risk faktörleri erkeklerdekine benzer, risk oranı da daha düşük iken, kardiyovasküler olaylar postmenopozal dönemde artmaktadır. Menopozdan sonraki

kardiyovasküler risk artışının altındaki mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte, temelde östrojen eksikliği sorumlu gibi durmaktadır (5,6). Bu risk artışı, postmenopozal kadınlarda, dışarıdan östrojen alımıyla birlikte, premenopozal dönemdeki düzeylere inmektedir. Geniş ölçekli bazı epidemiyolojik çalışmalarda, postmenopozal dönemdeki kadınlarda, östrojenin yerine konduğu tedavilerle bu risk artışının ortalama % 50 oranında azaldığı gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızdaki temel amaç, postmenopozal dönemde kullanılan HRT/ERT preparatlarının, kardiyovasküler riskin, biyokimyasal ve hematolojik parametreleri üzerine etkilerinin birbirleri ile karşılaştırılmasıdır.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışma, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde yapılmış olup, hastanemiz Menopoz Polikliniği'ne Eylül 1999 ile Eylül 2000 tarihleri arasında baş vuran 226 hastayı kapsamaktadır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri olarak; FSH düzeyinin 30 IU/l'te üzerinde olması, östradiol düzeyinin 25 pmol/l'te altında olması, fizyolojik menopozda olanların en az 12 aydır adet görmüyor olması, endometriyum hiperplazisi, endometriyum kanseri ya da meme kanseri tanısı alınmamış olması, lipid metabolizması, hemostatik faktörler ve karaciğer fonksiyon testlerini etkileyen ilaçlar kullanmıyor olması, diyabet, tiroid hastalığı ya da akut karaciğer hastalığı tanısı alınmamış olması öngörülmüştür.

226 hasta da, kendi aralarında 5 tedavi grubuna ayrılmıştır. Birinci grupta saf östrojen preparatları (CEE 0,625 mg tb) kullanan 76 hasta bulunmaktadır. İkinci grupta, kontinu preparatlar kullanan (CEE 0,625 mg + MPA 2,5 mg tb), 73 hasta, üçüncü grupta siklik hormon replasman tedavisi alan (CEE 0,625 mg + MPA 5 mg tb) 42 hasta, dördüncü grupta tibolon kullanan 23 hasta, beşinci grupta TTS östrojen kullanan 12 hasta yer almaktadır.

Çalışmada yer alan tüm hastaların tedaviden önce ve tedavi başladıktan bir yıl sonraki kan biyokimyası ve hematolojik parametreleri Ankara Numune Hastanesi laboratuvarlarında ölçülmüş olup, bu ölçümlerde elde edilen veriler gruplar arasında karşılaştırmayı sağlayacak şekilde istatistiksel olarak incelenmiştir.

Gruplar arasında ilk veriler açısından farklılığın olup olmadığını tespitinde çift-yönlü (two-tailed) student's t test kullanılmıştır. Çalışmanın sonucunda elde edilen verilerin istatistiki analizi, SPSS yazılımı kullanılarak, tek yönlü ANOVA testi ile karşılaştırılmış ve gruplar arasındaki farklılıklar LSD testi ile saptanmıştır. Bunlara göre sonuçlar, tablolar halinde yorumlanmıştır.

SONUÇLAR

Olguların ilk başvuru değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Yaş ortalamalarına bakıldığında; 3. grubun yaş ortalaması, diğer tüm gruplardan düşüktür ancak 5. gruba arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı değildir.

Menopoz yaşı, gruplar arasında karşılaştırıldığında, 2. grupta menopoz girme yaşının, hepsinden yüksek olduğu, ancak istatistiki olarak anlamlı farklılığın 2. grup ile 1,3 ve 5. grupta olduğu izlenmektedir ($p < 0.05$).

Tablo 1. Olguların ilk başvuru değerlerinin gruplara göre dağılımı

	Yaş	Menopoz yaşı	VKI (kg/m ²)	FSH (IU/l'te)	E2 (pg/ml)
Grup 1	56,3 $\pm$ 6,7	44,7 $\pm$ 5,0	28,8 $\pm$ 4,4	63,0 $\pm$ 26,8	31,0 $\pm$ 41,9
Grup 2	56,3 $\pm$ 5,7	47,5 $\pm$ 5,5	28,6 $\pm$ 4,5	66,7 $\pm$ 26,6	23,7 $\pm$ 30,3
Grup 3	51,3 $\pm$ 6,6	44,6 $\pm$ 6,2	28,5 $\pm$ 3,8	60,2 $\pm$ 24,5	27,0 $\pm$ 29,6
Grup 4	56,4 $\pm$ 7,0	46,0 $\pm$ 5,5	28,0 $\pm$ 4,2	58,9 $\pm$ 25,5	27,8 $\pm$ 28,0
Grup 5	53,1 $\pm$ 5,1	43,7 $\pm$ 4,8	28,3 $\pm$ 3,7	68,8 $\pm$ 33,5	22,3 $\pm$ 11,2

Vücut kitle indeksi (VKI) karşılaştırmasında, bütün gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

FSH ve östrojen düzeyleri arasında da, tüm gruplar karşılaştırıldığında, istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Tablo 2'de, bir yıl aralıksız, değişik formlarda HRT kullanımının östrojen düzeyi üzerine etkileri gösterilmiştir. Buna göre en fazla artış TTS formunu kullanan grupta olurken en az yükselme kontinu HRT kullanan grupta gözlenmektedir. Ancak, gruplar arasındaki fark, istatistiki olarak anlamlı değildir (Tablo 2).

Tablo 2. Farklı HRT gruplarının Östrojen düzeylerine etkileri (1 yıl kullanımı takiben)

	Olgu sayısı (n)	Ortalama fark* $\pm$ SD	Min. fark*	Max. fark*
Grup 1	76	27,10 $\pm$ 11,37	-136	284
Grup 2	73	8,86 $\pm$ 7,10	-168	90
Grup 3	42	18,64 $\pm$ 13,48	-129	151
Grup 4	23	9,27 $\pm$ 17,64	-102	95
Grup 5	12	47,50 $\pm$ 34,76	-27	284

* farklar 1 yıllık HRT kullanımını takiben elde edilen değerlerin bazal değerlerden çıkarılması ile elde edilmiştir.

Trigliserid üzerine etkiler değerlendirildiğinde, kontinu, siklik, TTS formlarındaki HRT'nin trigliserid düzeyini düşürdüğü, buna karşılık tibolon kullanımının artırdığı saptanmıştır. Ancak bu farklılıklar istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 3).

Tablo 3. Farklı HRT formlarının trigliserid düzeyine etkileri

	Olgu sayısı (n)	Ortalama fark* $\pm$ SD	Min. fark*	Max. fark*
Grup 1	76	1,15 $\pm$ 10,30	-205	113
Grup 2	73	-7,38 $\pm$ 11,12	-164	140
Grup 3	42	-12,45 $\pm$ 13,66	-240	125
Grup 4	23	17,45 $\pm$ 27,94	-95	270
Grup 5	12	-15,25 $\pm$ 23,48	-106	111

* farklar 1 yıllık HRT kullanımını takiben elde edilen değerlerin bazal değerlerden çıkarılması ile elde edilmiştir.

Farklı HRT gruplarının total kolesterol düzeyine etkileri incelendiğinde bütün gruplarda, birinci yılın sonunda bir düşme olduğu gösterilmiştir. En fazla düşüş TTS grubunda, en az düşüş ise tibolon grubunda izlenmiştir. Ancak gruplar arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir (Tablo 4).

Tablo 4. Farklı HRT formlarının total kolesterol düzeyine etkileri

	Olgu sayısı (n)	Ortalama fark* $\pm$ SD	Min. fark*	Max. fark*
Grup 1	76	-11,40 $\pm$ 4,90	-107	48
Grup 2	73	-11,30 $\pm$ 5,26	-96	44
Grup 3	42	-11,14 $\pm$ 7,17	-71	61
Grup 4	23	-3,55 $\pm$ 10,18	-50	68
Grup 5	12	-16,8 $\pm$ 11,50	-72	26

* farklar 1 yıllık HRT kullanımını takiben elde edilen değerlerin bazal değerlerden çıkarılması ile elde edilmiştir.

HDL-kolesterol, tüm gruplarda artmıştır. Artış, en fazla tibolon grubunda olurken, en az kontinu grupta izlenmiştir. Ancak, gruplar arasında, istatistiki olarak anlamlı bir farka rastlanılmamıştır (Tablo 5).

Tablo 5. Farklı HRT gruplarının HDL-kolesterol düzeyine etkileri

	Olgu sayısı (n)	Ortalama fark* $\pm$ SD	Min. fark*	Max. fark*
Grup 1	76	9,78 $\pm$ 3,32	-45	48
Grup 2	73	3,03 $\pm$ 2,22	-24	29
Grup 3	42	7,95 $\pm$ 3,41	-20	40
Grup 4	23	15,64 $\pm$ 6,94	-8	69
Grup 5	12	6,63 $\pm$ 4,75	-25	17

* farklar 1 yıllık HRT kullanımını takiben elde edilen değerlerin bazal değerlerden çıkarılması ile elde edilmiştir.

Bir yıl kesintisiz farklı HRT gruplarının kullanımının ardından, tüm gruplarda LDL-kolesterol düzeyinin düştüğü saptanmıştır. Bu düşme, en fazla tibolon grubunda olurken, en az da siklik HRT grubunda gözlenmiştir. Gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık izlenmemektedir (Tablo 6).

VLDL-kolesterol düzeyleri incelendiğinde, her grupta düşme olduğu gözlenmiştir. İstatistiki olarak anlamlı olmamakla birlikte, en fazla düşme TTS tipi HRT kullananlarda, en az düşme ise saf östrojen preparatları kullananlarda gözlenmiştir (Tablo 7).

Tablo 6. Farklı HRT gruplarının LDL-kolesterol düzeyine etkileri

	Olgu sayısı (n)	Ortalama fark* $\pm$ SD	Min. fark*	Max. fark*
Grup 1	76	-26,05 $\pm$ 6,13	-122	44
Grup 2	73	-9,27 $\pm$ 6,66	-139	119
Grup 3	42	-6,09 $\pm$ 8,44	-82	69
Grup 4	23	-28,00 $\pm$ 9,29	-87	16
Grup 5	12	-15,88 $\pm$ 8,54	-59	17

* farklar 1 yıllık HRT kullanımını takiben elde edilen değerlerin bazal değerlerden çıkarılması ile elde edilmiştir.

Tablo 7. Farklı HRT gruplarının VLDL-kolesterol üzerine etkileri

	Olgu sayısı (n)	Ortalama fark* $\pm$ SD	Min. fark*	Max. fark*
Grup 1	76	-0,38 $\pm$ 1,98	-41	23
Grup 2	73	-1,84 $\pm$ 1,89	-23	21
Grup 3	42	-2,36 $\pm$ 2,76	-48	25
Grup 4	23	-0,82 $\pm$ 2,40	-18	11
Grup 5	12	-3,03 $\pm$ 4,69	-21	23

* farklar 1 yıllık HRT kullanımını takiben elde edilen değerlerin bazal değerlerden çıkarılması ile elde edilmiştir.

Saf östrojen preparatları ve tibolon kullananlarda, fibrinojen düzeyinde düşme izlenmiştir. Ancak, en fazla düşüş, kontinu HRT kullananlarda olurken, en az düşme saf östrojen kullananlarda olmuştur. Bu iki grup arasındaki farklılık, istatistiki olarak anlamlıdır ($p=0,004$). TTS grubu HRT kullananlarda ise hafif bir miktarda artma saptanmış olup bu grupla kontinu HRT alanlar arasında, istatistiki olarak anlamlı fark gözlenmiştir ($p<0,05$) (Tablo 8).

Tablo 8. Farklı HRT gruplarının fibrinojen düzeyine etkileri

	Olgu sayısı (n)	Ortalama fark* $\pm$ SD	Min. fark*	Max. Fark*
Grup 1	76	-0,08 $\pm$ 0,167	-4,0	2,1
Grup 2	73	-0,614 $\pm$ 0,188	-4,7	1,0
Grup 3	42	-0,473 $\pm$ 0,234	-3,5	1,0
Grup 4	23	-0,127 $\pm$ 0,146	-1,0	0,8
Grup 5	12	0,187 $\pm$ 0,281	-0,9	1,6

* farklar 1 yıllık HRT kullanımını takiben elde edilen değerlerin bazal değerlerden çıkarılması ile elde edilmiştir.

Trombosit değerleri, saf östrojen preparatları, kontinu HRT, siklik HRT ve TTS grubu HRT kullananlarda düşüş gösterirken, tibolon kullananlarda yükselmiştir. Gruplar arasındaki farklılıklar istatistiki olarak anlamlı değildir (Tablo 9).

Tablo 9. Farklı HRT gruplarının trombosit düzeyine etkileri

	Ölçü sayısı (n)	Ortalama fark* $\pm$ SD	Min. fark*	Max. fark*
Grup 1	76	-4,35 $\pm$ 6,97	-93	146
Grup 2	73	-0,41 $\pm$ 7,39	-207	61
Grup 3	42	-3,09 $\pm$ 7,02	-66	58
Grup 4	23	2,27 $\pm$ 11,74	-76	52
Grup 5	12	-1,75 $\pm$ 12,62	-39	66

* farklar 1 yıllık HRT kullanımını takiben elde edilen değerlerin bazal değerlerden çıkarılması ile elde edilmiştir.

TARTIŞMA

Kadınların yaşam sürelerinin uzaması ile gündemdeki yeri daha da önem kazanan menopoz kavramı ile birlikte, bu dönemde meydana gelen çeşitli doku ve organ sistem değişikliklerinin östrojen eksikliğinden kaynaklandığına dair bilimsel kanıtlar da arttıkça, eksik olan östrojen hormonunun dışardan verilmesi ile bu değişiklikler önlenmeye çalışılmaktadır. Zamanla birlikte kullanıma giren, farklı östrojen ya da hormon replasman tedavileri bulunmaktadır. Postmenapozal dönemdeki kadınlar en fazla vazomotor semptomlardan yakınmakla birlikte, osteoporoz ve kardiyovasküler hastalıklar açısından da büyük risk altındadırlar. Dolayısı ile değişik HRT protokollerinin semptomları gidermedeki ve riskleri azaltmadaki etkinliklerinin birbirleri ile karşılaştırılarak, bu amaç için kullanılacak en uygun tedavi protokolünün saptanması büyük önem taşımaktadır.

Bizim çalışmamızda, saf östrojen, kontinu ve siklik kombine HRT preparatları, tibolon ve TTS formunda ERT kullanmaya başlamış, postmenapozal 226 kadının, tedavi öncesi ve kesintisiz bir yıllık tedavi sonundaki kardiyovasküler risk faktörleri istatistiksel açıdan karşılaştırılmış olup, gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık olup olmadığını araştırılması amacı güdülmüştür.

Araştırmamızın sonucunda bulduğumuz değerleri, literatür bilgisi ile karşılaştırdığımızda, şu sonuçlarla karşılaşmaktayız: Bir yıllık HRT tedavisi sonucunda, östrojen artışının en fazla TTS tipi HRT kullanan grupta olduğunun, en az ise kontinu HRT kullanan grupta olduğunun izlenmesine rağmen, gruplar arasında, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. Ginsburg ve arkadaşlarının saf östrojen preparatı kullanarak yaptıkları çalışmalarında, sekiz haftalık tedavi sonucunda, serum östradiyol düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir

yükselme izlenmiştir (7). Gilabert ve arkadaşlarının çalışmasında ise sonuçta kontinu HRT'de, TTS tipi HRT'ye göre, serum östradiyol düzeylerinde daha fazla bir yükselme olduğu izlenmektedir (8). Bu sonuç, bizim çalışmamızdaki sonucun tam tersidir.

Bir yıllık HRT kullanımını ardından, karşılaştırdığımızda, trigliserid düzeylerinde en fazla yükselmenin tibolon kullanan grupta olduğunu, kontinu, siklik ve TTS tipi HRT kullananlarda ise trigliserid düzeylerinde azalma olduğunu saptadık, bu farklılıklar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. PEPI çalışmasının sonucunda, saf östrojen, kontinu ve siklik kombine HRT'lerle tedavi sonucunda, trigliserid düzeylerinde meydana gelen artışın, gruplar arasında farklı olmadığı bulunmuştur (9). Nabulsi ve arkadaşlarının çalışmasında, saf östrojenin, kombine preparatlara göre trigliserid düzeyini, daha fazla yükselttiği belirtilmektedir (10). Bjarnason ve arkadaşlarının çalışmasında ise, tibolonun, trigliserid düzeylerinde azalmaya neden olduğu bildirilmektedir (11). Blathena ve arkadaşlarının çalışmasında, TTS tipi ERT'nin, trigliserid düzeylerinde belirgin azalmaya neden olduğu, bundan dolayı, hipertrigliseridemi olan postmenopozal kadınlarda tercih edilmesi gerektiğini söylemektedir (12). Gökmen ve arkadaşlarının çalışmasında, oral saf östrojen kullananlarda, TTS kullananlara göre, serum trigliserid düzeylerinde daha fazla bir artış olduğu gözlenmiştir, kontinu preparat kullananlarda ise azalma izlenmiştir (13). Bir başka çalışmada ise, oral östrojen tedavisinde serum trigliserid düzeylerinde artma olurken, transdermal östrojenin azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (14).

Total kolesterol düzeyleri beş grupta da düşme göstermiştir. En fazla azalma TTS grubunda iken, en az düşüş tibolon grubunda izlenmiştir. Ancak, gruplar arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildir. HDL-kolesterol düzeyleri tüm HRT gruplarında artış göstermektedir. Gruplar arasındaki farklılıklar, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, artışın en fazla tibolon grubunda, en az da kontinu kombine preparatlar kullananlarda olduğu sonucuna ulaşılmıştır. LDL-kolesterol düzeylerinde, tüm HRT gruplarında izlenen azalma, en fazla tibolonda iken, en az siklik HRT kullanan grupta saptanmıştır. Gruplar arasındaki farklılık, istatistiksel olarak anlamlı değildir. VLDL-kolesterol düzeylerinde de benzer şekilde gözlenen azalma, tüm HRT gruplarında izlenmektedir. En fazla düşme, TTS tipi ERT kullanan grupta, en az düşme de saf östrojen preparatları kullanan grupta olmakla birlikte, tüm gruplar arasındaki farklılık, istatistiki açıdan anlamlı değildir.

HERS çalışması sonucunda, dört yıl boyunca plasebo ve kontinu HRT alan postmenopozal kadınların incelenmesiyle, HRT alanlarda LDL düzeylerinde %11'lik azalma, HDL düzeylerinde ise %10'luk bir artma olduğu saptanmıştır.

Östrojen ve kalp hastalığı risk faktörleri arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk en kapsamlı ve plasebo kontrollü çalışma olan PEPI çalışmasının üçüncü yıl sonuçları, saf östrojen preparatlarının, siklik ve kontinu HRT preparatlarının hepsinde

LDL düzeylerinde azalma ve HDL düzeylerinde artma olduğunu göstermektedir. Ancak, saf östrojenle ve siklik HRT preparatlarıyla, HDL'deki artışın daha belirgin olduğu izlenmiştir (9).

Benzer sonucu, Gökmen ve arkadaşları, saf östrojenin oral kullanımında, TTS formunda kullanımına oranla HDL'yi daha fazla arttırdığı şeklinde elde etmişlerdir (13). Nabulsi ve arkadaşlarının çalışmalarının sonucuna göre saf östrojen preparatları ve kontinu HRT'nin, HDL'yi artırıcı etkileri benzer bulunmuştur (10). Literatürde, saf östrojen preparatlarının, replasmanda kullanılmasıyla serum LDL düzeylerinde azalma, HDL düzeylerinde artma olduğuna dair bir çok yayın bulunmaktadır (7,15-18). Sadece, Ginsburg ve arkadaşları, saf östrojenli HRT'nin LDL düzeylerine bir etkisi olmadığını söylemektedir (7).

Bir başka çalışma sonucuna göre, TTS tipi HRT'nin, serum kolesterol ve LDL düzeylerinde azalma sağlarken, HDL üzerine etkili olmadığı belirtilmektedir (12).

Aygen ve arkadaşları, kontinu HRT kullanan hastaların, tedavinin altıncı ve onikinci aylarında baktıkları kan lipid düzeylerini incelemişler ve LDL/ HDL oranında belirgin azalma olduğu sonucuna varmışlardır (19).

Jensen ve arkadaşları, kontinu HRT ya da plasebo kullanan 44 hastalık bir çalışma sonucunda, kontinu HRT kullananlarda serum total kolesterol düzeyinde %15, LDL düzeyinde %20 oranında azalma olduğunu, ancak plasebo kullanan grupta herhangi bir değişiklik olmadığını gözlemlemişlerdir (20). Jensen, östrojen monoterapisi ile serum total kolesterol ve LDL düzeyinin azaldığını, HDL düzeyinin arttığını söylemektedir, bu sonuç literatürdeki bir çok sonuçla uyumludur. Çalışmaları sonucunda, benzer lipid profili değişikliklerinin siklik ve kontinu kombine HRT kullanan hastalarda da izlendiğini, ayrıca, belirtmektedir (21).

Literatür bilgisine göre, HRT'ye eklenen progesteron türevleri, östrojenin HDL düzeyinde sağladığı artışı antagonize etmektedir. Çeşitli progesteron deriveleri arasında, çalışmalar sonucunda en uygun olanların 21 karbonlular olduğunun bulunmasıyla, özellikle de medroksiprogesteron asetat kombine HRT rejimlerindeki yerini almıştır. Nurse's Health Çalışmasının sonucuna göre, kardiyovasküler risk, saf östrojen içeren replasman tedavisinde, kombine HRT protokolleri ile karşılaştırıldığında, daha fazla azalmaktadır.

Paganini ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada, oral ya da TTS formunda ERT ya da siklik ya da kombine HRT kullanan postmenapozal kadınların kan lipid profilleri incelendiğinde, HDL düzeyindeki artmanın östrojen dozuna bağlı olduğu, ancak total kolesterol ve LDL düzeyinin progesteron dozundan etkilenmediği sonucuna ulaşılmıştır.

PEPI araştırmasının sonucuna göre de HDL düzeyindeki artış, saf östrojende, kombine HRT'ye göre daha fazla olmaktadır. Bizim araştırma sonuçlarımıza göre, siklik ya da kontinu olsun, kombine hormon preparatlarında, serum total kolesterol, LDL, VLDL düzeylerindeki azalma ve HDL düzeylerindeki artma

değerleri literatür bilgisi ile uyumludur. Ancak, gruplar arasında, istatistiki olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Tibolon, östrojenik, androjenik ve progestajenik etkileri olan, postmenapozal hormon replasman tedavisinde kullanılan, sentetik bir steroiddir. Literatürdeki veriler, tibolonun HDL düzeylerini azalttığı yönündedir (11,22,23). Bjarnason ve arkadaşlarının plasebo ile kontrollü olarak yaptıkları iki yıllık çalışmanın sonucunda, tibolonun HDL ve total kolesterol düzeylerini düşürdüğü ve LDL düzeylerine bir etkisi olmadığı saptanmıştır (11). Rymer ve arkadaşları, altı aylık tibolon tedavisinden sonra, tibolonun HDL düzeylerinde %30 oranında bir azalmaya neden olduğunu bulmuşlardır (22). Bu çalışmada ayrıca, tibolonun total kolesterol ve trigliserid düzeylerini de azalttığı bulunmuştur.

Farish ve arkadaşları, yaptıkları bir çalışmada, tibolonun HDL'yi azalttığını, oral östrojenler gibi LDL'yi azaltıcı bir etkisi olmadığını, ancak, VLDL ve trigliserid düzeyini azalttığını göstermişlerdir, bu sonuçlar 18 aylık tedavi sonucunda elde edilmiştir (23). Literatür verilerinden farklı olarak, bizim çalışmamız sonucunda, 226 hastanın bir yıllık ERT/HRT replasmanı ardından, HDL düzeylerinde en fazla artış, tibolon kullanan grupta gözlenmiştir. Tibolon kullananlarda benzer ilginçlikte, LDL düzeylerindeki azalmanın en fazla olduğu da ayrıca izlenmiştir.

Kardiyovasküler risk faktörlerinden biri olarak değerlendirilen fibrinojen düzeylerine, çalışmamızdaki protokoller karşılaştırılarak bakıldığında TTS formu ERT alanlarda, bir yıllık tedavi sonucunda hafif bir yükselme olmasının dışında, diğer grupların hepsinde azalma olduğu gözlenmiştir. En fazla düşüş kontinu preparatlarda, en az ise saf östrojende izlenmiş olup aradaki fark istatistiki olarak anlamlıdır. Literatürdeki veriler incelendiğinde benzer sonuçlar olduğu görülmektedir. Bjarnason ve arkadaşları, iki yıl takibin ardından, tibolonla, fibrinojen düzeylerinde istatistiki olarak anlamlı bir düşme olduğunu bulmuşlardır (11). Benzer sonuç, Rosatti ve arkadaşları tarafından da elde edilmiştir (24). Fröclich ve arkadaşları, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, kombine HRT alanlardaki fibrinojen düzeyindeki düşüşün, saf östrojen kullananlardan daha fazla olduğunu belirtmişlerdir (25). Wersch ve arkadaşları, siklik HRT ve tibolonu karşılaştırdıkları, 30 hastanın, bir yıl takibi sonucunda, her iki replasman tedavisi ile de fibrinojen düzeyinde azalma olduğunu saptamışlardır (26). Nabulsi ve arkadaşları, HRT kullanmayan postmenapozal kadınlarla karşılaştırma yaparak, saf östrojen ve kombine hormon replasmanları ile serum fibrinojen düzeylerinde, istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş olduğunu belirtmişlerdir (10).

Daha kapsamlı araştırmalar olan PEPI ve Nurse's Health Çalışmaları'nın sonucunda da fibrinojenin ERT/HRT ile düşme eğiliminde olduğu ortaya konmuştur, PEPI Çalışması'nın sonucuna göre, bu düşüş saf östrojen preparatı kullananlarda daha belirgindir (9,27).

Bir diğer koroner hastalık için risk faktörü olan trombosit düzeyleri, bizim çalışmamıza göre, tibolon kullananların dışında tüm gruplarda azalmaktadır.

Bu çalışmada, postmenapozal dönemdeki kadınlarda, farklı HRT protokollerinin kardiyovasküler hastalık risk faktörleri üzerine etkileri araştırıldı. HRT kullanan kadınların, bir yıllık takipleri sonucunda, kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinde

azalma, gruplar arasında da farklılıklar olduğu saptanmıştır.

Sonuç olarak; HRT, postmenapozal dönemdeki kadınlarda kardiyovasküler sisteme ait risk faktörlerinin geriye döndürülmesinde oldukça etkin bir yöntem olup, kontrendike bir durum olmadığı takdirde, menapoz sonrası her kadının hormon replasman tedavisi alması sağlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Erteğünalp E., Seyisoğlu H. Klimakteriyum ve Menopoz. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Güneş Kitabevi, 1996, Ankara. Sayfa: 1319-1351.
2. Braunwald, Isselbacher, Petersdorf, Wilson, Martin, Fauci. Harrison's Principles of Internal Medicine (2), Eleventh Edition, 1987; p:1822.
3. Timuralp B. Menapoz Olgularında Kardiyovasküler Sistem Değişiklikleri ve Tedavi Yaklaşımları. Aktüel Tıp Dergisi, Şubat 2000;2:1-5.
4. Hulley S, Grady D, Furberg C et al. Randomized Trial of Oestrogen plus Progestin for Secondary Prevention Of Coronary Heart Disease in Postmenopausal Women. Heart and oestrogen/ progestin replacement study (HERS) research group. JAMA, 1998; 280:605-13.
5. Jensen J. Lipid and lipoprotein profiles in postmenopausal women. Danish Medical Bulletin, Vol. 39, No.1/February 1992; 64-80
6. Kannel WB, Gordon T. Cardiovascular effects of the menopause. Menopause, Physiology and Pharmacology, Year Book Medical Publishers Inc., Chicago, USA, 1987; pp: 91-102
7. Ginsburg ES, Walsh B, Greenberg L, Price D, Chertow GM, Owen WF Jr. Effects of estrogen replacement therapy on the lipoprotein profile in postmenopausal women with ESRD. Kidney Int, 1998, 54:4, 1344-50
8. Gilabert J et al. The effect of estrogen replacement therapy with or without progestogen on the fibrinolytic system and coagulation inhibitors in postmenopausal status. Am J Obstet Gynecol, 1995; 173:1849-1854
9. Barrett-Connor E, Stuenkel C. Hormones and heart disease in women: Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study in Perspective. J Clin Endocrinol Metab. 1999; 84(6), 1848-1852
10. Nabulsi AA, Folsom AR, White A et al. Association of hormone replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women. N Engl J Med, 1993; 328:1069-1075
11. Bjarnason HN, Bjarnason K, Haarbo J. Tibolone: Influence on Markers of Cardiovascular Disease. J Clin Endocrinol Metab, 1997. 82 (6):1752-56
12. Blathena RK, Anklesaria BS, Ganatra AM, Pinto R. The influence of oestradiol replacement therapy and medroxyprogesterone acetate on serum lipids and lipoproteins. Br J Pharmacol, 1998, 45:2, 170-2
13. Gökmen O, Yapar Eyi EG. Hormone replacement therapy and lipid-lipoprotein concentrations. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1999, 85:1;31-41
14. Whitcroft SI, Crook D, Marsh MS et al. Long term effects of oral and transdermal hormone replacement therapies on serum lipids and lipoprotein concentrations. Obstet Gynecol 1994;84:1-5
15. Paganini-Hill A, Dworsky R, Krauss RM. Hormone replacement therapy, hormone levels, and lipoprotein cholesterol concentrations in elderly women. Am J Obstet Gynecol, 1996; 174:897-902
16. Aygen EM, Karaküçük EI, Başbuğ M. Comparison of the effects of conjugated estrogen treatment on blood lipid and lipoprotein levels when initiated in the first or fifth postmenopausal year. Gynecol Endocrinol, 1999, 13:2, 118-22
17. Tikkanen MJ, Kuusi T, Vartiainen E, Nikkila EA. Treatment of post-menopausal hypercholesterolaemia with estradiol. Acta Obstet Gynecol Scand Suppl. 88:83-88, 1979
18. Nodelovitz M et al. Effect of cyclic estrone sulphate treatment on lipid profiles of postmenopausal women with elevated cholesterol levels. Obstet Gynecol, 1990; 76:65-70
19. Aygen EM, Basbug M, Tayyar M, Kaya E. The effects of different doses of medroxyprogesterone acetate on serum lipids, lipoprotein levels and atherogenic index in the menopausal period. Gynecol Endocrinol, 1998, 124:267-72
20. Jensen J, Riis BJ, Strom W, Christiansen C. Continuous oestrogen progestogen treatment and serum lipoproteins in postmenopausal women. British J Obstet Gynaecol, 1987; 94:130-135
21. Jensen J. Lipid and lipoprotein profiles in postmenopausal women. Danish Medical Bulletin, Vol. 39, No.1/February 1992.
22. Rymer J, Crook D, Sidhu M. Effects of tibolone on serum concentrations of lipoprotein(a) in postmenopausal women. Acta Endocrinol 1993, 128:259-62
23. Farish E, Barnes JF, Fletcher JD. Effects of tibolone on serum lipoprotein and apolipoprotein levels compared with a cyclical estrogen/progestin regimen. Menopause, 6(2):98-104
24. Rosati D, Micheli S, Pinto S. Changes in lipidic and hemostatic parameters induced by tibolone treatment. Thrombosis Research 1997, 85(3):273-278
25. Fröhlich M, Shunkert H, Hense W. Effects of hormone replacement therapies on fibrinogen and plasma viscosity in postmenopausal women. British Journal of Haematology. 1998; 100:577-581
26. Wersch J, Ubachs J, van den Ende A, van Enk A. The effect of two regimens of hormone replacement therapy on the haemostatic profile in postmenopausal women. Eur J Clin Chem Clin Biochem, 1994; 32:449-453
27. Lars FA et al. Effects of hormone replacement therapy on hemostatic cardiovascular risk factors. Am J Obstet Gynecol, Feb 1999, 180(2)

POSTMENOPOZAL KADINLARDA UTERUS VOLÜMÜ, ENDOMETRİUM VE UTERİN ARTERE AİT DOPPLER PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

The Evaluation of Uterine Volume, Endometrium Thickness and Doppler Parameters of Uterine Artery in Postmenopausal Women

Dr. Ferit Saraçoğlu¹, Dr. Cihan Öztöpcü¹, Dr. Yasemin Karadeniz², Dr. İpek Zıraman²

¹ Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

² Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği

ÖZET

Amaç: Menopozlu hastalar arasında hormon replasman tedavisinin; uterin arter kan akımına, uterus volümüne ve endometrial kalınlığa olan etkilerini araştırmak.

Materyal-Metod: Çalışmamıza dahil edilen 122 hastanın; yaş, boy, kilo ve VKİ' leri saptandı. Hastalar 3 ana grup altında toplandı. Grup I: genital sisteme ait operasyon geçirmemiş, herhangi bir patolojisi olmayan menopoza girmemiş hastalar (n=49); Grup II: Hormon kullanmayan menopozal hastalar, (a) Kısa süre menopozda bulunan hastalar (n=18), (b) Uzun süre menopozda bulunan hastalar (n=19); Grup III : Hormon kullanan menopozal hastalar, (a) Uzun süreli hormon kullanan hastalar (n=17), (b) Kısa süreli hormon kullanan hastalar (n=19). Tüm olguların TVUS ile uterus volümleri, endometrium kalınlıkları, PI, RI Vmax ve Vmin değerleri elde edildi.

Sonuçlar: Hasta gruplarının ortalama endometrial kalınlıkları açısından Grup I diğer gruplardan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur(p<0.01).Grup IIb endometrial kalınlığı diğer gruplardan daha fazla olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildir. Uterus volüm değerleri ele alındığında Grup I; Grup IIb, IIIa ve IIIb'den anlamlı olarak farklı bulunmuştur (p<0.01). Grup I'e ait PI değeri, diğer gruplardan daha yüksek bulunmuş olmakla birlikte, gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0.05). Gruplar arasında Vmax yönünden farklılık saptanmış olup, bu farklılıkların Grup I ile IIIa ve Grup I ile IIIb arasında olduğu tespit edilmiştir (p<0.01).

Tartışma: Sonuç olarak myometrium kalınlığının menopozdan ve hormon tedavisinden en çok etkilendiğini, buna karşılık uterin arter kan akımına ait RI ve PI değerlerinde ve uterus volümünde hormon replasman tedavisinin ciddi bir değişiklik yaratmadığı görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Menapoz, HRT, Transvajinal US, Doppler US, Endometrium kalınlığı, uterus volümü, Vmax, Vmin, PI, RI,

ABSTRACT

Objective : The aim of this study is to evaluate the effects of HRT on uterine volume, endometrial thickness and doppler parameters of uterine artery in postmenopausal women.

Materials and Methods : Hundred and twenty-two patients were included in this study. Patients were divided into 3 groups as follows; Group I: women who were in reproductive period (control group) (n=49); Group II: postmenopausal women who were not using HRT (a) short period of menopause (n=18), (b) long period of menopause (n=19); Group III: postmenopausal women who were using HRT (a) long period of HRT (n=17) (b) short period of HRT (n=19). Transvaginal US was used to obtain uterine volume, endometrial thickness and doppler parameters of uterine artery.

Results : The endometrial thickness was statistically different in Group I. In Group IIb the it was thicker than other groups but not statistically significant. Uterine volume was also significantly higher in Group I than; Group IIb, IIIa and IIIb. The PI was higher in Group I but it is not statistically significant. The Vmax was significantly different between Groups I and Groups IIIa-b.

Conclusions : As a result the endometrial thickness was mostly affected by menopause and HRT whereas uterine volume, PI and RI were not.

Key Words : Menopause, HRT, Transvaginal US, Doppler US, Endometrial thickness, uterine volume, Vmax, Vmin, PI, RI

GİRİŞ

Postmenapozal dönem boyunca sıklıkla izlenen menopozal semptomların, osteoporozun ve kardiyovasküler sisteme ait hastalıkların oluşturduğu mortalite ve morbiditenin azaltılması amacı ile uygulanan hormon replasman tedavisi (HRT), bu nedenle günden güne önem kazanmaktadır. Ancak bu tedavinin bilinen olumlu etkileri yanında bazı olumsuz etkilerinin de bulunduğu bilinmekte ve bu olumsuz etkilerinin ortadan kaldırılabilmesi için, etki mekanizmalarının çok iyi bilinip, bu yan etkilerin ekarte edilmesi gerekmektedir (1,2).

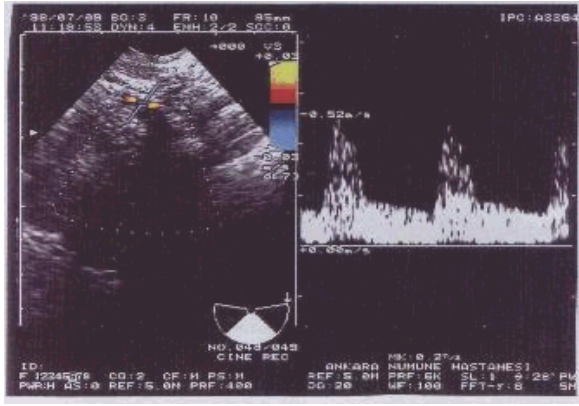
Menopoz döneminde bulunan kadınlarda en başta etkilenen sistem olan ürogenital sisteme ait uterusun, bu yönde ne kadar etkilendiğini ve bu etkinin hormon replasman tedavisi ile ne gibi değişiklikler gösterdiğini tespit edebilmek amacıyla, menopoz

kliniğine başvuran kadınlarda, uterin arter kan akımına ait doppler parametrelerini (akım hızı, PI ve RI değerlerini), uterus volümünü, endometrial kalınlığını araştırdık. Menopozlu hastalar arasında hormon tedavisi alanlarla, almayanların sonuçlarını karşılaştırıp, menopozun ve hormon replasman tedavisinin uterin arter kan akımına, uterus volümüne ve endometrial kalınlığa olan etkilerini tartıştık.

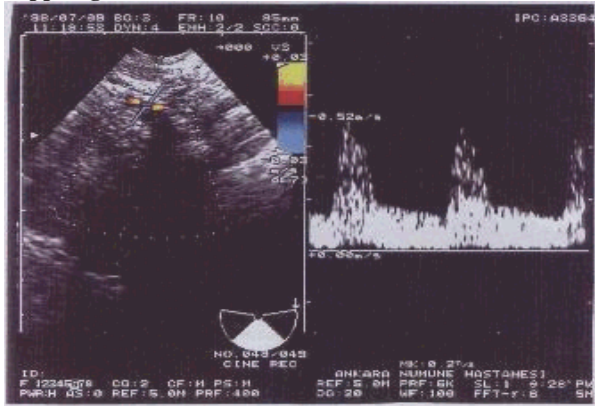
MATERYAL ve METOD

Çalışmamızda, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine Şubat-Mayıs 1998 tarihleri arasında başvuran, uterin, tubal ya da ovarian patolojisi olmayan 122 hasta dahil edildi.

Tüm olguların yaş, boy, kilo VE VKİ' leri saptandı. Tüm olgular Hitachi EUB 555 marka cihaz ile, mesaneleri boşaltılarak, litotomi pozisyonunda, 6,5-5 mHz'lik multifrekans transvajinal prob kullanılarak incelendi. Transvajinal olarak önce B mod, sonra renkli Doppler ile inceleme yapıldı. Gain ayarı endometrial çizgi netleşene kadar ayarlandıktan sonra, endometrium en kalın yerinden dıştan dışa ölçüldü. Uterusun transvers(TD), logitudinal(LD) ve anteroposterior(APD) uzunlukları ölçüldü. Uterus volumu, 'Prolate Ellipsoid Formula' ($UV = 0.5233 \times LD \times TD \times APD$) kullanılarak hesaplandı (3,4). Renk modunda yapılan incelemede, uterin arter kan akım hızını ölçmek için transduser, vajenin lateral forniksine, istmo-servikal seviyede myometrial duvar üzerine yerleştirildi. Uterin arter lokalizasyonu saptandıktan sonra, uygun pencere aralığı kullanılarak, Doppler demetinin uterin arter trasesi ile 30-60 derece açı yapmasına dikkat edilerek, spektral analiz yapıldı. PI ve RI değerleri otomatik olarak makine tarafından saptandı. Tüm ultrasonografik incelemeler hastalar folliküler fazda (HRT kullananlarda progesteron kullanımı bittikten sonra) iken ve sağ uterin arter baz alınarak yapılmıştır (3,4) (Şekil 1-2).



Şekil 1. Menopozda girmemiş hastaya ait TVUS renkli doppler görüntüsü.



Şekil 2. Hormon kullanmayan menopoz hastasına ait renkli doppler TVUS görüntüsü.

Hastaların eş zamanlı olarak hastanemiz biyokimya laboratuvarlarında östrojen, progesteron, FSH ve LH seviyelerine bakıldı. Çalışmamıza dahil edilen 122 hasta, 3 ana grup altında toplandı. Grup I: Kontrol grubunu oluşturan, genital sisteme ait operasyon geçirmemiş, herhangi bir patolojisi

olmayan menopozda girmemiş hastalar; Grup II: Hormon kullanmamış menopozal hastalar. (a) Kısa dönem (24 aydan az) menopozda bulunan hastalar, (b) Uzun dönem (24 aydan fazla) menopozda bulunan hastalar; Grup III : Hormon kullanan menopozal hastalar, (a) Uzun süreli (12 aydan fazla) hormon kullanan hastalar, (b) Kısa süreli (12 aydan az) hormon kullanan hastalar.

Kontrol grubunu oluşturan Grup I'de 49 hasta yer almıştır. Grup II toplam 37 hastadan oluşmuş olup, bunlardan 18'i Grup II-a, 19'u ise Grup II-b'de yer almıştır. Grup III toplam 36 hastadan oluşmuş olup, bunlardan 17'si Grup III-a, 19'u ise Grup III-b'de yer almıştır.

İstatistiksel analizde öncelikle çalışma gruplarının her birinin diğeri ile muhtemel farklılığı Varyans Analizi testi ile araştırıldı, farklılık saptandığı durumlarda ise Student-Newman-Keuls testi ile farklılığı yaratan grup tespit edildi.

SONUÇLAR

Çalışmamıza toplam 122 hastanın yaş ve VKİ'ne ait ortalama değerleri ve bunların standart deviasyonları Tablo 1'de gösterilmiştir. Yaş ortalamaları ele alındığında; Student-Newman-Keuls testi ile birinci grup yaş ortalaması diğerlerinden küçük bulunmuş; ayrıca ikinci grup da diğer gruplardan anlamlı olarak küçük bulunmuştur. VKİ değerleri ele alındığında ise; birinci grup diğerlerinden anlamlı olarak düşük bulunurken, aynı zamanda grup iki de grup üç ve dördten anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Tablo 1: Gruplara ait yaş ve VKİ değerleri

	Olgu sayısı (n)	Yaş (ort ± SD)	VKİ (ort ± SD)
Grup I	49	32,9 ± 6,93	24,69 ± 3,43
Grup II a	18	44,8 ± 10,61	32,91 ± 8,32
Grup II b	19	51,8 ± 5,88	27,86 ± 4,16
Grup III a	17	51,52 ± 9,02	28,89 ± 4,92
Grup III b	19	52,15 ± 4,28	30,12 ± 3,73

Tablo 2: Gruplara ait PI ve RI değerleri

	Olgu sayısı (n)	PI* (ort ± SD)	RI** (ort ± SD)
Grup I	49	2,08 ± 0,44	0,81 ± 0,05
Grup II a	18	1,92 ± 0,39	0,82 ± 0,04
Grup II b	19	1,84 ± 0,44	0,79 ± 0,04
Grup III a	17	1,91 ± 0,47	0,90 ± 0,37
Grup III b	19	1,88 ± 0,57	0,78 ± 0,08

* PI = pulsatilite indeksi

** RI = resisivite indeksi

Tablo 3: Gruplara ait Vmax ve Vmin değerleri

	Olgu sayısı (n)	Vmax (ort± SD)	Vmin (ort± SD)
Grup I	49	3,67± 12,39	0,52± 1,79
Grup II a	18	0,62± 0,22	0,09± 0,03
Grup II b	19	0,67± 0,24	0,12± 0,05
Grup III a	17	0,50± 0,27	0,08± 0,03
Grup III b	19	0,48± 0,19	0,12± 0,19

Tablo 4: Gruplara ait endometrial kalınlık değerleri

	Olgu sayısı (n)	End kalınlık (ort ± SD)
Grup I	49	7,50± 3,71
Grup II a	18	3,34± 1,77
Grup II b	19	3,24± 1,32
Grup III a	17	3,42± 3,26
Grup III b	19	4,54± 3,45

Tablo 5: Gruplara ait uterus volüm değerleri

	Olgu sayısı (n)	Uterus volumu (ort ± SD)
Grup I	49	59,75± 21,95
Grup II a	18	48,83± 27,30
Grup II b	19	34,13± 28,64
Grup III a	17	32,65± 13,31
Grup III b	19	41,53± 21,51

TARTIŞMA

Postmenopozal endometriumun görünümü ile, HRT'nin endometrium üzerindeki etkilerine ilişkin çok sayıda çalışma yapılmıştır. Transvajinal US, pelvik yapıların çok net olarak görüntülenmesine olanak sağlamaktadır. Endometriumu ait değişiklikler rahatlıkla belirlenebilmektedir (5,6). Özellikle son yıllarda, postmenopozal endometrium kalınlığının ölçülmesi ve hormon replasman tedavisi alanlarda meydana gelebilecek endometrial değişimlerin takibinde, en önde gelen inceleme yöntemi transvajinal US olmuştur. Bununla birlikte, postmenopozal myometrium ve uterin kan akımına ilişkin çalışmalar sık değildir. Postmenopozal kadınlardaki myometrial kalınlık ve uterin arter kan akımı üzerindeki yaşlanma süreci ve HRT'nin etkisi daha ileri çalışmalara gerek duymaktadır (5,6). Son yıllarda hızlı bir gelişim gösteren renkli Doppler US teknolojisi, pelvik vasküler yapıların değerlendirilmesinde ve hemodinamik bilgiler edinilmesinde yeni araştırmalara ışık tutmaktadır. Özellikle uterin arterlerin görüntülenmesi ile, menopoza ve HRT'ne bağlı uterin arter kan akım

değişikliklerinin gözlenmesi mümkün olmuştur.

Biz yaptığımız çalışmamızda; menopoza girmenin, HRT kullanımının, HRT kullanım süresinin ve menopozda bulunma süresinin; uterus volümü, endometrial kalınlık, Vmax, Vmin, PI ve RI değerleri üzerine olan etkilerini araştırdık.

Postmenopozal kadında US ile endometriumun normal görünmesi, pek çok patolojiyi ekarte eder. Bu nedenle endometrial kalınlık ölçümü pek çok patoloji taraması için, ama özellikle endometrial karsinoma için, rutin prosedür olarak kabul edilmiştir. Endometriumda hormonal reseptörlerin bulunduğu ve bu nedenle dışardan verilen hormonlara karşı çeşitli etkileşimlerin olduğu bilinmektedir. Pirhonen ve arkadaşlarının 1993'de yaptıkları bir araştırmada çalışmaya katılan ve HRT almayan kadınlarda, ortalama endometrial kalınlık 2.2 mm ölçülmüştür (7). Zalud ve arkadaşlarının 1993'de yaptıkları bir çalışmada ise, endometrial kalınlığın HRT almayan gruplarda yıllar geçtikçe değişmediğini belirtmişlerdir. Endometrial kalınlık HRT alanlarda ortalama olarak 0.8 mm, almayanlara ise ortalama 0.3 mm bulunmuş olup, HRT alanlarda daha kalın bulunmuştur (8). Biz de çalışmamızda üç ana grubumuz arasında endometrial kalınlık değerlerini karşılaştırdık (Tablo 4). Sonuçta Grup IIb'nin endometrial kalınlık ortalama değeri 4,5 mm olarak saptanmış olup, diğer gruplardan istatistiki olarak anlamlı olmasa da yüksektir. Sonucun anlamlı olmaması hasta sayısının az oluşuna, endojen hormon düzeyinin düşük veya çalışma grubundaki kadınlarda genel olarak endometrial hormon reseptör aktivitesinin az olmasına bağlı olabilir. Endometrial kalınlığı menopoza girmemiş olan kontrol grubundaki hastalarda ise, ortalama 7.5 mm olarak saptadık ve diğer tüm gruplardan yüksek bulduk ($p<0,01$). Pirhonen ve arkadaşları iki yıl ve daha fazla süredir menopozda olan hastalarda, HRT'nin endometrial kalınlığı etkilemediğini saptamış olup, bizim çalışma sonuçlarımızı desteklemektedir (7).

Yaşlanma ve HRT kullanımı uterin arterin kan akımını da etkilemektedir. TV Doppler US ile morfolojinin yanında fonksiyon açısından da bilgi saptanmaktadır. Bu konuda Zalud ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada (8); HRT'nin uterin kan akımına etkilerini araştırmışlar ve HRT'nin uterin arter kan akımı RI'nde postmenopozal dönem sonrasındaki yıllar süresince belirgin bir değişiklik yaratmadığını saptamışlardır. Ortalama RI değeri, HRT alanlarda 0.82, almayanlarda ise 0.86 olup, istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca tedavinin ve tedavi süresinin kan akım parametrelerini etkilemediğini belirtmişlerdir. Buna karşılık Bourne ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada HRT'yi altı hafta boyunca kullanan postmenopozal hastalarda, tedavi öncesi ve sonrası yapılan ölçümlerde, HRT kullanımının uterin arter kan akımı rezistansında düşmeye neden olduğunu saptamışlardır (9). Aynı merkezde yapılan bir başka çalışmada ise, bu sonuçlar teyid edilmiş olup, gonadal hormonların arteriyel tonusta derin etkilerinin olduğunu belirtmişlerdir.

Pirhonen ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise, HRT kullanımının, uterin arter PI değerinde düşmeye yol açtığı gösterilmiştir (7). Çalışmanın sonucunda HRT uygulanmasının uterusun vasküler rezistansını düşürdüğü belirtilmiştir. Bu çalışmada HRT kullanmayan hastaların PI'sı ortalama 3.11, HRT'yi menopozdan önce kullanmaya başlayan hastalarda 1.82 ve HRT'yi yarım bırakan hastalarda ise 2.51 olarak bulunmuştur. Ziegler ve arkadaşlarının 1991 yılında yaptıkları bir araştırmada menopozda bulunan hastalara siklik HRT uygulanmış ve replasman öncesi yapılan uterin arter doppler incelemesinde, vasküler rezistansın arttığı tespit edilmiştir (10). Bu sonuçların ışığında yazarlar E₂ nin vasküler rezistansı düşürdüğünü, P eklenmesinin ise, E₂ nin bu etkisini önemli oranda değiştirmedikçe söyleyerek hormon replasman tedavisinin yeterliliğinin tespitinde doppler US' nin önemli yeri olabileceğini belirtmişlerdir.

Biz de yaptığımız çalışmada; araştırılan üç grup arasında RI değerleri açısından bir farklılık saptamadık ($p>0.05$) (Tablo 2). PI değeri ise, kontrol grubu hastalarında bir miktar yüksek bulunmakla birlikte istatistiki anlam vermemiştir ($p>0.05$) (Tablo 2). Sonuçta Pirhonen ve Bourne'nin aksine, ancak Zalud'u destekler tarzda HRT'nin RI ve PI üzerine etkisinin olmadığı saptanmıştır. Bu bilgiler ışığında HRT'nin periferik resistansa etkilerinin saptanması için, daha çok çalışmanın yapılması gerekmektedir. Çalışmamızda bu konudaki daha önceki çalışmalardan farklı olarak, Vmax ve Vmin değerlerini değerlendirdik ve grup I, IIIa, IIIb arasında fark tespit ettik ($p<0.01$) (Tablo 3). Premenopozal dönemde akım hızları yüksek bulunmuş olup, postmenopozal dönemde hastanın HRT alması yada almamasından etkilenebilsen akım hızlarının anlamlı olarak düştüğünü saptadık.

Endometrial reseptörlerin varlığı iyi bilinmekle birlikte, myometrial ve uterin arter damar duvarındaki reseptörler iyi anlaşılamamış ve hormonların etkileri hakkında yeterli bilgi elde edilememiştir. Bu amaçla çalışmamızda menopozun ve HRT kullanımının, myometrial kalınlıkla doğru orantılı olarak değişen uterus hacmine olan etkilerini araştırdık. Uterus hacmi kontrol grubunu oluşturan menopoza girmemiş hastalarda

belirgin olarak fazla iken, menopozda uterus volümünün azaldığı saptanmıştır ($p<0.01$). Ayrıca menopozda bulunan hastalarda HRT uygulanmasının, uterus hacmi üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı saptanmıştır. Zalud ve arkadaşları HRT' nin endometrial kalınlığın aksine, myometrial kalınlığı dolayısı ile uterus volumünü arttırmadığını saptamışlardır. Bunu endometriumdaki birim hormon reseptörlerin myometriumdaki reseptörlere oranla sayısal fazlalığına ya da endometriumdaki reseptörlerin aktivasyonunun, myometrium ve periferik damar duvarına göre fazla oluşuna bağlamışlardır (8). Diğer olasılık ise, hormon konsantrasyonunun düz kas hücrelerini etkilemekte yetersiz olmasıdır. Pirhonen ve arkadaşları ise, uterus ebatlarındaki artışın uterin vasküler rezistansı arttırdığını; ancak HRT uygulananlarda ise, ilgi çekici olarak uterus küçüldükçe vasküler rezistansın arttığı, ancak HRT kesildiğinde ilişkisinin normale döndüğünü belirtmişlerdir (7).

Postmenopozal endometrium kalınlığı, uterus volümü ve uterin arter kan akımının değerlendirildiği ve hormon replasman tedavisinin bu parametrelere olan etkilerinin araştırıldığı çalışmamızın sonucunda, endometrial kalınlığın saptanması, patolojilerin tanısı ve takibinde uterin arterin doğru lokalizasyonu ve hemodinamiğinin saptanmasında transvajinal US'nin güvenilir ve kolay uygulanabilir bir yöntem olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca myometrium kalınlığının menopozdan ve hormon tedavisinden en çok etkilendiğini, buna karşılık uterin arter kan akımına ait RI ve PI değerlerinde ve uterus volümünde hormon replasman tedavisinin ciddi bir değişiklik yaratmadığı görülmüştür. Bu sonucun oluşmasında, myometrial ve vasküler hormon reseptör aktivitesinin çalışma grubumuzu oluşturan hastalarda, düşük olma olasılığını akla getirmektedir. Bu nedenle daha geniş hasta gruplarında ya da hormon reseptör aktivitesinin değerlendirilebildiği çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca HRT'nin etkili olması için, endojen hormon düzeyinin yeterli bir seviyeye ulaşması gerekmektedir. Bu nedenle tedavi verilen hastaların verilen tedaviyi önerilen şekilde kullanıp, kullanmadığı bilinmeli ve titizlikle takip edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Krailo MD, Pike MsaC. Estimation of the distribution of age at natural menopause from prevalence data. Am. J. Epidemiol. 1983; 117: 36.
2. Speroff L. Menopause and postmenopausal hormone therapy. 1994; 583-649.
3. Kurjak A, Zalud I, Jurkovic D, Miljan M. Vajinal color doppler assessment of pelvic circulation. Acta Obstet Gynecol Scand 1989; 68: 131-5
4. Kurjak A., Jurkovic D., Alfirevic Z. Transvajinal colour doppler imaging J. Clin. USG. 1990; 18, 227-34
5. Sheth S, Hamper UM, Kurman RJ. Thickened endometrium in the postmenopausal women: sonographic-pathologic correlation. Radiology 1993; 187: 135.
6. Yıldırım A. Menopozda oluşan fizyolojik değişiklikler. 1996: 1-12.
7. Jouko P, Pirhonen, Maarit H. Vuento, Juha I. Makinen, Tuula A. Salmi. Long-term effects of hormone replacement therapy on the uterus and on uterine circulation. Am. J. Obstet. Gynecol. 1993; 168: 620-24.
8. Ivica Zalud, Christine Conway, Harold Schulman, Dominick Trinca. Endometrial and myometrial thickness and uterine blood flow in postmenopausal women: The influence of HRT and age. 1993, J. USG Med. 12: 737-741
9. Bourne T, Hillard T.C, Whitehead M.I. Oestrogens, arterial status and post-menopausal women. The Lancet. 1990; 16: 1470-1
10. De Ziegler D., Bessis R., Frydman R. Vascular resistance of uterine Arteries: physiological effects of estradiol and progesterone. Fertility And Sterility. 1991; 55: 775