

ÖZGÜN ARAŞTIRMA - ORIGINAL ARTICLE

- ▶ **Bacterial Vaginosis Risk and Contraception**
Bakteriyel Vajinozis Riski Ve Kontrasepsiyon
- ▶ **Sexual Dysfunction In Women With Polycystic Ovary Syndrome**
Polikistik Over Sendromlu Kadınlarda Cinsel Disfonksiyon
- ▶ **The Effect Of Subcorionic Hematoma On Pregnancy Outcomes In Patients Diagnosed With Abortus Imminens**
Abortus İmmineans Tanılı Hastalarda Subkoryonik Hematom Varlığının Gebelik Sonuçlarına Etkisi
- ▶ **The Evaluation Of Adolescent Girls Diagnosed With "Severe Anovulatory Uterine Bleeding":Heavy Menstrual Bleedings With Pediatrician Perspective**
Ağır Anovuluar Uterin Kanama Tanısıyla İzlenen Kız Ergenlerin Değerlendirilmesi: Pediatric Gözüyle "Aşırı Menstrual Kanamalar"
- ▶ **The Effect Of The Family Planning Counselling Service On Women's Choice Of Contraceptive Method: A Tertiary Healthcare Center Experience**
Aile Planlaması Danışmanlık Hizmetinin Kadınların Kontraseptif Yöntem Tercihine Etkisi: Bir Tersiyer Merkez Deneyimi
- ▶ **Efficacy Of Vaginal Douching Before The Application Of Dinoprostone Pessary In Labour Induction, A Randomized Controlled Study**
Doğum İndüksiyonunda Dinoproston Peser Yerleştirilmesi Öncesi Vajinal Duşun Etkinliği, Bir Randomize Kontrollü Çalışma
- ▶ **To What Extent Does The BI-RADS Classification Meet Breast Cancer Risk Factors and How is it Related To Hematological Parameters?**
BI-RADS Sınıflaması Meme Kanseri Risk Faktörlerini Ne Oranda Karşılar ve Hematolojik Parametrelerle İlişkisi Nedir?
- ▶ **Effect Of Gonadotropin Releasing Hormon Agonist Addition To Routine Luteal Phase Support In Intracytoplasmic Sperm Injection-Embryo Transfer Cycles On Pregnancy Rates and Outcomes**
İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyon-Embriyo Transfer Sikluslarında Rutin Luteal Faz Desteğine Gonadotropin Salgılatıcı Hormon Agonisti Eklemeinin Gebelik Oranları ve Sonuçları Üzerine Etkisi
- ▶ **A Cut Off Value For Advanced Maternal Age In Predicting Adverse Obstetric and Neonatal Outcomes In Spontaneous Pregnancies**
İleri Anne Yaşı Olan Spontan Gebeliklerde Olumsuz Obstetrik ve Neonatal Sonuçları Öngörebilmek İçin Anne Yaşı İçin Bir Eşik Değer Belirlenmesi
- ▶ **Evaluation of Women with Postmenopausal Uterine Bleeding**
Postmenopozal Uterin Kanamalı Hastaların Değerlendirilmesi

- ▶ **Comparison Of Pregnancies Alexithymic Cracteristics Based On Pregnancy Intention**
Gebelerin Gebeliği İsteme Durumuna Göre Aleksitimik Özelliklerinin Karşılaştırılması
- ▶ **Assesment of Factors Affecting Duration of Second Stage of Labour in Women Giving Birth to Normal or Low Birth Weight Newborn**
Normal ve Düşük Doğum Ağırlıklı Bebek Doğuran Annelerde, Doğumun 2. Evresine Etki Eden Faktörlerin İncelenmesi

OLGU SUNUMU / CASE REPORT

- ▶ **Neonatal Hyperbilirubinemia Originating From Minor Blood Group Anti-C Incompatibility: A Case Report**
Konjenital Toksoplazmosiz, Nadir Bir Olgu Sunumu
- ▶ **A Case of Asphytic Thoracic Dystrophia Syndrome Diagnosed in Neonatal Period**
Yenidoğan Döneminde Tanı Alan Asfiktik Torasik Distrofi (Jeune Sendromu) Vakası
- ▶ **Current Approaches In The Treatment of Neonatal Supraventricular Tachyarrhythmia: Case Series**
Neonatal Supraventriküler Taşiaritmi Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar: Olgu Serisi

DERLEME / REVIEW

- ▶ **Effects Of Some Chemicals in Cosmetic Products on Pregnant, Fetus and Newborn Healths**
Kozmetik Ürünlerdeki Bazı Kimyasalların Gebe, Fetus ve Yenidoğan Sağlığına Etkisi
- ▶ **A Literature Review On Relationship Between Infertility and Microbiota**
İnfertilite ve Mikrobiyota Arasındaki İlişki Üzerine Bir Literatür Derleme
- ▶ **Sharbon: Vaccination and Treatment Principles In Pregnancy, Postpartum Period and Lactation**
Şarbon: Gebelik, Postpartum Dönem ve Laktasyonda Aşılama ve Tedavi İlkeleri
- ▶ **Compassion Fatigue at Health Care Professionals in Perinatal Area: Cost of Caring**
Perinatal Alanda Çalışan Sağlık Bakım Profesyonellerinde Şefkat Yorgunluğu: Bakımın Bedeli
- ▶ **Cryopreservation in Assisted Reproduction and Fertility Preservation**
Yardımla Üreme ve Fertilitenin Korunmasında Kriyoprezervasyon

Özgün Araştırma

Original Article

Sayfa: 407 **Bacterial Vaginosis Risk and Contraception**
Bakteriyel Vajinozis Riski Ve Kontrasepsiyon
Selçuk KAPLAN

Sayfa: 412 **Sexual Dysfunction In Women With Polycystic Ovary Syndrome**
Polikistik Over Sendromlu Kadınlarda Cinsel Disfonksiyon
Tuğba GÜRBÜZ

Sayfa: 416 **The Effect Of Subcorionic Hematoma On Pregnancy Outcomes In Patients Diagnosed With Abortus Imminens**
Abortus İmminens Tanılı Hastalarda Subkoryonik Hematom Varlığının Gebelik Sonuçlarına Etkisi
Orhan ALTINBOĞA, Betül YAKIŞTIRAN, Seyit Ahmet EROL, Ali Taner ANUK, Emre BAŞER, Yüksel OĞUZ, Ali Turhan ÇAĞLAR

Sayfa: 420 **The Evaluation Of Adolescent Girls Diagnosed With "Severe Anovulatory Uterine Bleeding":Heavy Menstrual Bleedings With Pediatrician Perspective**
Ağır Anovulatuvar Uterin Kanama Tanısıyla İzlenen Kız Ergenlerin Değerlendirilmesi: Pediatrist Gözüyle "Aşırı Menstrual Kanamalar"
Alkım Öden AKMAN, Demet TAŞ

Sayfa: 425 **The Effect Of The Family Planning Counselling Service On Women's Choice Of Contraceptive Method: A Tertiary Healthcare Center Experience**
Aile Planlaması Danışmanlık Hizmetinin Kadınların Kontraseptif Yöntem Tercihine Etkisi: Bir Tersiyer Merkez Deneyimi
Pınar KIRICI, Selçuk KAPLAN, Talip KARAÇOR, Mehmet Can NACAR

Sayfa: 431 **Efficacy Of Vaginal Douching Before The Application Of Dinoprostone Pessary In Labour Induction, A Randomized Controlled Study**
Doğum İndüksiyonunda Dinoproston Peser Yerleştirilmesi Öncesi Vajinal Duşun Etkinliği, Bir Randomize Kontrollü Çalışma
Banuhan ŞAHİN, Samettin ÇELİK, Canan SOYER ÇALIŞKAN, Şafak HATIRNAZ

Sayfa: 435 | **To What Extent Does The BI-RADS Classification Meet Breast Cancer Risk Factors and How is it Related To Hematological Parameters?**
BI-RADS Sınıflamasý Meme Kanseri Risk Faktörlerini Ne Oranda Karşýlar ve Hematolojik Parametrelerle İlişkisi Nedir?
Servet KOCAÖZ, Özlem ÜNAL, Şevket Barış MORKAVUK

Sayfa: 440 | **Effect Of Gonadotropin Releasing Hormon Agonist Addition To Routine Luteal Phase Support In Intracytoplasmic Sperm Injection-Embryo Transfer Cycles On Pregnancy Rates and Outcomes**
İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyon-Embriyo Transfer Sikluslarında Rutin Luteal Faz Desteğine Gonadotropin Salgýlatıcı Hormon Agonisti Eklenmesinin Gebelik Oranları ve Sonuçları Üzerine Etkisi
Nagihan CENGAVER, Tuba MEMUR, Mahmut Kuntay KOKANALI, Gülhur ÖZAKŞIT, Nafiye YILMAZ

Sayfa: 446 | **A Cut Off Value For Advanced Maternal Age In Predicting Adverse Obstetric and Neonatal Outcomes In Spontaneous Pregnancies**
İleri Anne Yaşı Olan Spontan Gebeliklerde Olumsuz Obstetrik ve Neonatal Sonuçları Öngörebilmek İçin Anne Yaşı İçin Bir Eşik Değer Belirlenmesi
Canan ÜNAL, Atakan TANACAN, Erdem FADİLOGLU, Nurhayat HALIS, Murat CAĞAN, M.Sinan BEKSAC

Sayfa: 450 | **Evaluation of Women with Postmenopausal Uterine Bleeding**
Postmenopozal Uterin Kanamalı Hastaların Değerlendirilmesi
Z.Aslı OSKOVİ-KAPLAN, Özlem EVLIYAOĞLU, Salim ERKAYA, Hasan Onur TOPÇU

Sayfa: 453 | **Comparison Of Pregnancies Alexithymic Cracteristics Based On Pregnancy Intention**
Gebelerin Gebeliği İsteme Durumuna Göre Aleksitimik Özelliklerinin Karşılaştırılması
Tuğçe SÖNMEZ, Serap Ejder APAY, Sibel TEKGÜNDÜZ, Cantürk ÇAPIK

Sayfa: 458 | **Assesment of Factors Affecting Duration of Second Stage of Labour in Women Giving Birth to Normal or Low Birth Weight Newborn**
Normal ve Düşük Doğum Ağırlıklı Bebek Doğuran Annelerde, Doğumun 2. Evresine Etki Eden Faktörlerin İncelenmesi
Özlem Banu TULMAÇ, Gül Nihal BÜYÜK, Şevki ÇELEN

Olgu Sunumu

Case Report

Sayfa: 463 | **Neonatal Hyperbilirubinemia Originating From Minor Blood Group Anti-C Incompatibility: A Case Report**
Minör Kan Grubu Anti-C Uygunuzluğu İle İlişkili Neonatal Hiperbilirubinemi: Olgu Sunumu
L. İdil EMRAL, S. Ümit SARICI, Nihal KOCABIYIK, Gonca KOLUKISA, Demet ALTUN, Dilek SARICI

Sayfa: 465 | **A Case of Asphytic Thoracic Dystrophia Syndrome Diagnosed in Neonatal Period**
Yenidoğan Döneminde Tanı Alan Asfittik Torasik Distrofi (Jeune Sendromu) Vakası
Fevzi KAHVECI, Evrim Alyamaç DIZDAR, Fatma Nur SARI

Current Approaches In The Treatment of Neonatal Supraventricular Tachyarrhythmia: Case Series

Sayfa: 468

Neonatal Supraventriküler Taşıaritmı Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar: Olgu Serisi

Rumeysa ÇITLI, Dilek DILLI, Senem ÖZGÜR, Hasan AKDUMAN, İrfan TAŞOĞLU, Utku Arman ÖRÜN, Seda AYDOĞAN, İsmet Faruk ÖZGÜNER, Ayşegül ZENCİROĞLU

Derleme

Review Article

Effects Of Some Chemicals in Cosmetic Products on Pregnant, Fetus and Newborn Healths

Sayfa: 473

Kozmetik Ürünlerdeki Bazı Kimyasalların Gebe, Fetüs ve Yenidoğan Sağlığına Etkisi

Gülizar SADE, Hava ÖZKAN

A Literature Review On Relationship Between Infertility and Microbiota

Sayfa: 478

İnfertilite ve Mikrobiyota Arasındaki İlişki Üzerine Bir Literatür Derleme

Meryem ÖNGEN, Nurcan KIRCA, İlkay BOZ

Sharbon: Vaccination and Treatment Principles In Pregnancy, Postpartum Period and Lactation

Sayfa: 483

Şarbon: Gebelik, Postpartum Dönem ve Laktasyonda Aşılama ve Tedavi İlkeleri

Mehmet Ferdi KINCI, Özge ŞEHİRLİ KINCI, Gamze ACAVUT, Meltem UĞURLU, Ramazan Erda PAY, İbrahim ALANBAY

Compassion Fatigue at Health Care Professionals in Perinatal Area: Cost of Caring

Sayfa: 487

Perinatal Alanda Çalışan Sağlık Bakım Profesyonellerinde Şefkat Yorgunluğu: Bakımın Bedeli

İlkay BOZ, Sule KESBİÇ

Cryopreservation in Assisted Reproduction and Fertility Preservation

Sayfa: 492

Yardımla Üreme ve Fertilitenin Korunmasında Kriyoprezervasyon

İnci KAHYAOĞLU, Gülnur TAKE KAPLANOĞLU

Editörden Size/ Editorial

Değerli Bilim İnsanları; Sizlerin desteği ve katkılarıyla, Ankara Şehir Hastanesi himayesindeki üçüncü sayımızı çıkarmanın gurur ve mutluluğunu yaşıyoruz. 2004 yılından bu yana seçilmiş makaleler paylaşmaya devam eden Jinekoloji Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergimizin bu sayısında birbirinden değerli 20 çalışmaya yer verilmiştir.

Her bir yazının büyük bir emeğin ve alın terinin eseri olduğunun bilincindeyiz. Bu nedenle hakettiği gibi okuyuculara ulaşması ve gerekli değeri görmesi için editöryal kurul ve hakemlerimiz tüm birikimiyle yoğun olarak çalışmaktadır. Tüm bu süreçte emeği geçen yayın kurulu ve hakemlerimize ve özellikle araştırmaları ile bize destek veren siz değerli meslektaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Dergimiz yayına girdiği tarihten günümüze düzenli olarak yayımlanmıştır. 2012 yılından itibaren Ulakbim Türk Tıp Dizini ve Türkiye Atıf Dizini tarafından indekslenmektedir. 2013 yılından beri Google Scholar'da yer almaktadır. H-5 indeksi 4 ; H5 Ortanca değeri 5 dir. 2018 itibarıyla de DRJI indeksinde yer almış bulunmaktayız.

Aralık 2019 itibarıyla web sitemiz Dergipark alt yapısına taşınmış bulunmaktadır. Yayımlanan tüm çalışmalara DOI numarası verilmeye devam etmektedir. Eş zamanlı olarak, dergimizi daha ileri bir noktaya getirmek için ise ulusal ve uluslararası alanda birçok çalışma yürütülmektedir.

İçinde bulunduğumuz olağanüstü pandemi sürecinin etkileri halen devam etmekte ve tüm meslektaşlarımız büyük bir fedakarlık ve özveri ile COVID-19 salgınıyla mücadele etmektedir. Ankara Şehir Hastanesi de bu süreçteki mücadelesini sürdürmekte ve pandemi hastanesi olarak bu mücadelenin ilk basamaklarında yer almaktadır. Tüm bu olağanüstü süreçlere rağmen akademik çalışmaların da devamlılığını sağlamak amacıyla büyük bir özveri gösterilmiş ve dergimizin 20 çalışmayla mevcut sayısının basılması sağlanmıştır. Amacımız daha önce de belirttiğimiz gibi bir yandan hastalarımızı tedavi ederken bir yandan da edindiğimiz tecrübeleri akademik camiayla paylaşmaktır.

Son günlerde yaşadığımız Covid 19 pandemisi nedeniyle, tüm dünyada ve ülkemizde geçirdiğimiz zor günlerin bir an önce bitmesi umuduyla herkese sağlıklı ve mutlu günler diliyoruz.


Sevgi ve saygılarımızla.

İyi okumalar...

Op.Dr. Aziz Ahmet SÜREL
Jinekoloji - Obstetrik ve Neonatoloji
Tıp Dergisi İmtiyaz Sahibi

Prof.Dr. Özlem Moraloğlu TEKİN
Jinekoloji - Obstetrik ve Neonatoloji
Tıp Dergisi Baş Editörü

DOI: 10.38136/jgon.690765

Bakteriyel Vajinozis Riski Ve Kontrasepsiyon
Bacterial Vaginosis Risk and ContraceptionSelçuk KAPLAN¹ Orcid ID:0000-0002-2887-6165¹ Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı**ÖZ**

Amaç: Bu çalışmanın amacı, sık görülen vajinal enfeksiyonlardan olan bakteriyel vajinozisin Türkiye’de sık kullanılan iki kontraseptif yöntem olan bakırlı rahim içi araç kullanımı (Cu-RİA) ve kombine oral kontraseptif kullanımı (KOK) ile ilişkisini ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma 2016-2019 yılları arasında tersiyer bir merkeze başvuran hastaların hastanemiz veri tabanına kayıtlı vajinal ve sitolojik örneklerinin mikrobiyolojik ve patolojik değerlendirme sonuçlarının kullanıldığı kesitsel bir çalışmadır. Çalışmaya dahil edilen 942 kadın hasta; KOK kullanan hastalar, Cu-RİA kullanan hastalar ve medikal kontraseptif yöntem kullanmayan hastalar olarak sınıflandırıldı. Mikrobiyoloji kültürlerinde gardnerella vaginalis üreyen ve vajinal sitolojik incelemede bakteriyel vajinozis tanısı konulan hastalar belirlenmiştir. Verilerin analizinde Pearson ki-kare testi ve multinominal lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Kontraseptif yöntem olarak Cu-RİA kullanan kadın sayısı 518 (%55), kontraseptif yöntem olarak KOK kullanan kadın sayısı 238 (%25,3) ve herhangi bir medikal kontraseptif yöntem kullanmayan kadın sayısı 186 (%19,7)’ydi. Kontraseptif kullanımı ve türü ile vajinal sitoloji arasındaki ilişki değerlendirildiğinde Cu-RİA kullanan grupta BV rastlanma sıklığı istatistiksel olarak yüksek bulundu ($p < 0,001$). Sitolojik tanı sonucunu tahmin etmek için kurulan multinominal lojistik regresyon analizinde modele dahil edilen bağımsız değişkenlerden yaş ve Cu-RİA kullanımının modele anlamlı katkı yaptığı görülmüştür ($p = 0,004$ ve $p < 0,001$). Yaş artıkça BV gelişme riski 1,035 kat ve Cu-RİA kullanımı ile BV gelişme riski 2,3 kat artmaktadır.

Sonuç: Cu-RİA kullanımının BV gelişme riskini arttırmakta olup; KOK kullanımı ile BV gelişme riski arasında ise istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi.

Anahtar Kelimeler: Bakırlı RİA, Oral Kontraseptif, Bakteriyel Vajinozis

GİRİŞ

Günümüzde kadınlar arasında en sık görülen vajinal enfeksiyon nedeni bakteriyel vajinozistir (BV) (1). Daha önce kullanılan kontraseptif yöntemlerin BV prevalansını etkilediğini belirten birçok çalışma yapılmıştır (2-4). Özellikle sık tekrarlayan BV görülen kadınlarda kontraseptif yöntem seçimi oldukça önemlidir. Daha önce yapılan çalışmalarda belirtildiği üzere bakırlı rahim içi araç (Cu-RİA) kullanan kadınlarda BV görülme sıklığının arttığı bilinmektedir (2,4). Hormonal kontraseptif yöntemlerden olan kombine oral

ABSTRACT

Aim: The aim of this study is bacterial vaginosis, which is one of the common vaginal infections; to reveal the relationship between copper contraceptive use (Cu-IUD) and combined oral contraceptive (COC) use, which are two commonly used contraceptive methods in Turkey.

Materials and Method: This study is a cross-sectional study using the microbiological and pathological evaluation results of vaginal cytological samples of patients who applied to in a tertiary center between 2016-2019. Nine hundred forty two female patients included in the study; patients using COC were classified as patients using Cu-IUD and patients not using medical contraceptives. Patients with gardnerella vaginalis reproducing in microbiology cultures and with a diagnosis of bacterial vaginosis (BV) in their vaginal cytology were identified. Pearson chi-square test and multinominal logistic regression analysis were used in the analysis of the data. $p < 0.05$ value was accepted as significant.

Results: In the multinominal logistic regression analysis established to estimate the cytological diagnosis result, age and Cu-IUD use, which are among the independent variables included in the model, significantly contributed to the model ($p < 0.004$ and $p < 0.001$). The risk of BV development increases 2.3 times with the use of Cu-IUD.

Conclusion: Although there is strong statistical evidence that the use of Cu-IUD increases the risk of developing BV, there was no statistically significant relationship between the use of COC and the risk of developing BV.

Keywords: Copper IUDs, Oral Contraceptives, Bacterial Vaginosis

kontraseptif (KOK) kullanımının vajinal floraya olumsuz etkileri Cu-RİA kullanan kadınlara oranla daha az olarak bildirilmiştir. (5). KOK kullanan kadınlarda kandidiyazis ve diğer bakteriyel vajinitlerin rastlanma sıklığının arttığını bildiren çalışmalar mevcutsa da (6); güncel bir çalışmada Levonorgesterol içeren Rahim İçi Araç (LNG-RİA) kullanan kadınlar ile KOK kullanan kadınların vajinal flora kültürleri incelendiğinde, LNG-RİA kullanan kadınlarda kandidiyazis eğilimi daha fazla olarak bulunmuştur (7). Vajinal floranın dengesinin bozulması sık tekrarlayan vajinitlere yol açabilir. Bu tür vajinal flora dengesizlikleri, kontraseptif yöntem seçimi için kısıtlayıcı rol oynayabilir.

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:

Selçuk Kaplan

Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Atatürk Blv. No: 411, 02200 Merkez/Adıyaman

E-mail: kaplan_2384@hotmail.com

Başvuru tarihi : 18-01-2020

Kabul tarihi : 10-6-2020

Diğer yandan; kadınların kullanacağı kontraseptif yöntemi özgürce seçebilmeleri, kullandıkları yöntemin etkinliğini artırabilir. Kontraseptif kullanım yöntemlerinin vajinal flora üzerindeki etkilerinin bilinmesi, bu yöntemleri kullanan kadınlarda gelişen vajinal enfeksiyonların etkin tedavisi için de yol gösterici olabilir. Bu çalışmanın amacı, sık görülen vajinal enfeksiyonlardan olan BV' un Türkiye' de en sık tercih edilen iki kontraseptif yöntem olan Cu-RİA kullanımı ve KOK kullanımı ile ilişkisini ortaya koymaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu 2016-2019 yılları arasında tersiyer bir merkezin jinekoloji polikliniğimize başvuran hastaların hastanemiz veri tabanına kayıtlı anamnezleri, muayene bulguları, vajinal ve sitolojik örneklerin mikrobiyolojik ve patolojik değerlendirme sonuçları kullanılarak yapılan kesitsel bir çalışmadır. Bu çalışma için etik komite onayı bölgesel hastane etik komitesinden (No: 2019/9-2) alınmıştır. Çalışma için 2016-2019 yılları arasında merkezimize başvuran 131082 hasta da içerisinde yanma, kaşıntı, disüri, disparoni ve akıntı şikayetleri ile başvuran 42319 hasta belirlendi. 18 yaş altı ve 50 yaş üstü olmak, başvuru sırasında hamile olmak, son 6 ay içerisinde kortikosteroid ve/veya diğer immunsupresif ilaç kullanım öyküsü bulunmak, son 1 ay içerisinde antibiyotik kullanım öyküsü bulunmak, otoimmün hastalık öyküsü bulunmak, diabetes mellitus hastası olmak ve malignite öyküsü bulunmak çalışma için dışlanma kriterleri olarak belirlenmiştir. Tüm hastalar içerisinde verilerine eksiksiz ulaşılan ve kriterleri karşılayan 18 ile 50 yaş aralığında 942 kadın hasta çalışmaya dahil edildi. Dâhil edilen hastalarda bu süreçte yeni gelişen klinik ve mikrobiyolojik olarak tanımlanmış normal vajinal flora, çeşitli bakteriyel vajinitler ve bakteriyel va-

jinozis mevcuttu. Chlamydia Trachomatis, Trichomonas Vaginalis, Neisseria Gonorrhoeae, Candida ve bakteriyel vajinozis harici kanıtlanmış diğer bakteriyel etkenlere bağlı vajinit tanısı olan hastalar da çalışma dışında bırakıldı.

İncelenen klinik ve laboratuvar testleri

Çalışma verileri hastane veri tabanından alınmış olup, hastaların kullandıkları kontraseptif yöntemlere ait beyanları anamnezlerinde mevcuttur. KOK kullanan hastalar, Cu- RİA kullanan hastalar ve medikal kontraseptif yöntem kullanmayan hastalar bu verilere göre sınıflandırıldı. Hastaların yaşı, obstetrik verileri (gravida, parite ve abortus sayıları), eğitim düzeyleri, sigara kullanımı, vücut kitle indeksleri (VKI), jinekolojik muayeneye ait bulgular değerlendirildi. Yaşlarına göre hastalar 35 yaş altı ve 35 yaş ve üstü olarak iki grup halinde incelendi. Eğitim düzeylerine göre hastalar; orta okul ve altı, orta okul ve üstü, lisans ve yüksek lisans olarak ayrıldı. VKI'ye göre hastalar 25 ve altı, 25-29,99 arası ve 30 ve üstü olarak ayrıldı. Sigara kullanımı Var/ Yok olarak belirtildi. Mikrobiyolojik ve patolojik test için alınan vajinal içeriklere ait sonuçlar incelenmiş olup, mikrobiyolojik kültürlerinde gardnerella vaginalis üreyen ve vajinal sitolojilerinde Amsel kriterlerine (8) göre patolojik olarak BV tanısı konulan hastalar not edildi.

Verilerin Analizi

Verilerin analizinde Pearson ki-kare testi ve multinominal lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. Regresyon analizinde bağımlı değişken için referans kategori normal vajinal flora olarak alınmıştır. Kontraseptif yöntemler için ise; medikal kontraseptif yöntem kullanmayanlar referans kategori olarak belirlenmiştir. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya katılan kadınların kontraseptif yöntem kullanım özellikleri, obstetrik verileri (gravida, parite ve abortus sayıları), eğitim seviyeleri (orta okul ve altı, orta okul ve üstü, lisans, yüksek lisans), yaş dağılımları (<35 yaş, ≥35 yaş), vajinal sitolojik sonuçları, gram boyama sonuçları, sigara kullanımı (Var, Yok), VKI dağılımları (<25, 25-29,99, ≥30) Tablo 1'de belirtilmiştir.

Tablo 1. Çalışmaya katılan 942 kadının, kontraseptif yöntem kullanım özellikleri, obstetrik verileri (gravida, parite ve abortus sayıları), eğitim seviyeleri (orta okul ve altı, orta okul ve üstü, lisans, yüksek lisans), yaş dağılımları (<35 yaş, ≥35 yaş), vajinal sitolojik sonuçları, gram boyama sonuçları, sigara kullanımı (Var, Yok), VKI dağılımları (<25, 25-29,99, ≥30)

Özellikler	n ¹	Yüzde	
Grupların Dağılımı	Cu- RİA ²	518	%55
	KOK ³	238	%25,3
	Medikal kontraseptif yöntem kullanmayanlar	186	%19,7
Yaş Gruplarının Dağılımı	35 yaş ve altı	305	%32,4
	35 yaş üstü	637	%67,6
Obstetrik Veriler (Ort±SS) ⁴ (Min-Max) ⁵	Gravida	2,99±1,42 (0-9)	
	Parite	2,11±1,01 (0-9)	
	Abortus	0,89±0,56 (0-2)	
Eğitim Seviyesi	Orta Okul ve Altı	271	%28,8
	Orta Okul ve Üstü	383	%40,7
	Lisans	174	%18,4
	Yüksek Lisans	114	%12,1
Vajinal Sitolojik Tanı Sonuçları	Normal	483	%51,3
	Akut İnflamasyon	14	%1,5
	Bakteriyel Vajinozis	445	%47,2
Gram Boyama Sonuçları	Normal	505	%53,6
	Gardnerella Vaginalis	437	%46,4
Sigara Kullanımı	Var	327	%34,7
	Yok	615	%65,3
VKI Dağılımları	<25	299	%31,7
	25-29,99	497	%52,8
	≥30	146	%15,5

*n:Hasta Sayısı
Cu-RİA: Bakırli Rahim İçi Araç Kullanıcılar
KOKS: Kombine Oral Kontraseptif İlaç Kullanıcılar
Ort: Ortalama; SS: Standart Sapma
Min: Minimum değer; Max: Maksimum değer

Çalışmamıza dahil edilen tüm kadınlar evlidir ve tamamında seksüel aktivite mevcuttur. Kontraseptif yöntem olarak Cu-RİA kullanan kadın sayısı 518 (%55), kontraseptif yöntem olarak KOK kullanan kadın sayısı 238 (%25,3) ve herhangi bir medikal kontraseptif yöntem kullanmayan kadın sayısı 186 (%19,7)'ydi (Tablo 1).

Cu- RİA kullanan hasta grubu, KOK kullanan hasta grubu ve medikal kontraseptif yöntem kullanmayan hasta grubuna ait vajinal sitolojik tanı, gram boyama sonuçları ve servikal sitolojik tanıları istatistiksel olarak karşılaştırıldı (Tablo 2-4).

Kontraseptif yöntem olarak Cu-RİA kullanan 518 sayıda kadın hastanın 219 (%42,3)' unda normal vajinal flora mevcut iken, 298 (%57,5)' inde BV tanısı ve 1(%0,2)' sinde akut inflamasyon tanısı mevcuttu. Kontraseptif yöntem olarak KOK kullanan 238 sayıda kadın hastanın 145 (% 60,9)'inde normal vajinal flora mevcut iken, 80 (% 33,6)' inde BV tanısı ve 13 (%5,5)'inde akut inflamasyon tanısı mevcuttu. Medikal kontraseptif yöntem kullanmayan 186 sayıda kadın hastanın 119 (%64)' unda normal vajinal flora mevcut iken, 67 (%36)' sinde BV tanısı mevcuttu (Tablo 2).

Kontraseptif kullanımı ve türü ile vajinal sitoloji arasındaki ilişki değerlendirildiğinde Cu-RİA kullanan grupta BV rastlanma sıklığı istatistiksel olarak yüksek bulundu ($p<0,001$) (Tablo 2).

Tablo 2. Sitolojik tanı ve Cu-RİA Kullananlar (RİA), Kombine oral kontraseptif kullananlar (KOK) ve medikal kontraseptif yöntem kullanmayan (MYK) arasındaki ilişki.

			GRUP			p
			Cu-RİA	KOK	MYK ¹	
SİTOLOJİK TANI	Akut inflamasyon	n	1	13	0	
		%	0,2	5,5	0,0	
	Normal	n*	219	145	119	<0,001
		%	42,3	60,9	64,0	
	Bakteriyel vajinozis	n	298	80	67	
		%	57,5	33,6	36,0	

¹ MYK: Medikal kontraseptif yöntem kullanmayan hasta

Kontraseptif kullanımı ve türü ile gram boyama arasındaki ilişki değerlendirildiğinde gardnerella vaginalis üreme sıklığı RİA kullanan grupta istatistiksel olarak yüksek bulundu ($p<0,001$) (Tablo 3).

Tablo 3. Sitolojik tanı ve gram boyama arasındaki ilişki

Cu-RİA		GRUP			p	
KOK		MYK				
GRAM BOYAMA	Normal	n	225	152	128	
		%	43,4	63,9	68,8	
	Gardnerella vaginalis	n	293	86	58	<0,001
		%	56,6	36,1	31,2	

Sitolojik tanı sonucunu tahmin etmek için kurulan multinominal lojistik regresyon analizinde modele dahil edilen bağımsız değişkenlerden yaş ve Cu-RİA kullanımının modele anlamlı katkı yaptığı görülmüştür ($p<0,004$ ve $p<0,001$). Yaş arttıkça BV gelişme riski 1,035 kat ve Cu-RİA kullanımı ile BV gelişme riski 2,3 kat artmaktadır (Tablo 4).

Tablo 4. Sitoloji sonuçların yaş, Cu-RİA kullanımı (RİA) ve KOK kullanımı (KOK) değişkenlerine göre multinominal lojistik regresyon sonuçları

Değişkenler	β^1	p	O.R ² . (C.I ³ %95)
Yaş	0,035	0,004	1,035 (1,011-1,060)
RİA	0,871	<0,001	2,389 (1,679-3,401)
KOK	0,164	0,448	1,178 (0,772-1,798)

1 β : katsayı
2 O.R.: Odds Ratio
3 C.I.: Confidence Interval

TARTIŞMA

Çalışmada elde edilen sonuçlar Cu-RİA kullanan kadınlarda vajinal sitolojide BV varlığı ve riskinin ve gram boyamada gardnerella vaginalis pozitifliğinin arttığını göstermekte olup Cu-RİA kullanan kadınlarda BV riskinde artış olduğu hipotezini desteklemektedir.

Çeşitli kontraseptif yöntemler kullanan 995 kadın hastanın BV sıklığının araştırıldığı bir çalışmada; BV görülme sıklığı Cu- RİA ve prezervatif kullanan hasta gruplarında artmışken, KOK kullanımı ile ilişkisi yoktu (4). Yine benzer şekilde kontraseptif yöntem olarak Cu-RİA kullanan ve KOK kullanan 120 kadının katıldığı çalışmada Cu-RİA kullanan grupta BV görülme sıklığında artış olduğu belirtilmiştir (9). Bu çalışmalardan farklı olarak; Cu-RİA ve LNG-RİA kullanan iki hasta grubunun dahil edildiği bir çalışmada; Cu-RİA kullanan kadınlarda, LNG-RİA kullanan kadınlara kıyasla anormal vajinal akıntı şikâyeti ve BV gelişme sıklığının arttığı izlenmiştir (10). Benzer sonuçların elde edildiği birçok çalışma mevcuttur (6, 11, 13).

Bizim çalışmamızda da BV sıklığının Cu-RİA kullanımı ile artmış olması bu verileri desteklemektedir.

Gardnerella vaginalis'in kültürde pozitifliği ve BV tanısının Cu-RİA kullanıcılarındaki prevalansını araştıran güncel bir çalışmada kültür pozitifliğinin sıklığının Cu-RİA kullanımı ve süresi ile arttığı; fakat BV prevalansının Cu-RİA kullanım süresi ile azaldığı gösterilmiştir (14). Buna benzer olarak güncel bir çalışmada; Cu-RİA kullanan hastalarda pelvik inflamatuvar hastalık (PID) tanısının Cu-RİA kullanmayan hastalara oranla azaldığı ve Cu-RİA kullanan hastalarda PID' nin klinik seyrinin daha hafif olduğu gösterilmiştir. Fakat normal vajinal florada yer alan gardnerella vaginalis gibi bakterilerin varlığının negatif vajinal sitolojik sonuç olarak kabul edilmesi bu sonucu etkilemiş olabilir (15).

Daha önce Türkiye'de yapılan bir çalışmada Cu-RİA kullanımının bakteriyel kolonizasyonu arttığı gösterilmekle birlikte PID ile Cu-RİA kullanımı arasında kesin bir ilişki olmadığı belirtilmiştir (16). Türkiye'de geniş bir hasta grubunda yapılan güncel bir çalışmada da benzer olarak; bakteriyel kolonizasyonun Cu-RİA kullanımı ile arttığı, ancak PID sıklığının Cu-RİA kullanımı ile artmadığı gösterilmiştir (17). Bizim çalışmamızda da Cu-RİA kullanan hastaların kültürlerinde gardnerella vaginalis üreme sıklığındaki artış, bakteriyel kolonizasyon üzerinde Cu-RİA kullanımının etkilerini göstermektedir. Ancak çalışmalar da göstermektedir ki; Cu-RİA kullanımı ve BV riski arasındaki ilişki araştırılırken sadece kültür pozitifliği değil, patolojik ve klinik bulgular da göz önünde bulundurulmalıdır.

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada KOK kullananlarda BV rekürrensinde önemli bir azalma olduğu belirtilmiştir (18). Yine güncel bir çalışmada; hormonal kontraseptif yöntemler kullanan kadınlarda BV görülme sıklığının azaldığı, rekürren BV görülen kadınların Cu-RİA dışında bir yöntemi seçmesi gerektiği vurgulanmıştır. Bu çalışmalara benzer şekilde bazı çalışmalar da KOK' lerin yaygın ve tekrarlayan BV' ye karşı koruyucu olduğunu göstermiştir (19,20). Bu çalışmamızda kontraseptif yöntem olarak KOK kullanan hasta grubunda BV sıklığı ve riski ile negatif ya da pozitif yönde bir ilişki yoktu.

KOK kullanan kadınlarda sağlıklı vajinal mikrobiyal floranın ürettiği gösterilmiştir (21,22). Lactobacillus miktarının KOK kullanımı sonrası, 1, 3 ve 6. Aylarda arttığı başka bir çalışmayla gösterilmiştir (23). Üreyen mikroorganizmalar arasında Lactobacillus türleri vajinal epitel hücrelerindeki glikojenden laktik asit üreterek BV' ye karşı koruyucu görev üstlenmektedirler. KOK içeriğinde bulunan östrojenin vajinal epitel hücrelerinde glikojen miktarını artırarak lactobacillus miktarının artışında rol oynadığı düşünülmektedir (24,25). Progesteron içeren oral kontraseptif (OK) kullanan ve LNG-RİA kullanan hastaların vaginal florasının incelendiği bir çalışmada; progesteronun yol açtığı atrofiye bağlı olarak vajinal epitel hücrelerde glikojen içeriğinin azaldığı ve vajinal mikrofloranın olumsuz etkilendiği belirtilmiş olup söz konusu hipotezi desteklemektedir (7). Bizim çalışmamıza dahil olan hasta grubu sadece KOK kullanan hastalardan oluşmaktaydı. Elde ettiğimiz sonuçlar yukarıda bahsedilen değişikliklerle ilişkilendirilebilir.

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları mevcuttur. Birincisi, çalışmamız tek merkezlidir ve merkezimize başvuran hastalar arasında kullanılan yaygın kontraseptif yöntemler araştırılmıştır. Kondom kullanımı, LNG RİA kullanımı ve diğer yöntemler hastalar arasında sık tercih edilen tedavi yöntemleri olmadığından çalışma için yeterli veri elde edilememiştir. İkinci olarak ise, çalışma kesitsel bir çalışmadır. Hastane veri tabanına kayıtlı verilerde olabilecek eksiklikler sonuçları etkileyebilir. Bu nedenle sonuçların genelleme yapmadan önce dikkatli bir şekilde düşünülmesi gerekmektedir.

SONUÇ

BV oldukça sık rastlanan bir genital enfeksiyondur. Kullanılan kontrasepsiyon yöntemlerinin vajinal mikroflora üzerinde olumlu ve olumsuz birçok etkisi vardır. Kullanılacak kontraseptif yöntemin seçiminde bu etkiler göz önünde bulundurulmalıdır. Bu çalışmaya göre; BV riski Cu-RİA kullanımıyla artmakla birlikte, BV riskinin KOK kullanımı ile değiştiğine dair bir kanıt yoktur.


REFERANSLAR

- 1.Bitew A, Abebaw Y, Bekele D, Mihret A. Prevalence of Bacterial Vaginosis and Associated Risk Factors among Women Complaining of Genital Tract Infection International Journal of Microbiology Volume 2017, Article ID 4919404.
- 2.Ocak S, Cetin M, Hakverdi S, Dolapcioglu K, Gungoren A, Hakverdi AU. Effects of intrauterine device and oral contraceptive on vaginal flora and epithelium. Saudi Med J. 2007; 28(5): 727-731.
- 3.Gupta K, Hillier S, Hooton T, Roberts PL, Stamm WE. Effects of contraceptive method on the vaginal microbial flora: a prospective evaluation. J Infect Dis. 2000; 181: 595-601.
- 4.Kovachev S. Contraception And Risk Of Bacterial Vaginosis World Journal of Pharmaceutical Research Vol 6, Issue 14, 2017.
- 5.Achilles S, Austin MN, Meyn LA, Mhlanga F, Chirenje ZM, Hillier SL. Impact of contraceptive initiation on vaginal microbiota June 2018;218(6), 622. e1-622.e10
- 6.Baeten JM, Nyange PM, Richardson BA, Lavreys L, Chohan B, Martin HL Jr, et al. Hormonal contraception and risk of sexually transmitted disease acquisition: results from a prospective study. Am J Obstet Gynecol., 2001; 185: 380-385.
- 7.G. Donders, G. Bellen, D. Janssens, Van Bulck B, Hinoul P, Verguts J. Influence of contraceptive choice on vaginal bacterial and fungal microflora. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2017 Jan;36(1):43-48.

- 8.Nonspecific vaginitis diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations, Am. L. Med. 74 (1983) 14 – 22.
- 9.Garg K, Khare A, Bansal R, Sharma S, Chaudhary N. Effects of Different Contraceptive Methods on Cervico-Vaginal Cytology. J Clin Diagn Res. 2017 Jul; 11(7): EC09–EC11.
- 10.Neale R, Knight I, Keane F. Do users of the intrauterine system (Mirena) have different genital symptoms and vaginal flora than users of the intrauterine contraceptive device? Int J STD AIDS. 2009;20:423–424.
- 11.Riggs M, Klebanoff M, Nansel T, Zhang J, Schwabke J, Andrews W. Longitudinal Association between hormonal contraceptives and bacterial vaginosis in women of reproductive age. Sexually transmitted diseases. 2007;34:954-59.
- 12.Madden T, Grentzer JM, Secura GM, Allsworth JE, Peipert JF. Risk of bacterial vaginosis in users of the intrauterine device: A longitudinal study. Sex Transm Dis. 2012;39:217-22.
- 13)Donders GG, Berger J, Heuninckx H, Bellen G, Cornelis A. Vaginal flora changes on Pap smears after insertion of levonorgestrel-releasing intrauterine device. Contraception. 2011;83:352-56.
- 14)Abd El AttSaleh S, SafAlnasr IA, Nasef AA. Prevalence of aerobic bacterial vaginosis among chronic copper T380 intrauterine device users. Menoufa Medical Journal. 2019 Oct 1;32(4):139 .
- 15)Levin G, Dor UP, Glad R, Ben Shushan A, Shushan A, Rottenstreich A. Pelvic inflammatory disease among users and non-users of an intrauterine device. Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2020 Feb 29:1-6.).
- 16)Pektaş MK, Güngör T, Şahin Y. The Effects of TCu-380 on Cervicovaginal Flora. Gynecol Obstet Reprod Med;13:3 164-167.
- 17)Sel G, Harma MI. Bacterial colonization of Intrauterine Device samples from patients without a history of Pelvic Inflammatory Disease. Ann Med Res 2020;27(4):1036-9.
- 18)Bradshaw CS, Vodstrcil LA, Hocking JS, Law M, Pirota M, Garland SM et al. Recurrence of Bacterial Vaginosis Is Significantly Associated With Posttreatment Sexual Activities and Hormonal Contraceptive Use. Clin Infect Dis. 2013 Mar;56(6):777-86. doi: 10.1093/cid/cis1030. Epub 2012 Dec 12.
- 19)Bradshaw CS, Morton AN, Hocking J, Garland SM, Morris MB, Moss LM. High recurrence rates of bacterial vaginosis over the course of 12 months after oral metronidazole therapy and factors associated with recurrence. J Infect Dis 2006; 193:1478–89.
- 20)Vodstrcil LA, Hocking JS, Law M, Walker S, Tabrizi SN, Fairley CK et al. Hormonal contraception is associated with a reduced risk of bacterial vaginosis: a systematic review and meta-analysis. PloS One. 2013;8(9):e73055.
- 21)Brooks PJ, Edwards DJ, Bliethe DL, Fettweis JM, Serrano MG, Sheth NU et al. Effects of Combined Oral Contraceptives, Depot Medroxyprogesterone Acetate, and the Levonorgestrel releasing Intrauterine System on the Vaginal Microbiome. Contraception. 2017 Apr;95(4):405-413.
- 22)Rifkin SB, Smith MR, Brotman RM, Gindi RM, Erbeling EJ. Hormonal contraception and risk of bacterial vaginosis diagnosis in an observational study of women attending STD clinics in Baltimore, MD. Contracept.2009;80(1):63–7.
- 23)De Seta F, Restaino S, De Santo D, Stabile G, Banco R, Busetti M. Effects of hormonal contraception on vaginal flora. Contraception. 2012;86(5):526–9.
- 24)O'Hanlon DE, Lanier BR, Moench TR, Cone RA. Cervicovaginal fluid and semen block the microbicidal activity of hydrogen peroxide produced by vaginal lactobacilli. BMC Infect Dis. 2010 May 19;10:120.

25)O'Hanlon DE, Moench TR, Cone RA. In vaginal fluid, bacteria associated with bacterial vaginosis can be suppressed with lactic acid but not hydrogen peroxide. BMC Infect Dis 2011; 11:200.

DOI: 10.38136/jgon.698361

Polikistik Over Sendromlu Kadınlarda Cinsel Disfonksiyon
Sexual Dysfunction In Women With Polycystic Ovary SyndromeTuğba GÜRBÜZ¹ Orcid ID:0000-0003-3555-3767¹ Medistate Hospital Gynecology and Obstetric Clinic, İstanbul, Turkey**ÖZ**

Amaç: Üreme çağındaki kadınlarda obezite, bozulmuş glikoz toleransı, düzensiz adet döngüsü, infertilite, hirsutizme neden olan ve kadınların % 5 - 10'unu olumsuz etkileyen ciddi endokrinolojik rahatsızlıklardan biri Polikistik over sendromudur (PKOS). Çalışmamızın amacı, PKOS'lu kadınlarda Cinsel İşlev Bozukluğu (CİB) sıklığını araştırmak ve buna neden olabilecek sebeplerin belirlenmesidir.

Gereçler ve Yöntem: Çalışmamız, prospektif kesitsel vaka-kontrol çalışmasıdır. Çalışmaya katılmayı kabul eden gönüllülerden tıbbi ve cinsel öykü alınarak 19 sorudan oluşan Kadın Cinsel İşlev Ölçeği (Female Sexual Function Index-FSFI) formu dolduruldu. PKOS'lu kadınların ve kontrol grubunun total FSFI skorları ve alt grup skorları karşılaştırıldı.

Bulgular: Olgu ve kontrol grubundaki ortalama yaş sırasıyla 34.35 ± 4.16 ve 34.80 ± 4,36 olarak elde edilmiştir. Ayrıca, iki grupta da evliliğin ortalama süresi olgu ve kontrol grubu sırasıyla 5.00 ± 2.18 ve 5.76 ± 2.20 olarak elde edilmiştir. Gruplar arası Vücut kitle indeksi (VKİ) , sırasıyla 24.88 ± 2.23 ve 24.77 ± 2,01'dir. Gruplar arası FSFI alt grup skorları incelendiğinde PKOS'lu kadınlarda sadece lubrikasyon skoru istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksekti (3.08 ile 3.60, p-value=0.029). PKOS'lu hastaları VKİ'lerine (Normal, Fazla Ağırlıklı ve Obez) göre gruplara ayırdığımızda, istek ve uyarılma alt grup skorlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla P=0.045 ve P=0.050).

Sonuç: PKOS'un, kadınların cinsel fonksiyonları üzerine hiçbir etkisi saptanmamıştır. PKOS'lu kadınların lubrikasyonlarının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Obezitenin de yine cinsel fonksiyon bozukluğu üzerine bir etkisi saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Vücut Kitle İndeksi, FSFI, Polikistik Over Sendromu, Cinsel Fonksiyon Bozukluğu, Cinsel Yaşam Kalitesi

ABSTRACT

Aim: One of the serious endocrinological disturbances which affects 5 to 10% of women in the age of reproduction leading to obesity, disturbed glucose tolerance, irregular menstrual cycle, infertility and hirsutism is "polycystic ovary syndrome (PCOS)". This study aimed to investigate sexual dysfunction in women with PCOS.

Material and Methods: A prospective cross-sectional case-control study was done. The subdomain sexual function scores and the mean Female Sexual Function Index (FSFI) total scores between controls and the women with PCOS. And the subdomain sexual function scores and the mean FSFI total scores between women with PCOS stratified by BMI.

Results: The mean age in two case and control group was 34.35 ± 4.16 and 34.80 ± 4.36 years. Also, the mean duration of marriage in two case and control group was 5.00 ± 2.18 and 5.76 ± 2.20. The mean BMI in two case and control group was 24.88 ± 2.23 and 24.77 ± 2.01. The difference between the groups with all FSFI subdomains, the only difference between the two groups in lubrication was significant (3.08 vs. 3.60, p-value=0.029). Results showed that a significant difference was found among the BMI groups (Normal, Overweight and Obese) in arousal and desire (P=0.045 and P=0.050, respectively).

Conclusion: PCOS has no effect on sexual dysfunction of women. Even the sexual function of women with PCOS has been reported to be higher in lubrication. BMI also has no effect on the relationship between PCOS and sexual dysfunction.

Key Words: Body Mass Index, FSFI, Polycystic Ovary Syndrome, Sexual Dysfunction, Sexual Quality of Life

INTRODUCTION

One of the serious endocrinological disturbances which negatively affects 5 to 10% of women in the age of reproduction leading to obesity, disturbed glucose tolerance, irregular menstrual cycle, infertility, arterial hypertension, and hirsutism is "polycystic ovary syndrome (PCOS)". The symptoms which are usually related to PCOS are subfertility, acne, anovulation, obesity, hirsutism, oligomenorrhea and amenorrhea which reduce the quality of life among the women while causing some mental disorders such as depres-

sion, social and marital maladjustment, and low sexual function (1). The importance of the sexual life of the patients who had PCOS has been often neglected in the clinics (1). Sexuality has a high effect on the well-being of women (2). All aspects of satisfying sexuality will result from the sexual quality of life meaning that sexual quality not only means the absence of a disorder or illness but also means the ability to start and keep the sexual and romantic relationship (3).

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:

Tuğba Gürbüz

Rüzgarlıbahçe Mah. Cumhuriyet Cad. No:34 Medistate Hastanesi Jinekoloji ve Obstetri Kliniği,

E-mail: drtgurbuz@hotmail.com

Başvuru tarihi : 03.03.2020

Kabul tarihi : 25.04.2020

As mentioned above, PCOS as one of the important disorders which affect and impair sexual quality of life is now defined as a combined ovarian dysfunction (polycystic ovaries or oligo-anovulation) and hyperandrogenism (hyperandrogenemia or hirsutism) (4,5).

Sexual dysfunction is prevalent among the women with PCOS. Higher patient satisfaction and lower health-care cost will result from immediate diagnosis and management (6). Sexual dysfunction is here defined as a problem during any sexual response cycle phase which prevents the person from being satisfied with sexual activity due to physical, social, and psychological factors (7).

This study aimed to investigate sexual dysfunction in women with PCOS. To that end, the subdomain sexual function scores and the mean Female Sexual Function Index (FSFI) total scores were compared between controls and the women with PCOS and then the subdomain sexual function scores and the mean FSFI total scores were compared between women who had PCOS stratified by BMI.

MATERIAL AND METHODS

This prospective cross-sectional case-control study was approved by the Ethics Committee of Beykoz University (2020/8.1). A total of 99 women participated in this study from January 2020 to March 2020. The control group included 49 women and the case group consisted of 50 women with PCOS. All participants presented the informed consent before enrolling in the study.

FSFI scale as a standardized and validated self-report was applied for measurement of the sexual dysfunction. There was a comparison of the total FSFI scores and each sub-domain score of women who had PCOS and the controls.

Six domains including desire (the interest to have sexual experience), arousal (having a desire for sexual relation followed by stimulations), lubrication, orgasm (reaching orgasm after arousal and stimulation), satisfaction and pain measured based on patients' self-report were included in the FSFI score. Arousal (4 questions), desire (2 questions), orgasm (3 questions), satisfaction (3 questions), lubrication (4 questions), and pain (3 questions) are the six domains of the scale items. The sum of all scores obtained in all six domains was the total FSFI score. Better sexuality will result from a higher score.

STATISTICAL ANALYSIS

Before performing the statistical analyses, the normality was checked using the Kolmogorov-Smirnov test and the nonparametric tests were used considering the non-normality of the groups. For each continuous variable including BMI and age, standard deviations (SD) and mean were measured. To compare the groups, all five sexual function subscales and total sexual functioning mean scores were measured.

To study the relationship between two case and control groups in terms of the variables of cigarette use, infertility time, menstruation, dyspareunia, and hirsutism, the chi-square test was used. To study the difference between the two case and control groups in all FSFI subdomains, the Mann-Whitney test is used. Then, to study the effect of BMI, we include this variable discontinuously and define BMI variable as normal (18.5–24.9), overweight (25–30), and obese (>30). All statistical analyses were performed with SPSS v20.

RESULTS

The mean age in two case and control group was 34.35 ± 4.16 and 34.80 ± 4.36 years, respectively. The mean BMI of the case group is 24.88 ± 2.23 and the mean BMI of the control groups is 24.77 ± 2.01 . Also, the case group had the mean marriage duration of 5.00 ± 2.18 and the control group had the mean marriage duration of 5.76 ± 2.20 .

Table 1: Comparing subdomain sexual function scores and mean FSFI total scores between

PCOS and control group.

Category	PCOS	Control	P-value
	(mean \pm SD)	(mean \pm SD)	
desire	3.71 \pm 1.22	3.43 \pm 1.33	0.298
arousal	3.91 \pm 1.29	3.61 \pm 1.35	0.337
lubrication	3.60 \pm 1.29	3.08 \pm 1.24	0.029
orgasm	2.89 \pm 1.44	2.96 \pm 1.27	0.778
satisfaction	2.88 \pm 1.40	2.92 \pm 1.23	0.913
pain	1.24 \pm 1.09	0.93 \pm 0.96	0.127
Total score	18.25 \pm 3.95	16.95 \pm 4.09	0.169

There is no significant difference in FSFI total scores between the women with PCOS and the women without PCOS (p-value=0.169) but in lubrication. To study the difference between the groups with all FSFI subdomains which are given in Table 1, the only difference between the two groups in lubrication was significant (3.08 vs. 3.60, p-value=0.029). It is found that the women with PCOS have higher lubrication score than the healthy women have. In other words, there is no significant difference between two groups except in lubrication.

To study the difference among the women with PCOS, all FSFI scores stratified by BMI are given in Table 2. There is no significant difference in FSFI total scores stratified by BMI among the women with PCOS (p-value=0.179) but in arousal and desire.

Results show that a significant difference was found among the BMI groups (Normal, Overweight and Obese) in arousal and desire (P=0.045 and P=0.050, respectively).

It was found that the higher BMI, the higher arousal and desire subdomains among the women who had PCOS that is high BMI has increased these two sexual function scores.

Table 2: Comparing subdomain sexual function scores and mean FSFI total scores between women with PCOS stratified by BMI

Category	Normal BMI	Overweight	Obese	P-value
	(mean \pm SD)	(mean \pm SD)	(mean \pm SD)	
desire	3.32 \pm 1.23	4.24 \pm 1.08	4.20 \pm 0.00	0.045
arousal	3.53 \pm 1.37	4.42 \pm 1.05	4.35 \pm 0.21	0.050
lubrication	3.61 \pm 1.27	3.60 \pm 1.42	3.45 \pm 0.21	0.976
orgasm	2.97 \pm 1.31	2.64 \pm 1.62	4.20 \pm 0.84	0.306
satisfaction	2.81 \pm 1.32	2.80 \pm 1.52	4.60 \pm 0.28	0.186
pain	1.37 \pm 0.97	1.09 \pm 1.31	1.00 \pm 0.28	0.314
Total score	17.63 \pm 4.06	18.80 \pm 3.81	21.80 \pm 1.27	0.179

Then, to study the relationship between two groups in terms of the discontinuous variables such as cigarette use, infertility time, menstruation, dyspareunia and hirsutism, the chi-square test was used. A significant difference was found between the two groups only in menstruation (p-value= 0.034).

DISCUSSION

Recently, there was increasing interest in the investigation of the effect of PCOS on the sexual quality of life. Due to the importance of the sexual quality of life, the focus of this study was on assessment of the sexual dysfunction in women who had PCOS.

In this study, sexual dysfunction of the women was assessed with the FSFI scale as standardized and validated sexual inventory (8). Based on the result, there is no significant difference in FSFI total scores between the women with PCOS and without PCOS. The important discontinuous variables used to define PCOS include cigarette use, infertility time, menstruation, dyspareunia, and hirsutism. This study showed that a significant difference was found between two groups only in menstruation (p-value= 0.034) while no significant difference was found between two groups in variables of cigarette use, infertility time, dyspareunia and hirsutism. Our results show that sexual dysfunction

among PCOS patients associated with menstruation is highly prevalent.

In our study, the results show that a significant difference was between two groups stratified by BMI in arousal and desire ($P=0.045$ and $P=0.050$, respectively). High BMI levels had increased desire and arousal among the women with PCOS. The FSFI scoring system showed that desire and arousal were two domains which were the most significantly affected domains among these participants before satisfaction, orgasm, and pain disorders, respectively.

However, this study shown that generally there was no difference in FSFI total scores between the women with PCOS and without PCOS. Based on the results, the only difference between the two groups in lubrication was significant.

Some researchers have studied the relationship between sexual dysfunction and PCOS.

Stoval et al. (9) found that the women who had PCOS showed a significantly lower orgasm than the women in the control group ($P < 0.001$). This doesn't support our finding that there is no significant difference between PCOS and the control group in orgasm score.

Koneru et al. (6) showed that there were lower desire, lubrication, and orgasm among the women with PCOS. This is not in line with the result of our study showing that the women with PCOS had higher lubrication than the controls had. In our study, there is no significant difference between PCOS and the control group in orgasm and desire scores.

Our study results also do not support the result of a study by Elsenbruch, et al (10), that the quality of life will be reduced and satisfaction will be limited by PCOS.

Eftekhar et al. (11) found that there was verified sexual dysfunction of 57.7% among the patients with PCOS in domains of desire and arousal which were affected in 99.2% and 98.5% of cases, respectively. Sexual desire and arousal were significantly affected by BMI ($p=0.02$), while on all domains but dyspareunia ($p<0.001$ based on total FSFI score) was significantly affected by hirsutism. This is not in line with the result of our study that showed that high BMI increased sexual desire and arousal of the women with PCOS.

Ercan et al. (12) found that women with PCOS did not have lower sexual function than controls with the same ages based on the FSFI scores. This is supported by finding of our study.

Drosdzol et al. (13) found that the quality of life is reduced by polycystic ovary syndrome, in terms of physical health and this is not supported by our study results.

Shafti & Shahbazi (14) study found no difference between women with PCOS and healthy women in sexual function which is supported by our study results.

Veras et al. (15) observed that the sexual function was not habitually impaired in patients with PCOS. In this research, similar results have been also observed and our research results are supported by this research.

Recent study has been done by Thannickal A et al.(16), which had evaluated the relationship between PCOS and eating, sleeping and sexual function disorders. Based on this research, there was also no relationship between FSFI and PCOS. This research has generally concluded that PCOS has had negative effect on sexual satisfaction. The first part of the conclusion is in line with our research finding but negative effect of PCOS on the sexual function is not supported by our research.

As indicated in the above studies, there have been conflicting results which show that PCOS has had moderate to no effect on the sexual function.

This research is important since it can help the researchers and physicians investigate the relationship between PCOS and sexual dysfunction. On the contrary to what is prevalent and the relationship between PCOS and sexu-

al dysfunction, this research shows that there is no significant relationship between PCOS and sexual dysfunction. Besides, the research findings show that the women with PCOS had higher score in lubrication. This study contributed to the knowledge about the relationship between sexuality and PCOS.

It is necessary to note that BMI has no effect on the sexual dysfunction of the women with PCOS. This is important because most women suffering from PCOS are socially put under pressure to lose their weight unsafely and expeditiously. Due to high anxiety relating to weight loss and food habits, they will have mood disorders. These symptoms may have varying severity due to trait anxiety, self-esteem sense and pressures related to lifestyle (17). In summary, it is not scientific to put pressure on the women with PCOS to lose their weight in order to reach desirable sexual function.

REFERENCES

- Hahn, Janssen, Tan, et al. Clinical and psychological correlates of quality-of-life in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2011; 53: 853-860.
- Arrington, Cofrancesco, & Wu. Questionnaires to measure sexual quality of life. *Quality of Life Research.* 2004; 13: 1643-1658. DOI: 10.1007/s11136-004-7625-z.
- Mölleken, Richter-Appelt, & Stodieck. Influence of personality on sexual quality of life in epilepsy. *Epileptic Disord.* 2010; 12: 125-132.
- Zawadzky, and Dunaif. Diagnosis criteria: towards a rational approach. In Her- shmann, J.M. (ed.). *Current Issues in Endocrinology and Metabolism.* Blackwell, Boston, 1992; 377-384.
- The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004; 81:19-25.
- Koneru. Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) and Sexual Dysfunctions. *Journal of Psychosexual Health,* 2019; 1-5. DOI:0.1177/2631831819861471
- Burri, & Spector. Recent and lifelong sexual dysfunction in a female UK population sample: Prevalence and risk factors. *J Sex Med.* 2011; 8(9): 2420-2430.
- Cindy. Validation of the Female Sexual Function Index (FSFI) in Women with Female Orgasmic Disorder and Women with Hypoactive Sexual Desire Disorder. *Journal of Sex & Marital Therapy.* 2003; 29(1): 39-46, DOI: 10.1080/713847100
- Stovall, Scriver, Clayton, & Pastore. Sexual function in women with polycystic ovary syndrome. *The journal of sexual medicine.* 2012; 9(1): 224-230. DOI:10.1111/j.1743-6109.2011.02539.x
- Elsenbruch, Hahn, Kowalsky, Ffner, Schedlowski, Mann, & Janssen. Quality of Life, Psychosocial Well-Being, and Sexual Satisfaction in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2003; 12(88): 5801-5807. DOI: 0.1210/jc.2003-030562
- Eftekhar, Sohrabvand, Zabandan, Shariat, Haghollahi, & Ghahghaei-Nezamabadi. Sexual dysfunction in patients with polycystic ovary syndrome and its affected domains. *Iranian Journal of reproductive medicine.* 2014; 12(8): 539-546.
- Ercan, Coksuer, Aydogan, Alanbay, Keskin, Karasahin et al. Sexual dysfunction assessment and hormonal correlations in patients with polycystic ovary syndrome. *Int J Impot Res.* 2013; 25: 127-132
- Drosdzol, Skrzypulec, Mazur, & awlińska-Chmara, Quality of life and marital sexual satisfaction in women with polycystic ovary syndrome. *Folia Histochemica.* 2007; 45: 93-97.
- Shafti, & Shahbazi. Comparing Sexual Function and Quality of Life in Polycystic Ovary Syndrome and Healthy Women. *Journal of family & reproductive health.* 2016; 10(2): 92-98.

15. Veras, Bruno, de Avila, Nardi. Sexual Dysfunction in Patients with Polycystic Ovary Syndrome: Clinical and Hormonal Correlations. *Compr Psychiatry*. 2011; 52(5): 486-9.
16. Thannickal, Brutocao, Alsawas, Morrow, Zaiem, Murad, & Chattha. Eating, Sleeping and Sexual Function Disorders in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): a systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2020.
17. Nandalike, Strauss, Agarwal, et al. Screening for sleep-disordered breathing and excessive daytime sleepiness in adolescent girls with polycystic ovarian syndrome. *J Pediatr*. 2011; 159(4): 591-596.

DOI: 10.38136/jgon.745924

Abortus İmminens Tanılı Hastalarda Subkoryonik Hematom Varlığının Gebelik Sonuçlarına Etkisi
The Effect Of Subchorionic Hematoma On Pregnancy Outcomes In Patients Diagnosed With Abortus ImminensOrhan ALTINBOĞA¹
Betül YAKIŞTIRAN¹
Seyit Ahmet EROL¹
Ali Taner ANUK¹
Emre BAŞER²
Yüksel OĞUZ¹
Ali Turhan ÇAĞLAR³ID Orcid ID:0000-0001-9992-8535
ID Orcid ID:0000-0002-3993-4017
ID Orcid ID:0000-0002-2494-4896
ID Orcid ID:0000-0001-5437-1008
ID Orcid ID:0000-0003-3828-9631
ID Orcid ID:0000-0002-9303-9355
ID Orcid ID:0000-0002-7022-3029¹ Ankara Şehir Hastanesi, Perinatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye² Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Yozgat, Türkiye³ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Etik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Perinatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye**ÖZ****Amaç:** Tersiye referans hastanemizde, sonografik olarak ilk trimesterde subkoryonik hematom (SKH) bulgusu izlenen ve SKH bulgusu olmayan abortus imminens tanılı hastaların gebelik sonuçlarının karşılaştırılması amaçlandı.**Materyal ve Metod:** Bu retrospektif kohort çalışmada Dr. Zekai Tahir Burak Hastanesi'nde 2017 ve 2018 yıllarında abortus imminens tanısı almış 450 hastanın kayıtları incelendi. Gebeliği hastanemizde sonlanmış olan (abortus, missed veya doğum şeklinde) ve tanı anında fetal kardiyak aktivitesi pozitif olan, toplam 228 kayıta ulaşıldı. 228 abortus imminens tanılı hastanın 44'ünde subkoryonik hematom mevcuttu. Çalışmaya; 6-14 hafta arası gebeliği olan, abortus imminens kliniği ile başvurmuş, tekil gebeliği olan, fetal kalp atımı pozitif olan, sonografik değerlendirmesinde SKH görünümü izlenmiş ya da izlenmemiş kanama şikayeti olan hastalar dahil edildi. 14 haftadan büyük gebeliği olan, fetal kalp atımı negatif olan, abortus insipiens tanısı alan, habitüel abortus öyküsü olan, sistemik hastalığı olan gebeler, gebelik takibini ve doğumunu farklı bir merkezde yapmış olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. SKH tanısı alan toplam 44 hastanın gebelik sürecindeki abortus oranları, preterm gebelik, erken membran rüptürü (PPROM), sezaryen ve vajinal doğum oranları SKH bulgusu olmayan abortus imminens tanılı hastaların sonuçlarıyla karşılaştırıldı. İstatistiksel analizler SSPSS (Inc; Chicago, IL, USA) versiyon 20.0 yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişken verilerin dağılımında Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk's testi, sayısal verilerde student t-test ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.**Bulgular:** SKH izlenen hastalarda gebelik sonlanma haftaları anlamlı şekilde daha erken haftalarda izlendi. Ortalama gebelik sonlanma haftaları SKH izlenmeyen hastalarda 31.9± 11.5, SKH izlenen hastalarda 23.4± 12.7 olarak görüldü. SKH izlenen hastalarda abortus, sezaryen, vajinal doğum oranları sırasıyla, % 40.9, % 22.7, % 22.7, SKH izlenmeyen hastalarda ise sırasıyla, % 21.7, % 3.3 ve % 50 idi.**Sonuç:** Çalışmamızda, SKH izlenen hastalarda, kötü gebelik sonuçlarının literatürle uyumlu şekilde artmış olduğu görüldü. Prospektif ve daha geniş katımlı çalışmalar, gebelik sonuçlarını daha net öngörmek adına önemli bilgiler sağlayacaktır.**Anahtar Kelimeler:** Abortus imminens, subkoryonik hematom, gebelik sonuçları**ABSTRACT****Aim:** It was aimed to compare the pregnancy outcomes of patients diagnosed with abortus imminens who had sonographic findings in the first trimester with or without a subchorionic hematoma (SCH) in our tertiary reference hospital.**Materials and Methods:** In this retrospective cohort study, records of 450 patients diagnosed with abortus imminens in 2017 and 2018 at Dr. Zekai Tahir Burak Hospital were examined. A total of 228 records were reached, in which pregnancy was terminated in our hospital (abortus, missed or birth) and fetal positive cardiac activity at the time of diagnosis. SCH was present in 44 of 228 patients diagnosed with abortus imminens. Patients at 6-14 weeks of gestation, admitted with abortus imminens clinic with a single pregnancy, fetal heartbeat positivity with or without SCH in the sonographic evaluation were included in the study. More than 14 weeks of pregnancy, fetal heartbeat negativity, diagnosed with abortus incipiens, a history of habitual abortion, systemic diseases, and patients who had gestational follow-up and delivery at a different center were excluded from the study. Abortion rates, preterm pregnancy, preterm premature rupture of membranes (PPROM), cesarean and vaginal delivery rates of 44 patients diagnosed with SCH were compared with the results of patients diagnosed without SCH findings. Statistical analyzes were performed using SSPSS (Inc; Chicago, IL, USA) version 20.0 software. Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilks tests were used in the distribution of variable data, student t-test and Mann-Whitney U tests were used in numerical data. p<0.05 was considered statistically significant.**Results:** Gestational weeks of the terminations were significantly earlier in patients with SCH. Mean pregnancy termination weeks were 31.9 ± 11.5 in patients without SCH, and 23.4 ± 12.7 in patients with SCH. Abortion, cesarean and vaginal delivery rates were 40.9 %, 22.7 %, 22.7 %, respectively in patients with SCH and 21.7 %, 3.3 % and 50 %, respectively, in patients without SCH.**Conclusion:** In our study, it was observed that adverse pregnancy outcomes increased in accordance with the literature in patients with SCH. Prospective and larger studies will provide important information to predict pregnancy outcomes more clearly.**Keywords:** Abortus imminens, subchorionic hematoma, pregnancy outcomes**Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:**

Orhan Altınboğa

Ankara Şehir Hastanesi, Perinatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

E-mail: orhanaltinboga@gmail.com

Başvuru tarihi : 31.05.2020

Kabul tarihi : 08.06.2020

yakından ilgili olduğu gösterilmiştir. Çalışmalarda hematoma boyutu, volümü, yerleşim yeri gibi parametreler değerlendirilmiş ve hematoma boyutu artıkça kötü gebelik sonuçlarının arttığı izlenmiştir (13, 14). Yine başka bir çalışmada da gebelik sonuçlarını etkileyen en önemli parametrenin, subkoryonik hematoma olduğu ve ikinci parametrenin ise hematoma izlendiği gestasyonel hafta olduğu sonucuna varılmıştır (15).

Çalışmamızın sonuçlarında ise subkoryonik hematoma görülen hastalarda abortus oranı % 40.9 iken SKH görülmeyenlerde bu oran % 21.7 olarak çıkmıştır, toplam abortus imminens tanılı hastalarda ise abortus oranı % 25.4 olarak gerçekleşmiştir. Bu oran, abortus imminens tanısı alan hastalarda % 50'ye yakın abortus oranı vermiş olan çalışmaların abortus oranlarından çok daha düşük bir orandır (3, 16, 17). Çalışmamızda ayrıca, subkoryonik hematoma izlenen hastalarda, kötü gebelik sonuçlarının literatürle uyumlu şekilde artmış olduğu görülmüştür. Abortus imminens tanısı alıp subkoryonik hematoma izlenmeyen hastalarda gebelik sonlanma haftası ortalama 37.8 ± 2.3 iken bu ortalama subkoryonik hematoma izlenen hastalarda 33.6 ± 3.6 olarak izlenmiştir ($p < 0.001$). Yenidoğan sonuçları ile çok yakından bağlantılı olan doğum haftası, SKH görülen gebelerde belirgin şekilde erken doğum şeklinde gerçekleşmiştir ve bu durum gebelik sonuçları için prognozu kötüleştirilmektedir. Yine aynı şekilde subkoryonik hematoma bulgusu olmayan hastalarda sezaryen oranı % 3.3 olarak gerçekleşmişken, subkoryonik hematoma izlenen hastalarda bu oran % 22.7 olarak gerçekleşmiştir. Normal doğum oranlarının ise subkoryonik hematoma olmayanlarda, subkoryonik hematoma olanların yaklaşık iki katı orana sahip olduğu görülmüştür.

Erken gebelik döneminde karşılaşılan kanamaların oranları, çeşitli çalışmalarda farklı olarak verilmiştir, bu durumun çalışmanın yapıldığı popülasyonla ilgili olduğu düşünülmektedir (6). Ancak son dönemlerde kanama nedeniyle olan başvurularda subkoryonik hematoma tanısı sıklığının artmış olduğu görülmektedir. Bu durumun birçok sebebinin olduğu düşünülmektedir. Teknolojik ilerleme ile sonografi cihazlarının artmış rezolüsyonları, tedavi ile sağlanan gebeliklerin artması, in vitro fertilizasyon (IVF) prosedürleri sonrası sıklıkla kullanılan aspirin preparatlarının subkoryonik hematoma tanısı sıklığını arttırdığı düşünülmektedir (6, 18). Aspirin kullanan gebelerle, kullanmayan gebelerin karşılaştırıldığı bir çalışmada, aspirin kullanan ve abortus imminens tanısı almış hastalarda subkoryonik hematoma görülme oranının % 50.2, kullanmayanlarda bu oranın % 13.6 olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada heparin kullanan ve kullanmayan gebeler karşılaştırıldığında ise anlamlı bir fark izlenmemiştir (19).

Subkoryonik hematoma izlenen hastaların ileri gebelik haftalarında çeşitli obstetrik problemlerle karşılaşma riskinin arttığı bilinmektedir. Bunlar; gebelik kaybı, preterm eylem, PPRM gibi yenidoğan sonuçlarını olumsuz yönde etkileyen durumlardır. Ancak yapılmış bir çalışmada, abortus imminens tanılı 2556 gebe değerlendirilmiş, bu gebelerin % 9'unda subkoryonik hematoma tespit edilmiş ve gebelik kaybı, preterm eylem, PPRM riskinin; hematoma boyutu, gebelik haftası ve kanama süresi ile değişmediği sonucuna varılmıştır (20). Ancak yapılmış çoğu çalışmanın sonuçlarına bakıldığında ise hematoma boyutunun, kanamanın izlendiği gebelik haftasının ileri gebelik haftalarında olabilecek kötü sonuçlar için birer prediktif parametre olabileceği sonucuna varılmıştır (9, 13-15, 21).

Sonuç olarak, literatür olarak değerlendirildiğinde, çelişkili sonuçların mevcut olduğu görülmektedir. Bu sonuçlar arasındaki farklılıkların, çalışmanın yapıldığı popülasyonla bağlantılı olması muhtemeldir. Kendi sonuçlarımızda ve literatürün büyük kısmında gördüğümüz, abortus imminens tanılı, özellikle de subkoryonik hematoma bulgusu olan hastalarda, ileri gebelik haftalarında kötü gebelik sonuçları ile karşılaşma ihtimalinin artmış olduğudur.

Çalışmamızın limitasyonları; subkoryonik hematoma bulgusu olan gebelerde

hematomun morfolojik özelliklerinin tanımlanmamış olması (boyut, yerleşim yeri) ve sonografik değerlendirmelerin farklı uzmanlar tarafından yapılmış olmasıdır. Prospektif olarak, daha homojen hasta popülasyonlarının interobserver farklılıkları azaltmaya yönelik olarak, kısıtlı sayıda uzman tarafından değerlendirildiği daha çok hasta sayısına sahip çalışmalar, gebelik sonuçlarını daha net öngörmek adına önemli bilgiler sağlayacaktır.

REFERANSLAR

- Weiss JL, Malone FD, Vidaver J, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH et al. Threatened abortion: A risk factor for poor pregnancy outcome, a population-based screening study. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(3):745-50.
- Farrell T, Owen P. The significance of extrachorionic membrane separation in threatened miscarriage. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996;103(9):926-8.
- Basama FM, Crosfill F. The outcome of pregnancies in 182 women with threatened miscarriage. *Arch Gynecol Obstet.* 2004;270(2):86-90.
- Mantoni M, Pedersen JF. Intrauterine haematoma. An ultrasonic study of threatened abortion. *Br J Obstet Gynaecol.* 1981;88(1):47-51.
- Maso G, D'Ottavio G, De Seta F, Sartore A, Piccoli M, Mandruzzato G. First-trimester intrauterine hematoma and outcome of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2005;105(2):339-44.
- Nagy S, Bush M, Stone J, Lapinski RH, Gardo S. Clinical significance of subchorionic and retroplacental hematomas detected in the first trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2003;102(1):94-100.
- Xiang L, Wei Z, Cao Y. Symptoms of an intrauterine hematoma associated with pregnancy complications: a systematic review. *PLoS One.* 2014;9(11):e111676.
- Palatnik A, Grobman WA. The relationship between first-trimester subchorionic hematoma, cervical length, and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(3):403 e1-4.
- Tuuli MG, Norman SM, Odibo AO, Macones GA, Cahill AG. Perinatal outcomes in women with subchorionic hematoma: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2011;117(5):1205-12.
- Windrim C, Athaide G, Gerster T, Kingdom JCP. Sonographic findings and clinical outcomes in women with massive subchorionic hematoma detected in the second trimester. *J Obstet Gynaecol Can.* 2011;33(5):475-9.
- Ball RH, Ade CM, Schoenborn JA, Crane JP. The clinical significance of ultrasonographically detected subchorionic hemorrhages. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174(3):996-1002.
- Norman SM, Odibo AO, Macones GA, Dicke JM, Crane JP, Cahill AG. Ultrasound-detected subchorionic hemorrhage and the obstetric implications. *Obstet Gynecol.* 2010;116(2 Pt 1):311-5.
- Benson CB, Doubilet PM, Cooney MJ, Frates MC, David V, Hornstein MD. Early singleton pregnancy outcome: effects of maternal age and mode of conception. *Radiology.* 1997;203(2):399-403.
- Mandruzzato GP, D'Ottavio G, Rustico MA, Fontana A, Bogatti P. The intrauterine hematoma: diagnostic and clinical aspects. *J Clin Ultrasound.* 1989;17(7):503-10.
- Heller HT, Asch EA, Durfee SM, Goldenson RP, Peters HE, Ginsburg ES, Doubilet PM, Benson CB. Subchorionic Hematoma: Correlation of Grading Techniques With First-Trimester Pregnancy Outcome. *J Ultrasound Med.* 2018;37(7):1725-32.
- Abu-Yousef MM, Bleicher JJ, Williamson RA, Weiner CP. Subchorionic hemorrhage: sonographic diagnosis and clinical significance. *AJR Am J Roentgenol.* 1987;149(4):737-40.

yakından ilgili olduğu gösterilmiştir. Çalışmalarda hematoma boyutu, volümü, yerleşim yeri gibi parametreler değerlendirilmiş ve hematoma boyutu arttıkça kötü gebelik sonuçlarının arttığı izlenmiştir (13, 14). Yine başka bir çalışmada da gebelik sonuçlarını etkileyen en önemli parametrenin, subkoryonik hematoma olduğu ve ikinci parametrenin ise hematoma izlendiği gestasyonel hafta olduğu sonucuna varılmıştır (15).

Çalışmamızın sonuçlarında ise subkoryonik hematoma görülen hastalarda abortus oranı % 40.9 iken SKH görülmeyenlerde bu oran % 21.7 olarak çıkmıştır, toplam abortus imminens tanılı hastalarda ise abort oranı % 25.4 olarak gerçekleşmiştir. Bu oran, abortus imminens tanısı alan hastalarda % 50'ye yakın abort oranı vermiş olan çalışmaların abort oranlarından çok daha düşük bir orandır (3, 16, 17). Çalışmamızda ayrıca, subkoryonik hematoma izlenen hastalarda, kötü gebelik sonuçlarının literatürle uyumlu şekilde artmış olduğu görülmüştür. Abortus imminens tanısı alıp subkoryonik hematoma izlenmeyen hastalarda gebelik sonlanma haftası ortalama 37.8 ± 2.3 iken bu ortalama subkoryonik hematoma izlenen hastalarda 33.6 ± 3.6 olarak izlenmiştir ($p < 0.001$). Yenidoğan sonuçları ile çok yakından bağlantılı olan doğum haftası, SKH görülen gebelerde belirgin şekilde erken doğum şeklinde gerçekleşmiştir ve bu durum gebelik sonuçları için prognozu kötüleştirmektedir. Yine aynı şekilde subkoryonik hematoma bulgusu olmayan hastalarda sezaryen oranı % 3.3 olarak gerçekleşmişken, subkoryonik hematoma izlenen hastalarda bu oran % 22.7 olarak gerçekleşmiştir. Normal doğum oranlarının ise subkoryonik hematoma olmayanlarda, subkoryonik hematoma olanların yaklaşık iki katı orana sahip olduğu görülmüştür.

Erken gebelik döneminde karşılaşılan kanamaların oranları, çeşitli çalışmalarda farklı olarak verilmiştir, bu durumun çalışmanın yapıldığı popülasyonla ilgili olduğu düşünülmektedir (6). Ancak son dönemlerde kanama nedeniyle olan başvurularda subkoryonik hematoma tanı sıklığının artmış olduğu görülmektedir. Bu durumun birçok sebebinin olduğu düşünülmektedir. Teknolojik ilerleme ile sonografi cihazlarının artmış rezolüsyonları, tedavi ile sağlanan gebeliklerin artması, in vitro fertilizasyon (IVF) prosedürleri sonrası sıklıkla kullanılan aspirin preparatlarının subkoryonik hematoma tanı sıklığını arttırdığı düşünülmektedir (6, 18). Aspirin kullanan gebelerle, kullanmayan gebelerin karşılaştırıldığı bir çalışmada, aspirin kullanan ve abortus imminens tanısı almış hastalarda subkoryonik hematoma görülme oranının % 50.2, kullanmayanlarda bu oranın % 13.6 olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada heparin kullanan ve kullanmayan gebeler karşılaştırıldığında ise anlamlı bir fark izlenmemiştir (19).

Subkoryonik hematoma izlenen hastaların ileri gebelik haftalarında çeşitli obstetrik problemlerle karşılaşma riskinin arttığı bilinmektedir. Bunlar; gebelik kaybı, preterm eylem, PPROM gibi yenidoğan sonuçlarını olumsuz yönde etkileyen durumlardır. Ancak yapılmış bir çalışmada, abortus imminens tanılı 2556 gebe değerlendirilmiş, bu gebelerin % 9'unda subkoryonik hematoma tespit edilmiş ve gebelik kaybı, preterm eylem, PPROM riskinin; hematoma boyutu, gebelik haftası ve kanama süresi ile değişmediği sonucuna varılmıştır (20). Ancak yapılmış çoğu çalışmanın sonuçlarına bakıldığında ise hematoma boyutunun, kanamanın izlendiği gebelik haftasının ileri gebelik haftalarında olabilecek kötü sonuçlar için birer prediktif parametre olabileceği sonucuna varılmıştır (9, 13-15, 21).

Sonuç olarak, literatür olarak değerlendirildiğinde, çelişkili sonuçların mevcut olduğu görülmektedir. Bu sonuçlar arasındaki farklılıkların, çalışmanın yapıldığı popülasyonla bağlantılı olması muhtemeldir. Kendi sonuçlarımızda ve literatürün büyük kısmında gördüğümüz, abortus imminens tanılı, özellikle de subkoryonik hematoma bulgusu olan hastalarda, ileri gebelik haftalarında kötü gebelik sonuçları ile karşılaşma ihtimalinin artmış olduğudur.

Çalışmamızın limitasyonları; subkoryonik hematoma bulgusu olan gebelerde



hematomun morfolojik özelliklerinin tanımlanmamış olması (boyut, yerleşim yeri) ve sonografik değerlendirmelerin farklı uzmanlar tarafından yapılmış olmasıdır. Prospektif olarak, daha homojen hasta popülasyonlarının interobserver farklılıkları azaltmaya yönelik olarak, kısıtlı sayıda uzman tarafından değerlendirildiği daha çok hasta sayısına sahip çalışmalar, gebelik sonuçlarını daha net öngörmek adına önemli bilgiler sağlayacaktır.

REFERANSLAR

- Weiss JL, Malone FD, Vidaver J, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH et al. Threatened abortion: A risk factor for poor pregnancy outcome, a population-based screening study. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(3):745-50.
- Farrell T, Owen P. The significance of extrachorionic membrane separation in threatened miscarriage. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996;103(9):926-8.
- Basama FM, Crosfill F. The outcome of pregnancies in 182 women with threatened miscarriage. *Arch Gynecol Obstet.* 2004;270(2):86-90.
- Mantoni M, Pedersen JF. Intrauterine haematoma. An ultrasonic study of threatened abortion. *Br J Obstet Gynaecol.* 1981;88(1):47-51.
- Maso G, D'Ottavio G, De Seta F, Sartore A, Piccoli M, Mandruzzato G. First-trimester intrauterine hematoma and outcome of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2005;105(2):339-44.
- Nagy S, Bush M, Stone J, Lapinski RH, Gardo S. Clinical significance of subchorionic and retroplacental hematomas detected in the first trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2003;102(1):94-100.
- Xiang L, Wei Z, Cao Y. Symptoms of an intrauterine hematoma associated with pregnancy complications: a systematic review. *PLoS One.* 2014;9(11):e111676.
- Palatnik A, Grobman WA. The relationship between first-trimester subchorionic hematoma, cervical length, and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(3):403 e1-4.
- Tuuli MG, Norman SM, Odibo AO, Macones GA, Cahill AG. Perinatal outcomes in women with subchorionic hematoma: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2011;117(5):1205-12.
- Windrim C, Athaide G, Gerster T, Kingdom JCP. Sonographic findings and clinical outcomes in women with massive subchorionic hematoma detected in the second trimester. *J Obstet Gynaecol Can.* 2011;33(5):475-9.
- Ball RH, Ade CM, Schoenborn JA, Crane JP. The clinical significance of ultrasonographically detected subchorionic hemorrhages. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174(3):996-1002.
- Norman SM, Odibo AO, Macones GA, Dicke JM, Crane JP, Cahill AG. Ultrasound-detected subchorionic hemorrhage and the obstetric implications. *Obstet Gynecol.* 2010;116(2 Pt 1):311-5.
- Benson CB, Doubilet PM, Cooney MJ, Frates MC, David V, Hornstein MD. Early singleton pregnancy outcome: effects of maternal age and mode of conception. *Radiology.* 1997;203(2):399-403.
- Mandruzzato GP, D'Ottavio G, Rustico MA, Fontana A, Bogatti P. The intrauterine hematoma: diagnostic and clinical aspects. *J Clin Ultrasound.* 1989;17(7):503-10.
- Heller HT, Asch EA, Durfee SM, Goldenson RP, Peters HE, Ginsburg ES, Doubilet PM, Benson CB. Subchorionic Hematoma: Correlation of Grading Techniques With First-Trimester Pregnancy Outcome. *J Ultrasound Med.* 2018;37(7):1725-32.
- Abu-Yousef MM, Bleicher JJ, Williamson RA, Weiner CP. Subchorionic hemorrhage: sonographic diagnosis and clinical significance. *AJR Am J Roentgenol.* 1987;149(4):737-40.

17. Johns J, Jauniaux E. Threatened miscarriage as a predictor of obstetric outcome. *Obstet Gynecol.* 2006;107(4):845-50.
18. Asato K, Mekaru K, Heshiki C, Sugiyama H, Kinjyo T, Masamoto H, Aoki Y. Subchorionic hematoma occurs more frequently in in vitro fertilization pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;181:41-4.
19. Truong A, Sayago MM, Kutteh WH, Ke RW. Subchorionic hematomas are increased in early pregnancy in women taking low-dose aspirin. *Fertil Steril.* 2016;105(5):1241-6.
20. Ben-Haroush A, Yogeve Y, Mashiach R, Meizner I. Pregnancy outcome of threatened abortion with subchorionic hematoma: possible benefit of bed-rest? *Isr Med Assoc J.* 2003;5(6):422-4.
21. Bennett GL, Bromley B, Lieberman E, Benacerraf BR. Subchorionic hemorrhage in first-trimester pregnancies: prediction of pregnancy outcome with sonography. *Radiology.* 1996;200(3):803-6.

DOI: 10.38136/jgon.694499

**Ağır Anovulatuvar Uterin Kanama Tanısıyla İzlenen Kız Ergenlerin Değerlendirilmesi:
Pediatrist Gözüyle “Aşırı Menstrual Kanamalar”****The Evaluation Of Adolescent Girls Diagnosed With “Severe Anovulatory Uterine Bleeding”:
Heavy Menstrual Bleedings With Pediatrician Perspective**Alkım Öden AKMAN¹Demet TAŞ¹ Orcid ID:0000-0001-8080-7127 Orcid ID:0000-0003-2586-5740¹ Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları/Adolesan Sağlığı, Ankara Şehir Hastanesi, Ankara**ÖZ**

Amaç: Ergenlerde, aşırı menstrual kanamaların sıklıkla nedeni “Hipotalamo-hipofiz-over” (H-H-O) aks immatürasyonuna bağlı anovulatuvar sıkluslardır. Ciddi demir eksikliği anemisi (DEA), bu klinik durumun en önemli morbiditesidir. Yazımızda, ciddi DEA olan, ağır “Anovulatuvar uterin kanama” (AnUK) tanısı ile izlenen kız ergenlerin ilk başvuru değerlendirilmesi ve kombine oral kontraseptif (KOK) ile oral demir+2 tedavi başlanması sonrası takibindeki, klinik ve laboratuvar değerlerinin sunulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya; hastanemiz “Adolesan/Ergen” polikliniğine Eylül 2018-Ağustos 2019 tarihleri arasında başvuran, kronik hastalığı olmayan, aktif uterin kanama ya da dış merkezde demir eksikliği anemisi tanısı ya da eritrosit transfüzyonu verilmesi öyküsü olup, uzamış/fazla miktarda menstrual kanama tarif eden, ekartasyon tetkikleri sonrası ağır AnUK tanısı alan, 11-18 yaş arası kız hastalar dahil edildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen toplam 15 kız ergenin; yaş ortalaması 15,06±1,65, menarş yaşı ort. 12,2±1 yıldır. Tüm hastaların, koagulopati ve endokrinopati hastalıklarına yönelik yapılan laboratuvar tetkikleri ile suprapubik pelvik ultrason görüntülemesi normaldi. Gelişim hemoglobin (Hb) ort. 8,04 ±1,38 gr/dL, ferritin 2,12±0,78 ng/ml’ydi. Hospitalize edilen 5 hastanın 3’üne hemodinamik dekompanzasyon nedeniyle eritrosit transfüzyonu verildi. Olgulara 3 siklus monofazik KOK ve demir+2 tedavi dozunda başlandı. Tedavinin, 1. ay kontrolünde Hb değeri ort. 10,8 ±1,49 gr/dL, 3. ay Hb değeri ort. 13,2 ± 0,88 gr/dL ‘ydi. Birinci ve üçüncü ay Hb artışı istatistiksel anlamlıydı (p1=0,001, p2=0,001). Tedavi sonrasında olguların takiplerinde, menstrual siklus düzenleri normal siklus düzeninde seyretti.

Sonuç: Kız ergenlerde aşırı menstrual kanamaların en önemli morbiditesi ciddi DEA’dır. Anemi saptanan kız ergenlerin menstruasyon düzeni, tıbbi öyküde mutlaka sorgulanmalıdır. Ağır AnUK tedavisinde, monofazik KOK ile birlikte demir etkili bir tedavi seçeneğidir.

Anahtar Kelimeler: Anovulatuvar; demir eksikliği anemisi; ergen; menstrual kanama; uterin kanama

ABSTRACT

Aim: The frequent cause of heavy menstrual bleeding in adolescents is anovulatory cycles due to the immaturity of the ‘hypothalamic-pituitary-ovarian’ axis. Severe iron deficiency anemia is the most important morbidity of this clinical condition. In this article, we aimed to evaluate the clinical and laboratory data of female adolescents who were diagnosed with severe ‘Anovulatory uterine bleeding’ which induced iron deficiency anemia and to present the clinical and laboratory values after beginning combined oral contraceptives (COC) and oral iron therapy.

Materials and Method: The patients who were admitted to the adolescent medicine outpatient clinic between the dates ‘September 2018-August 2019’, who had no chronic diseases, who had active uterine bleeding or had a medical history of prolonged, heavy menstrual bleeding and diagnosed severe ‘anovulatory uterine bleeding’ were included.

Results: The mean age of a total of 15 female adolescents included in the study was 15.06 ± 1.65 and menarche age was 12.2 ± 1 year. The laboratory tests for coagulopathy and endocrinopathy diseases and suprapubic pelvic ultrasound imagings were normal in all patients. The initial mean value of hemoglobin (Hb) was 8.04 ± 1.38 gr/dL and the mean value of ferritin was 2.12 ± 0.78 ng/mL. Erythrocyte transfusion was given to 3 of 5 hospitalized patients due to hemodynamic decompensation. Monophasic combined oral contraceptive and iron therapy were began for 3 menstrual cycles. At the 1st month control of the treatment; Hb mean value was 10.8 ± 1.49 gr / dL, 3rd month Hb mean value was 13.2 ± 0.88 g / dL. First and third month Hb increase was statistically significant (p1 = 0.001, p2 = 0.001). After the treatment, in the follow-up of all cases, menstrual cycle patterns has remained in the normal cycle pattern

Conclusion: The most important morbidity of heavy menstrual bleeding in the female adolescent age group is severe iron deficiency anemia. The menstrual pattern of female adolescents with anemia should be questioned in the medical history. In the treatment of severe anovulatory uterine bleeding, iron therapy with monophasic combined oral contraceptives is an effective treatment option.

Keywords: Adolescent; anovulatory; iron deficiency anemia; menstrual bleeding; uterine bleeding

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:

Alkım Öden Akman

Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

E-mail: alkimakman@gmail.com

Başvuru tarihi : 25.02.2020

Kabul tarihi : 26.05.2020

GİRİŞ

"Anormal uterin kanamalar" (AUK), tüm yaş grubu kadınlarda hayat kalitesini düşüren, önemli fiziksel ve psikolojik bir morbidite nedenidir (1-3). AUK kız ergen yaş grubunda, jinekolojik nedenli hastane başvurularının en sık sebebidir (3). Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu'nun (The International Federation of Gynecology and Obstetrics-FIGO) güncel sınıflamasına göre AUK; amenore, irregular ara kanamalar, intermenstrual kanamalar (<21 gün, >45 gün fazla aralıklarda menstrual siklus), aşırı menstrual kanamalar şeklinde sınıflandırılır (4, 5). Ergenlerde AUK'nın en sık görülen klinik şekli, fazla miktarda ve uzamış aşırı menstrual kanamalardır (3, 4). Bu yaş grubunda aşırı menstrual kanama prevalansı %12,1 ile %37 arasında görülmektedir (1-3).

Aşırı menstrual kanamanın en önemli morbiditesi ciddi demir eksikliği anemidir (DEA) (1, 6). İkinci hızlı büyüme dönemi olan ergenlik döneminde demir ihtiyacı artmıştır ve ilave kayıplar (kız ergenlerde menarş) ile anemi derinleşebilir. Eksikliğinde sadece anemi değil, sinir sistemi gibi diğer sistemlerin işlevlerinde de bozukluk ortaya çıkabilir (7). Amerika'da yapılan bir çalışmada; 3 yıllık sürede hastaneye aşırı menstrual kanama ile başvuran 1183 kız ergen retrospektif olarak değerlendirilmiş ve olguların %67'sine eritrosit transfüzyonu verildiği ve ciddi DEA'sinin önemli bir morbidite nedeni olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada, Amerikan Pediatri Akademisi'nin önerisiyle DEA taramasının 0-3 yaş arası çocuklarda sağlam çocuk takibinde uygulanmakta olduğunu, fakat ergenlik döneminde DEA taramasının ACOG (American Congress of Obstetrician and Gynecologists) ve aile hekimlerinin önermesine rağmen rutin uygulamada yapılmadığı vurgulanmıştır (6).

Ergenlik döneminde aşırı menstrual kanamaların %75'inin nedeni, H-H-O aksının immatürasyonu ve buna bağlı anovulatuvar sikluslardır (3). Menarş sonrası ilk 1-2 yıl sonunda anovulatuvar siklusların %50 civarında olduğu ve 5. yılda bile bu oranın %20 olduğu bilinmektedir (8). Genellikle menarş sonrası 3-5 yılda erişkin menstrual düzene geçilir, fakat menarş yaşı geciktikçe (13 yaş ve üzerinde) H-H-O aks olgunlaşma sürecinin uzadığı ve anovulatuvar siklusların daha ileri yaşlara kaydığı bilinmektedir (9).

"Anovulatuvar uterin kanama" tanısı bir dışlama tanısıdır ve öncelikle üreme sisteminin organik patolojilerinin (yapısal, endokrin nedenler ve gebelik) ve kanama bozukluklarının dışlanması gereklidir (Tablo 1).

Tablo 1. Ergenlerde anormal uterin kanama ayırıcı tanısı	
Kanamaya bozuklukları	Endokrinopatiler
Von Willibrand Faktör eksikliği	Polikistik over hastalığı
Diğer faktör eksiklikleri	Hiperprolaktinoma
Trombosit fonksiyon bozukluğu	Hipotiroidi/hipertiroidi
Akut/kronik immün trombositik purpura	Cushing sendromu
Gebelik komplikasyonları	Genital sistem enfeksiyonları
Düşük	Vajinit
Ektopik gebelik	Servisit
Trofoblastik hastalık	Yabancı cisim
	Pelvik inflamatuvar hastalık
	Rahim içi araç
Genital sistem neoplazmları	
Servikal polip /karsinom	
Vajinal adenozis /karsinom	
Granüloza/teke hücreli tümörler	
Leiyomiyom	
Endometriozis	

Ağır AnUK tedavisinde 'Kombine oral kontraseptifler' (KOK); etinil estradiol içeriği ile hemostaz, progesteron içeriği ile endometriyumun stabilizasyonunda etkilidir. Kombine oral kontraseptifler, ferroz sülfat içerikli demir+2 preparat ile birlikte en az 3 ay süreyle kullanılır. Tedavinin hedefi, Hb değerinin normal yaş aralığına (10 yaş üstü kız ergenler için ≥ 12 gr/dL) gelmesidir (Tablo 2) (3, 10).

Tablo 2. Anovulatuvar uterin kanama sınıflaması ve tedavi yaklaşımı

Hafif Hb >12 gr/dL	<ul style="list-style-type: none"> Demir 3X1 oral Adetin 1-3, gün arası non-steroidal anti-inflamatuar (NSAI) Çok sık aralarda uzun süreli kanamalarda KOK başlanması değerlendirilmelidir.
Orta Hb 10-12 gr/dL	<ul style="list-style-type: none"> Demir 1-2X1 + NSAI ilaç Östrojen yetersizliği açısından değerlendirilmelidir Akut kanama devam ediyor ve Hb değeri ilk değerine göre düşüyor ise, KOK kanama durana kadar 1x1, ya da 2x1 ; devamında 1x1 ile 21 gün tamamlama + antemetik Hedef Hb değeri 12 gr/dL
Ağır Hb <10 gr/dL (sadece <7 gr/dL) 1. hemodinamik instabilite	<ul style="list-style-type: none"> Demir 2X1 oral tedavi edince Östrojen yetersizliği açısından değerlendirilmelidir Akut tedavide; hemodinamik stabilize sağlanması Hemodinamik stabil ise 8-10 gr/dL arası yakın aşıktan izlenmelidir. İlk 1-2 gün 4x1 ya da 3x2, devamında 3 gün 3x1 + antemetik, 14 gün 2x1 ve sonrasında Hb>10gr/dL olana kadar (en az 21 gün) 1x1 Hb>10 gr/dL oluncaya kadar (3-6 ay) 21/7 sıklık olarak KOK devam edilmelidir. 48-72 saat içinde tedavilere rağmen kanama durmaz ise cerrahi müdahale açısından değerlendirme için Kadın Doğum doktoru konsültasyonu.

Kız ergenlerde aşırı menstrual kanama, pediatri kliniğinde sık karşılaşılan klinik bir durumdur. Yazımızda, tetkikler sonrasında ağır AnUK tanısı alan ve ciddi DEA olan kız ergenlerin ilk başvuru değerlendirmesi ve kombine oral kontraseptif (KOK) ile oral demir+2 tedavi başlanması sonrasında ki klinik ve laboratuvar değerlerinin sunulması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma prospektif, kesitsel, tanımlayıcı vaka serisi olarak planlandı. Çalışmaya; hastanemiz "Adolesan/Ergen" polikliniğine Eylül 2018-Ağustos 2019 tarihleri arasında başvuran, kronik hastalığı olmayan, aktif uterin kanama ya da dış merkezde demir eksikliği anemisi tanısı ya da eritrosit transfüzyonu verilmesi öyküsü olup, uzamış/fazla miktarda menstrual kanama tarif eden, ekartasyon tetkikleri sonrası ağır AnUK tanısı alan, 11-18 yaş arası kız hastalar dahil edildi. Hastaların laboratuvar ve klinik takip verileri elektronik dosya sisteminden kayıt edildi. Çalışma için, hastanemiz klinik araştırmalar etik kurulundan 2019-103 sayılı ile etik kurul izni alındı.

Literatüre uygun olarak; menstrual öyküde uzamış (>7 gün), fazla miktarda kanama (>6 ped/gün, menstruasyon yoğun kanama gün sayısı >4 gün, >80 ml/gün) ve/veya sikluslar arası gün <21 olması "aşırı menstrual kanama" olarak tanımlandı. Gebelik ya da herhangi yapısal bir nedene bağlı olmayan, laboratuvar ile kanama bozuklukları, endokrinopati nedenlerinin (Tiroid fonksiyon bozukluğu, hiperprolaktinemi) ekarte edildiği, uterus kaynaklı aşırı menstrual kanamalar "Anovulatuvar uterin kanama" olarak kabul edildi (3, 11, 12). Hemoglobin değeri 12 gr/dL ve üzerinde olanlar hafif, 10-12 gr/dL arasında olanlar orta, 10 gr/dL altında olanlar ağır AnUK olarak sınıflandırıldı (Tablo 2) Hastaların elektronik ortamdaki hastane bilgileri olarak; yaş, boy, kilo, geliş şikayeti, laboratuvar olarak serum Hb, ferritin, koagulopati tetkikleri (protrombin zamanı, aktive tromboplastin zamanı, fibrinojen, Von willebrand ristosetin kofaktör ve antijen, faktör 8, faktör 13), suprapubik pelvik ultrason görüntülemesi, başlanılan tedavi ve izlemde tedavi yan etkileri, tam kan sayımı laboratuvar değerleri kayıt edildi. Tıbbi kontraendikasyonu olmayan hastaların tümüne; hemoglobin değeri <7 gr/dl veya Hb değeri <10 gr/dl altında olup aktif kanaması olan ağır AnUK tanısı alan olgulara, demir+2 tedavisi ile birlikte ilk 1-2 gün 4x1, devamında 3 gün 3x1, 14 gün 2x1 ve sonrasında Hb>10 gr/dL olana kadar (en az 21 gün) 1x1 ve sonrasında ilave en az iki siklus (21 gün ilaç/7 gün ilaçsız) monofazik KOK (0,015 mg levonorgestrel + 0,03 mg etinil

estradiol) başlandı. Tedavinin birinci ve üçüncü ay Hb değerleri, ilaç yan etkileri ve menstrual düzenleri kayıt edildi.

İSTATİSTİK

İstatistiksel analizler için "Statistical Package for the Social Sciences 20.0" paket programı kullanıldı. Normal dağılım gösteren sayısal veriler için aritmetik ortalama ve standart sapma, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler için ortanca ve minimum ve maksimum değerler tanımlayıcı istatistik olarak verilmiştir. Bir değişkenin iki farklı durumda gözlemlenen değerlerinin ortalamalarını karşılaştırmada, olgu sayısı <30 olması nedeniyle non-parametrik Wilcoxon testi kullanıldı. İstatistiksel önemlilik düzeyi $p \leq 0.05$ olarak kabul edildi.

SONUÇLAR

Dahil edilen toplam 15 kız ergenin geliş şikayeti, halsizlik ve beraberinde ir-regüler uzun ve/veya fazla miktarda menstrual kanamaydı. Yaş ortalaması $15,06 \pm 1,65$, menarş yaşı ort. $12,2 \pm 1$ yıldır. Post-menarş süre ortalama 3 (min 4 ay- max 6 yıl) yıldır. Hastaların öyküsünde, kendisinde ve ailesinde kanama diyatezi yoktu. Tüm hastaların hemogramında, Hb değeri 10 gr/dL altındaydı ve mentzer indeksi, eritrosit dağılım genişliği değerleri DEA ile uyumlu idi. Geliş Hb değeri ortalama $8,04 \pm 1,38$ gr/dL, ferritin $2,12 \pm 0,78$ ng/ml'ydı. Koagülasyon bozuklukları için gönderilen tetkikler (Protrombin zamanı, aktive tromboplastin zamanı, fibrinojen, Von willebrand ristosetin kofaktör ve anti-jen, faktör 8 ve 13) ve endokrinolojik nedenler için gönderilen tiroid fonksiyon testleri, prolaktin düzeyleri normal sınırlardaydı. Post-menarş geçen süre 2 yıl ve üzerinde olan olgulardan, "Polikistik over sendromu" tanısına yönelik hiperandrojenizm tetkikleri (total testosteron, seks hormon bağlayıcı globulin, dehidroepiandrosteron sülfat) normal değerlerdedi (Tablo 3).

Tablo 3. Hastaların, başvurudaki koagülasyon bozukluğu, endokrinopati nedenlerine yönelik ayrıntı tanıya yapılan laboratuvar tetkiklerinin medyan, minimum-maximum değerleri

*Laboratuvar tetkik/ Hasta sayısı n	Medyan	Minimum	Maximum
TSH (n=15)	2,8	1,4	3,8
PRL (n=15)	11,4	8,3	18,2
APTT (n=15)	24,2	22,3	31,3
PT (n=15)	12,7	10,1	13,6
Fibrinojen (n=15)	245	186	374
VWF antijen (n=15)	96	68	154
VWF ristosetin	83	79	168
Kofaktör (n=15)			
Faktör 8 (n=15)	89	72	126
T.Testosteron (n=10)	36,4	28,5	39,1
DHEA-SO ₄ (n=10)	287,6	247,3	326,4
SHBG (n=10)	70	45	78

* Kısaltmalar; TSH: Tiroid stimüle edici hormon, PRL: Prolaktin PT: Protrombin zamanı, APTT: Aktive tromboplastin zamanı, VWF: Von Willebrand Faktör, DHEA-SO₄: Dehidroepiandrosteron sülfat, SHBG: Seks hormon bağlayıcı globulin.

* Normal değer aralıkları: TSH: 0,51-4,94 mU/L, PRL: 2-29 ng/mL, APTT: 21-32 sn, PT: 9,8-14 sn, Fibrinojen: 180-450 mg/dL, VWF antijen: % 50-160, VWF ristosetin kofaktör: % 50-200, Faktör 8: % 60-150, Total testosteron: 7-48 ng/dL, DHEA-SO₄: 98,3-413,4 mcg/dL, SHBG: 18-144 nmol/L

Tüm hastaların, suprapubik pevik ultrason görüntüleme bulguları yaşları ile uyumlu idi. Başvuruda hemodinamik dekonpanzasyon olması nedeniyle 5 hasta hastaneye yatırıldı. Bu hastaların 3'üne eritrosit transfüzyonu verildi. Bir hastaya oral tolere edemediği için demir tedavisi parenteral olarak verildi. Takiplerinde, ilaç yan etkisi olarak sadece 2 hastada bulantı gözlemlendi. Tüm hastaların yaş, VKİ, menarş yaşı, başvuru hemogram, ferritin ve tedavilerinin 1. ve 3. aylarında Hb değerleri tablo 4'te sunuldu. Tedavilerinin; 1.ay kontrolünde Hb değeri ort. $10,8 \pm 1,49$ gr/dL, 3. ay Hb değeri ort. $13,2 \pm 0,88$ gr/dL'ydı. Olguların tedavi sonrası Hb değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; 1.ay Hb değeri, geliş Hb değerine göre (p1) ve 3.ay Hb değeri, 1.ay Hb değerine göre (p2) anlamlı yüksekti ($p_1=0,001$, $p_2=0,001$) (Tablo 5).

Tablo 4. Ağır anovuluar uterin kanama tanısı ile izlenen hastaların; yaş, vücut kitle indeksi, menarş yaşı, geliş Hb, ferritin ve tedavi sonrası 1. ay ve 3. ay Hb değerleri

Hasta no	Yaş (yıl)	VKİ (kg/m ²)	Menarş yaşı (yıl)	Başvuruda Hb/Platelet/Ferritin	Hb 1. ay / 3. ay
1	16 ^{3/12}	17,3	13	8,9 / 420 bin / 3	12,1/12,9
2	15	18	14	4,8 / 355 bin / 1	9,5/13,6
3	16 ^{7/12}	21	11	8,7 / 346 bin / 2,5	13,4/15,5
4	11 ^{4/12}	20	11	9,6 / 244 bin / 1,4	11/13
5	13 ^{6/12}	21	10	9 / 289 bin / 2,5	12/13,6
6	17	20,8	11	6,5 / 220 bin / 1,5	9,1/14,6
7	15 ^{9/12}	17,9	12	7,2 / 410 bin / 1,6	11,7/13,1
8	13 ^{5/12}	18,8	13	8,8 / 345 bin / 2,5	10,1/12,3
9	17	22	12	7,6 / 320 bin / 3,2	8,3/13
10	17 ^{2/12}	22,6	13	9,4 / 255 bin / 2,5	12,1/12,9
11	13 ^{6/12}	21,2	13	7 / 380 bin / 2,7	12/13,5
12	15 ^{2/12}	20	13	9 / 248 bin / 0,5	12/13,1
13	14 ^{10/12}	21	12	7,4 / 406 bin / 2	9/12,2
14	15 ^{3/12}	24	12	7,9 / 378 bin / 2	9,8/12,3
15	14 ^{4/12}	21	13	8,9 / 350 bin / 3	10,2/12,5

Normal değerler: Hb: 12-16 gr/dL, Platelet: 150 - 450 bin/mm³, Ferritin: 12-120 ng/ml

Hastaların, 3 aylık tedavi sonrasında KOK ve demir tedavisi kesildi. Tüm olguların tedavi kesilmesi sonrasındaki takiplerinde, menstrual siklus düzenleri normal siklus düzeninde seyretti.

TARTIŞMA

Adolesan kızlarda, demir eksikliği anemisinin en önemli nedenleri, diyet ile yetersiz alım ve ilave menstrual kanama nedeniyle kayıptır. Bu yaş grubunda tıbbi öyküde, menstrual düzen ve kanama miktarının sorgulanması çoğunlukla göz ardı edilir. Çalışmamızda, menstrual öyküde aşırı menstrual kanama tarifleyen ve laboratuvarı DEA ile uyumlu olup, olası nedenlerin ekartasyonu sonrasında AnUK tanısı alan olgular sunulmuştur. Bu olguların tümüne monofazik KOK ve demir tedavisi başlanmış, 1. ve 3. ay hemogram kontrolleri ile tedaviye cevabı değerlendirilmiştir. Tüm hastalar KOK ve demir tedavisini iyi tolere etmiş ve takiplerinde Hb değerlerinin anlamlı arttığı saptanmıştır.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada yaş aralığı 12-16 olan 672 kız ergende DEA prevalansı %8,3 ve başka bir çalışmada ise %6,7 olarak bulunmuştur (15, 16). Bildiğimiz kadarıyla, kız ergenlerin menstrual kanama düzeni ve DEA ilişkisini irdeleyen çalışma sayısı azdır. Türkiye'de bir ergen sağlığı merkezinde, 2 yıllık süreçte aşırı menstrual kanama ile başvuran 132 olgu değerlendirilmiş ve bu olguların %23,1'i ağır AnUK (Eski terminolojide disfonksiyonel uterin kanama) olarak tanımlanmıştır. Bu olguların %5,3'üne eritrosit transfüzyonu verilmiştir (17). Elmaoğlu ve ark. çalışmasında; 22 aşırı menstrual kanaması olan adolesan değerlendirilmiş, 1 hastada hipotiroidi saptanmış ve 14'ü ağır

AnUK olarak değerlendirilip, KOK ve demir tedavisi başlanmıştır (18). İzlediğimiz 15 hastanın 5'i hemodinamik dekonpanzasyon nedeniyle hastaneye yatırılmış ve bu hastaların 3'üne eritrosit transfüzyonu verilmiştir.

Kız ergenlerde "düzenli menstruasyon görüyor" olmak, dengeli çalışan bir 'Hipotalamo-Hipofizer-Over' (H-H-O) aks geri-bildirim sisteminin olduğunu ve menstrual kanamanın sonlandırılması, damar duvarlarının onarılması için sağlam hemostaz elemanlarına (trombositler, koagülasyon faktörleri ve fibrinolizis) sahip olduğunu gösteren önemli bir vital bulgu olarak kabul edilmektedir (11, 18-20). Aşırı menstrual kanama ile başvuruda; menstrual öykü (menarş yaşı, düzeni, süresi, günlük kullanılan ped/tampon sayısı), ilaç kullanımı, sistemik semptomlar, cinsel yaşam ergenin mahremiyeti göz önünde bulundurularak sorgulanmalıdır (3, 11). Bu yaş grubunda ilk dışlanması gereken tıbbi neden, yapısal nedenlerden çok koagülasyon bozukluklarıdır. Bin kız ergenin değerlendirildiği bir çalışmada, aşırı menstrual kanamanın %40 oranında görüldüğü ve bunların %20'sinde kanama bozukluğu olduğu saptanmıştır (19).

Aşırı menstrual kanama ile başvuran ergenin hemodinamik değerlendirme sonrası ilk basamak tetkiklerinde; hemogram, ferritin ile birlikte birinci basamak koagülasyon testlerinin (protrombin zamanı, aktive tromboplastin zamanı, fibrinojen) ve hikaye düşündürüyorsa, Von Willebrand ristosetin kofaktör ve antijen düzeyi, faktör 8/13 düzeyi, PFA-100 gibi ileri tetkiklerin yapılması gerektiği belirtilmektedir (20, 21). Bu şikayetle başvuran ergenlerde altta yatan kanama hastalığı nedenleri; trombosit fonksiyon bozuklukları %2-44 (sekresyon defekti, delta granül defekti dahil), von Willebrand eksikliği %5-36, diğer faktör eksiklikleri (Faktör V, Faktör VII, Faktör XI gibi) %8-9 arasında değişen sıklıklarda bildirilmiştir (22). Yapısal nedenli kanamalar adolesanlarda çok nadir olduğundan pelvik değerlendirme için suprapubik pelvik ultrason ile görüntüleme yeterlidir. Ultrason ile görüntüleme, endometriyum kalınlığı ve ayırıcı tanı açısından önemli olan polikistik over morfolojisi için fikir verebilir (11, 23).

Tedavinin hedefleri öncelikle hemodinamiyi düzeltmek, akut ve kronik anemiyi tedavi etmek, normal menstrual döngüyü sağlamak ve rekürrensi önlemektir. Ergen yaş grubunda AnUK tedavisinde monofazik (her tabletinde eşit dozda östrojen ve progesteron içeren) KOK tercih edilir. Literatürde farklı KOK rejimleri tarif edilmekle beraber birbirine üstünlüğü gösterilememiştir (3, 10). Hb>10 gr/dL olduğunda siklik tedaviye geçilmeli ve Hb>12 gr/dL oluncaya kadar (3-6 ay) KOK devam edilmelidir (11). Yazıda sunduğumuz hastalarımızın tümüne başvuru tetkikleri sonrasında, yüksek doz KOK başlandı. Takibinde bulantı dışında yan etki görülmedi, gelişte en sık tarif edilen yorgunluk halsizlik semptomları azaldı. Tüm hastaların Hb değeri; 1.ay kontrolünde ort. 10,8 ±1,49 gr/dL, ve 3. ay Hb değeri ort. 13,2 ±0,88 gr/dL'di.

Östrojen içeriği 30-35 mcg olarak azaltılmış, yeni jenerasyon KOK'ların, genel olarak kesin kontraendikasyon durumu olmadığı sürece ergenlerde kullanımının güvenli olduğu belirtilmektedir (24, 25). En çok korkulan yan etki trombozudur. Özellikle ilk 3 ayda tromboz riskini 2-3 arttırdığı belirtilmektedir. Ergene ve ebeveynine, olabilecek ciddi yan etkiler anlatılmalı ve ilk 3 ay kullanım sonrasında yan etki görülme sıklığının azaldığı belirtilmelidir (10). Hekimlerde, KOK kullanımı ile büyüme plaklarının erken kapanabileceği ve buna bağlı puberte sonunda ulaşılan final boyun etkilenebileceği yönünde endişe olabilmektedir. Kız ergenlerin menarş ile final boylarının yaklaşık %95'ini tamamladığı ve buna göre KOK kullanımı ile boy uzama potansiyelinin etkilenmediği belirtilmektedir (25).

SONUÇ

Aşırı menstrual kanama kız ergenlerde sık karşılaşılan klinik bir durumdur. Kadın Doğum doktorları yanında; pediatristler, aile hekimleri ve ergen sağlığı





ile ilgilenen hekimler de ergenlik dönemindeki normal menstrual düzeni ve bu yaş grubunda aşırı menstrual kanama sonucu oluşabilecek fiziksel ve yaşam kalitesini etkileyen morbiditeleri bilmelidir. Ağır AnUK sonucu oluşan ciddi DEA'nın tedavisinde sadece demir tedavisi yetersiz olup, KOK'lar ile kronik anovulasyon sonucu kalınlaşan endometriyumun stabilizasyonu sağlanmalıdır. Demir tedavisine, sadece akut dönemde değil en az 3 ay süre devam edilmelidir. Kombine oral kontraseptifler geleneksel düşüncenin aksine kesin kontraendikasyon durumu olmadığı sürece yakın takip ile etkili bir tedavi seçeneğidir.

REFERANSLAR

- 1.Cooke AG, McCavit TL, Buchanan GR, Powers JM. Iron Deficiency Anemia in Adolescents Who Present with Heavy Menstrual Bleeding. J Pediatr Adolesc Gynecol 2017; 30:247-250
- 2.Adams Hillard PJ. Menstruation in adolescents: what do we know? And what do we do with the information? J Pediatr Adolesc Gynecol 2014; 27:309-319
- 3.Haamid F, Sass AE, Dietrich JE. Heavy Menstrual Bleeding in Adolescents. J Pediatr Adolesc Gynecol 2017; 30:335-340
- 4.Moon LM, Perez-Milicua G, Dietrich JE. Evaluation and management of heavy menstrual bleeding in adolescents. Curr Opin Obstet Gynecol 2017; 29:328-336
- 5.Bennett AR, Gray SH. What to do when she's bleeding through: the recognition, evaluation, and management of abnormal uterine bleeding in adolescents. Curr Opin Pediatr 2014; 26:413-419
- 6.Powers JM, Stanek JR, Srivaths L, Haamid FW, O'Brien SH. Hematologic Considerations and Management of Adolescent Girls with Heavy Menstrual Bleeding and Anemia in US Children's Hospitals. J Pediatr Adolesc Gynecol 2018; 31:446-450
- 7.Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. Lancet 2016; 387:907-916
- 8.Metcalf MG, Skidmore DS, Lowry GF, Mackenzie JA. Incidence of ovulation in the years after the menarche. J Endocrinol 1983; 97:213-219
- 9.Apter D, Vihko R. Early menarche, a risk factor for breast cancer, indicates early onset of ovulatory cycles. J Clin Endocrinol Metab 1983; 57:82-86
- 10.Lethaby A, Wise MR, Weterings MA, Bofill Rodriguez M, Brown J. Combined hormonal contraceptives for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev 2 2019:CD000154
- 11.ACOG Committee Opinion No. 651: Menstruation in Girls and Adolescents: Using the Menstrual Cycle as a Vital Sign. Obstet Gynecol 2015; 126:e143-146
- 12.Benjamins LJ. Practice guideline: evaluation and management of abnormal vaginal bleeding in adolescents. J Pediatr Health Care 2009; 23:189-193
- 13.Mullins TL, Miller RJ, Mullins ES. Evaluation and Management of Adolescents with Abnormal Uterine Bleeding. Pediatr Ann 2015; 44:e218-222
- 14.Alaqzam TS, Stanley AC, Simpson PM, Flood VH, Menon S. Treatment Modalities in Adolescents Who Present with Heavy Menstrual Bleeding. J Pediatr Adolesc Gynecol 2018; 31:451-458
- 15.Berçem İD, Cevit Ö. Sivas'ta 12-18 yaş grubu adolesanlarda demir eksikliği ve demir, eksikliği anemisi prevalansı. T Klin J Pediatr 1999; 8:15-20
- 16.Isik Balci Y, Karabulut A, Gurses D, Ethem Covut I. Prevalence and Risk Factors of Anemia among Adolescents in Denizli, Turkey. Iranian journal of pediatrics 2012; 22:77-81
- 17.Şahin NM Evaluation of 132 patients who admitted to the adolescent center with heavy menstrual bleeding. J Contemp Med 2019; 9(1):59-64

- 18.Elmaogullari S, Aycan Z. Abnormal Uterine Bleeding in Adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2018; 10:191-197
- 19.Friberg B, Orno AK, Lindgren A, Lethagen S. Bleeding disorders among young women: a population-based prevalence study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85:200-206
- 20.Zia A, Rajpurkar M. Challenges of diagnosing and managing the adolescent with heavy menstrual bleeding. *Thromb Res* 2016; 143:91-100
- 21.O'Brien B, Mason J, Kimble R. Bleeding Disorders in Adolescents with Heavy Menstrual Bleeding: The Queensland Statewide Paediatric and Adolescent Gynaecology Service. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2019; 32:122-127
- 22.Ahuja SP, Hertweck SP. Overview of bleeding disorders in adolescent females with menorrhagia. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2010; 23:S15-21
- 23.American Academy of Pediatrics Committee on A, American College of O, Gynecologists Committee on Adolescent Health C, Diaz A, Laufer MR, Breech LL. Menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign. *Pediatrics* 2006; 118:2245-2250
- 24.Dragoman MV, Tepper NK, Fu R, Curtis KM, Chou R, Gaffield ME. A systematic review and meta-analysis of venous thrombosis risk among users of combined oral contraception. *Int J Gynaecol Obstet* 2018; 141:287-294
- 25.Powell A. Choosing the Right Oral Contraceptive Pill for Teens. *Pediatric*

DOI: 10.38136/jgon.698866

**Aile Planlaması Danışmanlık Hizmetinin Kadınların Kontraseptif Yöntem Tercihine Etkisi:
Bir Tersiye Merkez Deneyimi****The Effect Of The Family Planning Counselling Service On Women's Choice Of Contraceptive
Method: A Tertiary Healthcare Center Experience**Pınar KIRICI¹Selçuk KAPLAN¹Talip KARAÇOR¹Mehmet Can NACAR¹ Orcid ID:0000-0001-7616-4181 Orcid ID:0000-0002-2887-6165 Orcid ID:0000-0003-1349-1569 Orcid ID:0000-0001-5463-4197¹ Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum**ÖZ**

Amaç: Herkes, çocuk sahibi olup olmamaya veya ne zaman çocuk sahibi olacağına karar verme, etkin ve güvenilir aile planlaması (AP) yöntemlerine eşit olarak ulaşabilme ve AP hizmetleri açısından danışmanlık ve bilgilendirilme hakkına sahiptir. Bu çalışmanın amacı, kadınlara ait bazı özelliklerinin ve AP danışmanlık hizmetinin kadınların kontraseptif yöntem tercihine etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Kesitsel tipte gözlemsel araştırma tasarımına sahip bu çalışma, tersiye bir merkezin Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Aile Planlaması Birimine başvuran 18-45 yaş arası sağlıklı gönüllü kadınlar ile yürütülmüştür. Kadınlara AP danışmanlık hizmetleri ve yöntem tercihlerine yönelik sorular içeren bir anket uygulanmıştır. Danışmanlık öncesi ve sonrası tercihleri karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya katılan 334 kadının ortalama gebelik sayısı ve ortalama yaşayan çocuk sayısı 3 olarak bulunmuşken, son doğumlarından bu yana ortalama 12 ay süre geçmiştir. Kadınların danışmanlık öncesi tercih etmeyi düşündükleri yöntemler arasında en sık bakırlı rahim içi araç (Cu-RİA), ikinci sırada kondom, üçüncü sırada kombine oral kontraseptif (KOK) yer alırken, danışmanlık sonrası kadınlar arasında Cu-RİA tercih sıklığında artış, diğer yöntemlerin tercih sıklığında ise azalış olmuştur. Kadınlar, AP danışmanlık hizmeti sonrası yöntem tercihini etkileyen en önemli faktör olarak yöntemin daha güvenli olduğunu düşünceleri olduğunu bildirmiştir. Çalışmanın bir diğer önemli bulgusu, kadınların yaşayan çocuk sayısı arttıkça uzun süreli koruyuculuk sağlayan yöntemleri daha fazla sıklıkla tercih etmeleridir. Bununla birlikte, kadınların %95,2'si AP danışmanlık hizmeti sunan personelin ilk önerdiği yöntemi tercih etmiştir.

Sonuç: AP danışmanlık hizmeti kadınların tercihlerine önemli düzeyde etki etmektedir. Bu hizmetlerin erişilebilir ve ulaşılabilir olması, kadınların kendi kişisel özellik ve sağlık durumlarına uygun kontraseptif yöntem tercihini kolaylaştırabilecektir.

Anahtar Kelimeler: Aile planlaması danışmanlığı, kontraseptif yöntem, yöntem tercihi.

ABSTRACT

Aim: Everyone has the right to decide whether or not to have children, when to have children; to achieve effective and reliable family planning (FP) methods equally; and to receive FP counseling services. The aim of this study is to investigate the effects of women's characteristics and FP counseling service on women's choice of FP method.

Material and Methods: This cross-sectional observational study was conducted with 18-45 year aged healthy volunteers who admitted to the Family Planning Unit of the Gynecology and Obstetrics Clinic of a tertiary center. A questionnaire including questions about FP counseling services and method preferences was applied to women. Pre and post counseling preferences were compared.

Results: The median gravidity and the median number of living children of 334 women who participated in the study were both found 3, while the median time has passed 12 months since their last birth. Among the methods that women consider to prefer before counseling, copper intrauterine device (IUD) was the most common, condom in the second place, combined oral contraceptive (POP) in the third place, while the frequency of choice of copper IUD increased and the frequency of choice of other methods decreased. Women reported that they thought the method was safer as the most important factor affecting method preference after FP counseling. Another important finding of the study is that, as the number of living children increases, women prefer methods that provide long-term protection more frequently. However, 95.2% of the women preferred the method recommended by the FP counselling staff.

Conclusion: FP counseling service has a significant impact on women's preferences. The availability and accessibility of these services will facilitate women's choice of contraceptive methods that are suitable for their characteristics and health status.

Keywords: Family planning counseling, contraceptive method, choice of method. an effective treatment option.

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:

Pınar Kırıcı

Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Atatürk Blv. No: 411, 02200 Merkez/Adıyaman

E-mail: kiricipinar@hotmail.com

Başvuru tarihi : 04.03.2020

Kabul tarihi : 14.05.2020

GİRİŞ

Uluslararası Planlı Ebeveynlik Federasyonu'na göre dünyada yılda yarım milyonun üzerinde kadın gebelik ve doğuma bağlı nedenlerle ölmektedir[1]. AP danışmanlık hizmeti, bir kadının özelliklerine ve ihtiyaçlarına en uygun kontraseptif yöntemin seçmesini sağlayarak üreme sağlığını iyileştirir. AP danışmanlığı, üreme hizmetlerinin geliştirilmesinde, doğum kontrolü ile ilgili bilgilerin sağlanmasında ve doğurgan çağdaki kadınlar için uzun dönemli aile planlamasının desteklenmesinde kilit bir rol oynayarak anne, bebek ve çocuk ölümlerini önler ve sosyoekonomik kalkınmaya katkıda bulunur [2,3].

Karşılanmamış AP hizmetleri, medikal, sosyal ve sosyolojik olarak önemli bir sorun olabilecek istenmeyen gebeliklere neden olabilmektedir [4]. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre yılda yaklaşık olarak 75 milyon istenmeyen gebelik oluşmakta ve bu gebelerin %65'i ya herhangi bir AP yöntemi kullanmamakta ya da geleneksel bir yöntem kullanmaktadır [5]. Yılda ortalama 25 milyon güvensiz düşük gerçekleşmekte ve yaklaşık 47.000 kadın bu sebeple hayatını kaybetmektedir [5].

Türkiye'de Sağlık Bakanlığı tarafından ücretsiz olarak sunulan AP hizmetleri, 1965 yılında yürürlüğe giren 557 sayılı Nüfus Planlaması Hakkında Kanun ile desteklenerek; anne ve bebek sağlığını iyileştirici sonuçlar yaratmıştır [6]. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2018 (TNSA 2018) sonuçlarına göre, Türkiye'de kadınların sadece %49'u modern bir AP yöntemi kullanıyorken, %30'u herhangi bir yöntem kullanmamaktadır. TNSA 2018'in bir diğer çarpıcı bulgusu, kadınların %12'sinde karşılanmamış AP hizmeti varlığıdır. Türkiye'de modern yöntem kullanımının nispeten düşük olması ve karşılanmamış AP hizmetlerinin yüksekliği kadın sağlığı açısından önemli bir sorun olarak görülmektedir[7].

AP danışmanlık hizmeti sırasında; eğitim ve danışmanlık veren personel, kontraseptif yöntem seçimi konusunda kişilere tavsiye sağlayabilir. Bununla birlikte, AP danışmanlık hizmeti sunan personele ait bilgi ve beceri eksiklikleri ve hizmeti alan kişilerle arasındaki yetersiz iletişim; yöntemlerin uygun kullanımı ve yöneme ait yan etkilerle ilgili önemli bilgilerin açıklanmasını zorlaştırabilir ve dolayısıyla yöntemin kullanımında kesilmeye neden olabilir [5]. Bu nedenle iyi yapılandırılmış AP danışmanlık hizmetleri, kadınların modern ve etkili yöntem kullanımını artırarak, kadın ve çocuk sağlığını koruyucu ve geliştirici etkiler yaratır.

Tüm bu bilgiler ışığında, bu çalışmanın amacı, tersiyer bir merkezin AP birimine başvuran sağlıklı ve gönüllü kadınlara sunulan AP danışmanlık hizmetinin kadınların kontraseptif yöntem tercihine etkisini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Temmuz 2018-Ocak 2019 tarihleri arasında Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Aile Planlaması Birimine başvuran 356 hastanın verileri kullanılarak yapılan kesitsel bir çalışmadır. AP birimine 356 kadın başvurmuştur. Kadınların tümü çalışmaya katılım açısından değerlendirilmiştir.

Çalışma Adıyaman Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (22.05.2018 tarihli ve 2018/4-15 sayılı). Çalışmaya katılmaya aday tüm katılımcılar sözel olarak bilgilendirilmiş ve bireysel onamları alınmıştır. Çalışma; İyi Klinik Uygulamalar Standartlarına uygun şekilde yürütülmüş ve makale yazımında Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology (STROBE) kontrol listesi kullanılmıştır [9].

Çalışma popülasyonu

Çalışma öncesinde GPower yazılımı kullanılarak, minimum örneklem büyüklüğü hesaplanmış; 0,2 etki büyüklüğü, 0,05 tip 1 hata, 0,95 güç ve 1 serbestlik derecesi için n=325 olarak bulunmuştur.

Temmuz 2018-Ocak 2019 tarihleri arasında AP birimine başvuran 334 sayıda hasta çalışmaya katılmaları için değerlendirilmiştir. Çalışmaya dâhil edilme kriterleri 18-45 yaş arası olmak ve kontraseptif yöntem kullanmak için AP birimine başvurmuş olmalarıdır.

18 yaşın altında olmak, Türkçe konuşma ve yazma konusunda eksikliği bulunmak, başvuru öncesi kullanmak istediği yöntemi kendisi belirleyerek başvurmuş olmak ve çalışma için yazılı onam vermemiş olmak çalışma için dışlanma kriterleridir.

Veri kaynağı ve çalışmanın değişkenleri

Veriler çalışmaya katılmayı kabul eden katılımcılara yüz yüze görüşme tekniği ile uygulanan anket ile toplanmıştır. Ankette, sosyodemografik özellikler (yaş, boy, vücut ağırlığı, medeni durum, öğrenim durumu ve hane halkı aylık geliri), obstetrik özellikler (gravida, parite, abortus), ve AP yöntemine ilişkin sorulara yer verilmiştir.

Boy ve vücut ağırlığı kullanılarak beden kitle indeksi (BKİ) hesaplanmıştır. BKİ 18,5 kg/m²'nin altında ise zayıf, 18,5-24,9 kg/m² arasında ise normal kilolu, 25-29,9 kg/m² arasında ise fazla kilolu, 30 kg/m² ve üzerinde ise obez olarak sınıflandırılmıştır.

Danışmanlık hizmeti AP yöntemleri ve danışmanlığı sertifikasına sahip ve tarafsız bir ebe tarafından AP danışmanlık yönergelerine uygun şekilde verilmiş, kesin bir karara varılmadığı durumlarda birim sorumlusu olan tarafsız bir kadın hastalıkları ve doğum uzmanına danışılmıştır.

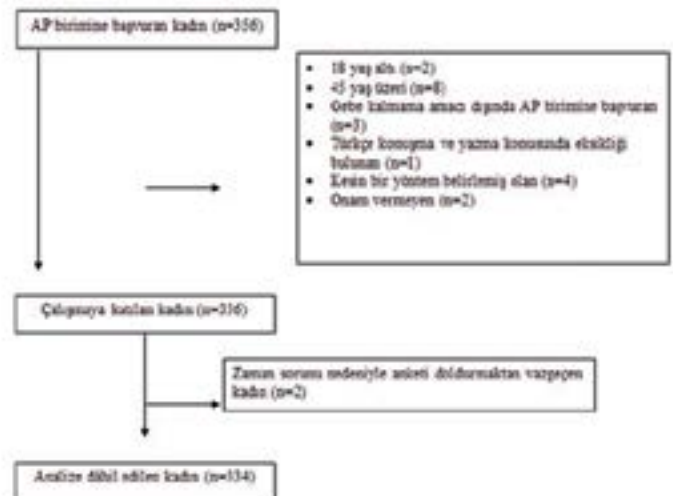
İstatistik analiz

Veriler SPSS 23 istatistik yazılımı (IBM Corp. in Armonk, NY) kullanılarak analiz edilmiştir. Normal dağılıma uymayan sayısal değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ortanca ve minimum-maksimum değerler, kategorik değişkenlerin ise frekans (n) ve yüzde (%) ile gösterilmiştir. Sayısal değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Danışmanlık öncesi ve sonrası yöntem tercihlerinin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-kare testi ve Fisher's Exact Test kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık sınırı (p) 0,05 olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Kadınların 16'sı dahil edilme kriterlerini karşılamadığı için, 4'ü ise onam vermediği için çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmaya katılmayı kabul eden uygun kadınlardan 2'si anketi yarıda bırakmıştır. Bu iki kadına sözel olarak sorulduğunda, her iki kadın da yarıda bırakma sebebi olarak o an yeterli süresinin olmadığını bildirmiştir (Şekil 1).

Şekil 1. Çalışmanın akış şeması



Katılımcı kadınların ortanca yaşı 31,5 yıl iken en düşük 18 en yüksek ise 43 olarak saptanmıştır. BKİ sınıflamasına göre kadınların 4'ü (%1,2) zayıf, 115'i (%34,4) normal kilolu, 153'ü (%45,8) fazla kilolu ve 62'si ise (%18,6) obezdir. Kadınların hepsi evli iken, 90'ı (%26,9) ilkökul mezunu, 85'i (%25,4) ortaokul mezunu, 92'si (%27,6) lise mezunu ve 67'si (%20,1) üniversite ve üzeri öğrenim düzeyine sahiptir. Kadınların 20'si (%6,0) 1000 TL hane halkı gelirine sahip iken, %44,6'si 1000-2000 TL arası, yaklaşık yarısı ise 2000TL ve üzeri hane halkı gelirine sahiptir (Tablo 1).

Tablo 1. Katılımcıların sosyodemografik özellikleri

Özellik (n=334)	
Yaş (yıl), Ortanca (minimum-maksimum)	31,5 (18,0-43,0)
Beden kitle indeksi, n (%)	
Zayıf	4 (1,2)
Normal kilolu	115 (34,4)
Fazla kilolu	153 (45,8)
Obez	62 (18,6)
Medeni durum, n (%)	
Bekâr	0 (0,0)
Evli	334 (100,0)
Öğrenim durumu, n (%)	
İlkokul mezunu	90 (26,9)
Ortaokul mezunu	85 (25,4)
Lise mezunu	92 (27,6)
Üniversite mezunu	61 (18,3)
Yüksek lisans ve üzeri	6 (1,8)
Hane halkı aylık geliri, n (%)	
1000 TL altı	20 (6,0)
1000-2000 TL arası	149 (44,6)
2000-3000 TL arası	68 (20,4)
3000-4000 TL arası	53 (15,9)
4000 TL üzeri	44 (13,2)

n: Hasta sayısı, TL: Türk Lirası

Kadınların ortanca gebelik sayısı 3, ortanca canlı doğum sayısı 3, ortanca düşük sayısı 0, ortanca küretaj sayısı 0 ve ortanca yaşayan çocuk sayısı 3 olarak bulunmuştur. Kadınların 213'ünün (%63,8) son doğumu vajinal yolla, 121'inin ise (%36,2) sezaryen ile gerçekleşmiştir. Kadınların son doğumlarından bu yana ortanca 12,0 ay süre geçmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Katılımcıların obstetrik özellikleri

Özellik (n=334)	
Gebelik sayısı, Ortanca (minimum-maksimum)	3,0 (1,0-9,0)
Canlı doğum sayısı, Ortanca (minimum-maksimum)	3,0 (1,0-8,0)
Düşük sayısı, Ortanca (minimum-maksimum)	0,0 (0,0-1,0)
Küretaj sayısı, Ortanca (minimum-maksimum)	0,0 (0,0-4,0)
Yaşayan çocuk sayısı, Ortanca (minimum-maksimum)	3,0 (1,0-8,0)
Son doğum şekli, n (%)	
Vajinal	213 (63,8)
Sezaryen	121 (36,2)
Son doğumdan sonra geçen zaman (ay), Ortanca (minimum-maksimum)	12,0 (1,0-108,0)

n: Hasta Sayısı

Kadınların danışmanlık öncesi tercih etmeyi düşündükleri ve danışmanlık sonrası tercih ettikleri yöntemlerin karşılaştırması Tablo 3'te sunulmuştur. Buna göre, 120 kadın (%35,9) danışmanlık öncesi bakırlı rahim içi araç (Cu-RİA) tercih etmeyi düşünürken, danışmanlık sonrası 302 kadın (%90,4) Cu-RİA'yı tercih etmiştir. Aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş-

tur ($p<0,001$). Bunun dışında, danışmanlık öncesi diğer AP yöntemlerini tercih etmeyi düşünen kadınların danışmanlık sonrası tercihini değiştirmesi istatistiksel olarak anlamlıdır. Geri çekme yöntemini tercih etmeyi düşünen 3 kadın, danışmanlık sonrası diğer yöntemleri tercih etmiş, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,249$) (Tablo 3).

Tablo 3. Katılımcıların danışmanlık öncesi ve danışmanlık sonrası yöntem tercihleri

Yöntem tercihi (n=334)	Danışmanlık öncesi, n (%)	Danışmanlık sonrası, n (%)	p
Bakırlı RİA	120 (35,9)	302 (90,4)	<0,001*
Hormonlu RİA	8 (2,4)	1 (0,3)	0,038**
KOK	58 (17,4)	16 (4,8)	<0,001*
Kondom	67 (20,1)	8 (2,4)	<0,001*
BTL	31 (9,3)	3 (0,9)	<0,001*
Deri altı implant	20 (6,0)	4 (1,2)	<0,001*
DMA	27 (8,1)	0 (0,0)	<0,001*
Gerçek çekme	3 (0,9)	0 (0,0)	0,249**

RİA: Rahim içi araç, KOK: Kombine oral kontraseptif, BTL: Bilateral tubal ligasyon, DMA: Depo Medroksiprogesteron Asetat.

* Pearson Ki-kare testi kullanılmıştır.

** Fisher's Exact Test kullanılmıştır.

Kadınların 269'u (%80,5)'i, danışmanlık sonrası yöntem tercihini etkileyen en önemli faktörün yöntemin daha güvenilir olması olduğunu, 38'i (%11,4) kolay uyum sağlayabileceği bir yöntem olması olduğunu ve 27'si (%8,1) ise kısa süreli bir yöntem olması olduğunu belirtmiştir (Tablo 4).

Tablo 4. Katılımcıların danışmanlık sonrası tercihlerinin en önemli sebepleri

En önemli tercih sebebi (n=334)	n (%)
Daha güvenli olduğunu düşünme	269 (80,5)
Daha kolay uyum sağlama	38 (11,4)
Kısa süreli koruma sağlaması	27 (8,1)

n: Hasta Sayısı

Bir yaşayan çocuğa sahip olan 36 kadının 9'u (%25,0) kısa süreli, 27'si (%75,0) uzun süreli; iki çocuğa sahip olan 95'inin 6'sı (%6,3) kısa süreli, 89'u (%93,7) uzun süreli; üç ve üzeri yaşayan çocuğa sahip olan 203 kadının ise 9'u (%4,4) kısa süreli, 194'ü (%95,6) uzun süreli koruma sağlayan AP yöntemi tercih etmiştir. Dağılımlar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$) (Tablo 5).

Tablo 5. Katılımcıların yaşayan çocuk sayılarına göre danışmanlık sonrası yöntem tercihlerinin dağılımı

	Yöntem Tercihi					Toplam		p
	Kısa süreli koruma sağlayan		Uzun süreli koruma sağlayan					
	n	%	n	%	n	%		
Yaşayan çocuk sayısı	1	9	25,0	27	75,0	36	100,0	<0,001*
	2	6	6,3	89	93,7	95	100,0	
	3 ve üzeri	9	4,4	194	95,6	203	100,0	
Toplam		24	7,2	310	92,8	334	100,0	

* Pearson Ki-kare testi kullanılmıştır.

AP danışmanlık hizmeti sunan personelin ilk olarak Cu-RİA önerdiği 299 kadının 293'ü (%98,0) Cu-RİA tercih etmişken, diğerleri daha farklı bir yöntem tercih etmişlerdir. Danışman personel kimseye hormonlu (levoneorgesterollü) RİA önermemişken, kombine oral kontraseptif (KOK) önerdiklerinin yaklaşık üçte ikisi KOK, kalanı ise Cu-RİA tercih etmiştir. AP danışmanlık personelinin kondom kullanımı önerdiği 8 kadından 7'si (%87,5) kondom tercih etmişken,

bilateral tubal ligasyon (BTL) önerdiği bir BTL tercih etmiştir. Danışman, 4 kadına deri altı implant önermişken, bu kadınların 3'ü bu öneriye uygun tercih yapmış, biri ise Cu-RİA'yı tercih etmiştir. Sonuç olarak, 334 kadının 318'i (%95,2) AP danışmanının ilk olarak önerdiği yöntemi tercih etmiştir (Tablo 6)

Tablo 6. Danışmanlık hizmeti sunan personelin ilk önerdiği yöneme göre katılımcıların tercih ettikleri yöntem dağılımı.

	Katılımcıların tercih ettikleri yöntem												Toplam		
	Bakırlı RİA		Hormonlu RİA		KOK		Kondom		BTL		Deri altı implant				
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Danışmanlık hizmeti sunan personelin ilk önerdiği yöntem	Bakırlı RİA	293	98,0	0	0,0	2	0,7	1	0,3	2	0,7	1	0,3	299	100,0
	Hormonlu RİA	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,00
	KOK	8	36,4	0	0,0	14	63,6	0	0,0	0	0,0	0	0,0	22	100,0
	Kondom	0	0,0	1	12,5	0	0,0	7	87,5	0	0,0	0	0,0	8	100,0
	BTL	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	100,0	0	0,0	1	100,0
	Deri altı implant	1	25,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	75,0	4	100,0
Toplam		302	90,4	1	0,3	16	4,8	8	2,4	3	0,9	4	1,2	334	100,0

RİA: Rahim içi araç, KOK: Kombine oral kontraseptif, BTL: Bilateral tubal ligasyon, n: Hasta Sayısı

TARTIŞMA

Bu çalışmada bir üniversite hastanesi kadın hastalıkları ve doğum bölümü altında hizmet sunan aile planlaması birimine başvuran kadınların kontraseptif yöntem tercihlerini etkileyen faktörleri araştırılmıştır. Kadınların danışmanlık öncesi tercih etmeyi düşündükleri yöntemler arasında en sık Cu-RİA kullanımı, ikinci sırada kondom kullanımı, üçüncü sırada KOK kullanımı yer almaktaydı. Danışmanlık sonrası bu sıklık sıralaması pek değişmemiştir. Ancak danışmanlık sonrası kadınlar arasında Cu-RİA tercih sıklığında artış, diğer yöntemlerin tercih sıklığında ise azalma olmuştur. Kadınlar, AP danışmanlık hizmeti sonrası yöntem tercihini etkileyen en önemli faktör olarak yöntemin daha güvenli olduğunu düşünmeleri olduğunu bildirmiştir. Çalışmanın bir diğer önemli bulgusu, kadınların yaşayan çocuk sayısı arttıkça, bakırlı RİA, BTL, deri altı implant gibi uzun süreli koruyuculuk sağlayan yöntemleri daha fazla sıklıkla tercih etmeleridir. Bununla birlikte, kadınların %95,2'si AP danışmanlık hizmeti sunan personelin ilk önerdiği yöntemi tercih etmiştir.

Uzun süreli koruyucu etkiye sahip yöntemler istenmeyen gebeliklerin büyük çoğunluğunu önleyebilmektedir. Düşük ve orta gelirli ülkelerde istenmeyen gebeliği olan kadınların kullandıkları yöntemler incelendiğinde kadınların %30'unun kısa süreli, %5'inde ise uzun süreli koruyuculuk sağlayan yöntemlerin kullanıldığı görülmüştür [5]. Bir başka çalışmada kontraseptif yöntem kullanımında artışa rağmen istenmeyen gebeliklerin tüm gebeliklerin %30'unu oluşturduğu belirtilmiş olup, uzun süreli AP yöntemleri olan Cu RİA, levonorgesteröllü RİA ve implante kontraseptiflerin etkili ve güvenli seçenekler olduğu vurgulanmıştır [10]. Dahası aynı çalışmada bu yöntemlerin yeterince kullanılmadığı dünya çapında yaklaşık %15,5'inde intrauterin yöntemlerin ve sadece %3,4'ünde implante kontraseptif yöntemlerin kullanıldığı bildirilmiştir. Oysaki bu uzun etkili geri dönüşümlü kontraseptif yöntemler; kısa yöntemlerden daha etkili, günlük kontrol yada koital uyum gerektirmeyen, ucuz ve olumsuz östrojen yan etkilerinden bağımsız yöntemlerdir [10]. AP danışmanlığı sırasında, yöntemlerin kullanım kolaylığı, etkililiği, güvenliği ve geri dönüşümlü olmaları hakkında bilgi verildiğinde, uzun etkili yöntemler, kadınlar tarafından sadece "uzun etkili" değil, aynı zamanda "kalıcı" olarak da kabul edilmektedir [11].

Benzer olarak başka bir çalışmada üreme çağındaki kadınların %10'undan azında bu yöntemlerin kullanıldığı bildirilmiş, fakat uygun AP danışmanlığı ile bu oranın artırılarak istenmeyen gebeliklerin önlenilebileceği ve düşüklüğü azaltacağı vurgulanmıştır [12]. Bizim çalışmamızda bu çalışmalardan farklı olarak AP danışmanlık merkezine başvuran kadınlarda başvuru sırasında da

uzun süreli kontraseptif yöntemlerin ön planda düşünülmesidir. AP danışmanlık hizmeti ile bu kadınlarda güvenli yöntemlerin seçim sıklığı artmıştır.

Düşük ve orta gelirli ülkelerde çeşitli sosyoekonomik ve kültürel faktörler nedeniyle yüksek düzeyde karşılanmamış AP ihtiyacı eşlerin istememesi, kadınların yan etki konusundaki çekinceleri ve sağlığa olumsuz etkilerine dair önyargılar gibi nedenlere bağlanmıştır. Bu ülkelerde kadının yaşı ve öğrenim düzeyi arttıkça karşılanmamış AP ihtiyacı azalmakta, çocuk sayısı arttıkça ise ihtiyaç artmaktadır [13]. Gana'da 5 kentsel aile planlaması kliniğine başvuran kadınlar arasında yapılan bir çalışmada, Pakistan'da bir üniversite hastanesinde yapılan bir çalışmada ve Hindistan'da doğurganlık çağındaki kadınlar üzerinde yapılan araştırmalarda; AP danışmanlık hizmeti ile yan etkilerin açıklanması ve yapılan öneriler sonucu tercihlerin değiştiği, doğurganlık arttıkça AP danışmanlık hizmetinin arttığı ve uzun süreli, etkili kontraseptif yöntemlerin tercih edildiği bildirilmiştir [14-16]. Bizim çalışmamızda da doğurganlık arttıkça AP danışmanlık için başvuru oranının arttığı ve AP danışmanlık hizmeti alan kadınların önerilen ilk yöntemi tercih ettiği görülmüştür. Yöntemlerin etkinliği ve yan etkileri konusunda kadınlara yeterli AP danışmanlık verilmesi, kadınların "uygun" yöntem tercihini kolaylaştırabilecektir.

Avusturya, Belçika, Çek Cumhuriyeti ve Slovakya, Hollanda, Polonya, İsveç, İsviçre, İsrail, Rusya ve Ukrayna'da doğum kontrol danışmanlığı öncesi ve sonrası kadınların kontraseptif seçeneklerini değerlendiren kesitsel bir çalışma olan CHOICE çalışmasında da benzer şekilde danışmanlığın kadınların tercihini etkilemede önemli bir etken olduğu sonucuna varılmıştır [17-19]. Bu bulguda bizim çalışmamızı desteklemektedir.

AP danışmanlık hizmetlerinin içeriğinin ve sunum türünün hizmeti alanlar tarafından kabulü, bu kişilerin sosyokültürel ve demografik özellikleri ile doğrudan ve yüksek düzeyde ilişkilidir [20-24]. Bir çalışmada sosyoekonomik düzeyi düşük kadınlarda yetersiz AP danışmanlık hizmetine bağlı olarak istenmeyen gebeliklerin arttığı, AP danışmanlık hizmeti alan kadınlarda bu oranın azaldığı bildirilmiştir [25]. AP danışmanlığı sırasında, tüm bu etkenler göz önünde bulundurularak kadınlarla iletişim kurulması, kadınların yöntem tercihi kararlarını destekleyebilir ve tutarlı seçimler yapmalarına yardımcı olabilir [22]. Çalışmamıza katılan kadınların yüksek öğrenim düzeyine sahip olması AP danışmanlık hizmetindeki başarılarımızı ve çalışmada geleneksel yöntem kullanımının düşüklüğünü açıklayabilir.

Çalışmanın kısıtlılıkları arasında en önemlisi, çalışmanın tek merkezli olmasıdır. Bir diğer önemli kısıtlılık ise, çalışma konusunun katılımcılar açısından nispeten özel olması nedeniyle verilen cevaplarda yanlılık olabileceğidir.

Bunu test edebilmek için katılımcılara anketi doldururken hissettikleri rahatlığı 1 ile 5 puan arasında değerlendirmesi istenmiş, sonuçlara göre yalnızca dört katılımcı 3 puan, 41 katılımcı 4 puan ve 289 katılımcı ise 5 puan vermiştir. Bu sonuç, kadınların çoğunun anketi rahat bir şekilde doldurduğunu göstermiştir. Çalışmanın bir diğer kısıtlılığı ise, kadınların kontraseptif yöntem tercihine etkili olabilecek, eşlerin yöntem tercihi gibi önemli diğer faktörlerin analize alınamamış olmasıdır[26]. Çalışma sonuçlarını topluma genellemeden önce tüm bu kısıtlılıklar göz önünde bulundurulmalıdır.

SONUÇ

AP danışmanlık hizmeti kadınların tercihlerine önemli düzeyde etki etmekte olup uygun yöntemlerin seçimi üzerinde olumlu katkıları bulunmaktadır. Bu hizmetlerin erişilebilir olması ve kadınların akıllarındaki sorulara cevap verebilecek yeterlilikte olması; kadınların kendi kişisel özellik ve sağlık durumlarına uygun kontraseptif yöntem tercihini kolaylaştırabilecektir.

Çıkar çatışması ve finansal destek

Bu çalışmanın hiçbir aşamasında hiçbir kişi, kurum ya da kuruluştan maddi destek alınmamıştır. Ayrıca yazarlar arasında hiçbir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Teşekkür

Ankete katılarak bu çalışmanın yapılmasında emeği bulunan tüm kadınlara teşekkür ederiz.





REFERANSLAR

1. Sexual rights: an IPPF declaration. Londra, İngiltere: International Planned Parenthood Federation; 2008.
2. Okour AM, Saadeh RA, Zaqoul M. Evaluation of Family Planning Counselling in North Jordan. Sultan Qaboos University medical journal. 2017;17:e436-e43. <https://doi.org/10.18295/squmj.2017.17.04.010>
3. Mbizvo MT, Phillips SJ. Family planning: choices and challenges for developing countries. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology. 2014;28:931-43. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2014.04.014>
4. Abbott J, Feldhaus KM, Houry D, Lowenstein SR. Emergency contraception: what do our patients know? Annals of emergency medicine. 2004;43:376-81. <https://doi.org/10.1016/S019606440301120X>
5. Bellizzi S, Mannava P, Nagai M, Sobel HL. Reasons for discontinuation of contraception among women with a current unintended pregnancy in 36 low and middle-income countries. Contraception. 2020;101:26-33. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2019.09.006>
6. Koyuncuer A. Kontrasepsiyon ve Türkiye'de Durum. Sürekli Tıp Eğitim Dergisi. 2004;13:455-9
7. 2018 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması. Ankara, Türkiye: Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, T.C. Cumhurbaşkanlığı Strateji ve Bütçe Başkanlığı ve TÜBİTAK; 2019.
8. Family planning: accelerating the way ahead. The Lancet. 2017;390:2527. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33247-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33247-6)
9. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for Reporting Observational Studies. 2007;18:800-4. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3181577654>
10. Blumenthal PD, Voedisch A, Gemzell-Danielsson K. Strategies to prevent unintended pregnancy: increasing use of long-acting reversible contraception. Human reproduction update. 2011;17:121-37. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmq026>
11. Ruddick C. Long-acting reversible contraception: reducing unintended pregnancies. Community practitioner : the journal of the Community Practitioners' & Health Visitors' Association. 2009;82:24-7

12. Lotke PS. Increasing Use of Long-Acting Reversible Contraception to Decrease Unplanned Pregnancy. Obstetrics and gynecology clinics of North America. 2015;42:557-67. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2015.07.008>
13. Wulifan JK, Brenner S, Jahn A, De Allegri M. A scoping review on determinants of unmet need for family planning among women of reproductive age in low and middle income countries. BMC women's health. 2016;16:2-. <https://doi.org/10.1186/s12905-015-0281-3>
14. Rominski SD, Sk Morhe E, Maya E, Manu A, Dalton VK. Comparing Women's Contraceptive Preferences With Their Choices in 5 Urban Family Planning Clinics in Ghana. Global health, science and practice. 2017;5:65-74. <https://doi.org/10.9745/GHSP-D-16-00281>
15. Memon A, Hamid S, Kumar R. Client Satisfaction And Decision Making Amongst Females Visiting Family Planning Clinics In Hyderabad, Pakistan. Journal of Ayub Medical College, Abbottabad : JAMC. 2017;29:626-9
16. Chhabra HK, Mohanty IR, Mohanty NC, Thamke P, Deshmukh YA. Impact of Structured Counseling on Choice of Contraceptive Method Among Postpartum Women. Journal of obstetrics and gynaecology of India. 2016;66:471-9. <https://doi.org/10.1007/s13224-015-0721-x>
17. Egarter C, Frey Tirri B, Bitzer J, Kaminsky V, Oddens BJ, Prilepskaya V, et al. Women's perceptions and reasons for choosing the pill, patch, or ring in the CHOICE study: a cross-sectional survey of contraceptive method selection after counseling. BMC women's health. 2013;13:9-. <https://doi.org/10.1186/1472-6874-13-9>
18. Bitzer J, Gemzell-Danielsson K, Roumen F, Marintcheva-Petrova M, van Bakel B, Oddens BJ. The CHOICE study: effect of counselling on the selection of combined hormonal contraceptive methods in 11 countries. The European journal of contraception & reproductive health care : the official journal of the European Society of Contraception. 2012;17:65-78. <https://doi.org/10.3109/13625187.2011.637586>
19. Yeshaya A, Ber A, Seidman DS, Oddens BJ. Influence of structured counseling on women's selection of hormonal contraception in Israel: results of the CHOICE study. International journal of women's health. 2014;6:799-808. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S45397>
20. Verran A, Evans S, Lin DJ, Griffiths F. The experiences and perceptions of family planning of female Chinese asylum seekers living in the UK. The journal of family planning and reproductive health care. 2015;41:122-7. <https://doi.org/10.1136/fjprhc-2013-100764>
21. Nelson AL, Cohen S, Galitsky A, Hathaway M, Kappus D, Kerolous M, et al. Women's perceptions and treatment patterns related to contraception: results of a survey of US women. Contraception. 2018;97:256-73. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2017.09.010>
22. Madden T, Secura GM, Nease RF, Politi MC, Peipert JF. The role of contraceptive attributes in women's contraceptive decision making. American journal of obstetrics and gynecology. 2015;213:46.e1-e6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.01.051>
23. Marshall C, Guendelman S, Mauldon J, Nuru-Jeter A. Young Women's Contraceptive Decision Making: Do Preferences for Contraceptive Attributes Align with Method Choice? Perspectives on sexual and reproductive health. 2016;48:119-27. <https://doi.org/10.1363/48e10116>
24. Callegari LS, Zhao X, Schwarz EB, Rosenfeld E, Mor MK, Borrero S. Racial/ethnic differences in contraceptive preferences, beliefs, and self-efficacy among women veterans. American journal of obstetrics and gynecology. 2017;216:504.e1-e10. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.12.178>
25. Morse JE, Ramesh S, Jackson A. Reassessing Unintended Pregnancy: Toward a Patient-centered Approach to Family Planning. Obstetrics and gynecology clinics of North America. 2017;44:27-40. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2016.10.003>

26.Lundgren R, Cachan J, Jennings V. Engaging men in family planning services delivery: experiences introducing the Standard Days Method® in four countries. World health & population. 2012;14:44-51. <https://doi.org/10.12927/whp.2013.23097>

DOI: 10.38136/jgon.696818

Doğum İndüksiyonunda Dinoproston Peser Yerleştirilmesi Öncesi Vajinal Duşun Etkinliği, Bir Randomize Kontrollü Çalışma**Efficacy Of Vaginal Douching Before The Application Of Dinoprostone Pessary In Labour Induction, A Randomized Controlled Study**Banuhan ŞAHİN¹Samettin ÇELİK²Canan SOYER ÇALIŞKAN²Şafak HATIRNAZ³ Orcid ID:0000-0002-8711-1584 Orcid ID:0000-0002-6407-1129 Orcid ID:0000-0002-9889-5249 Orcid ID:0000-0001-8859-0639¹ Amasya University Sabuncuoğlu Şerefeddin Training and Research Hospital, Gynecology and Obstetrics Department, Amasya, Turkey² Samsun Training and Research Hospital, Gynecology and Obstetrics Department, Samsun, Turkey³ Medicana Samsun International Hospital, Gynecology and Obstetrics Department, Samsun, Turkey**ÖZ**

Amaç: Doğum indüksiyonu için vajine dinoproston peser yerleştirilmesi öncesi uygulanabilen vajinal duşun doğum ve yenidoğan sonuçlarına etkisini incelemek.

Materyal ve metod: Bu prospektif çalışmada doğum indüksiyonu yapılan 240 tekil, term gebe iki gruba randomize edildi. Vajinal duş ile dinoproston peser yerleştirilen grup (n=103) ile vajinal duş olmaksızın dinoproston peser yerleştirilen grup (n=116) birincil olarak vajen içi dinoproston yerleştirme süresi ikincil olarak vajen içine dinoproston yerleştirme başlangıcından aktif faza kadar olan süre, vajen içine dinoproston yerleştirme başlangıcından serviksın tamamen açılmasına kadar geçen süre, indüksiyon ihtiyacı, doğum şekli (vajinal/sezeryan), ve uterus hiper-stimülasyonu yönünden karşılaştırıldı. Doğum ağırlığı, 5. Dakika Apgar skoru, entübasyon ihtiyacı, mekonyum varlığı, ve fetal enfeksiyon her iki grubun yenidoğanları arasında karşılaştırıldı. Veriler Student's-t test, Mann-Whitney U test and Pearson Chi-square test kullanılarak istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Vajinal duş ile vajen içine dinoproston peser yerleştirilen grubun dinoproston aplikasyon süresi (p=0.001), dinoproston peser aplikasyonu başlangıcından aktif faza kadar olan süre (p=0.001) ve dinoproston peser aplikasyonu başlangıcından serviksın tamamen açılmasına kadar geçen süre (p=0.001) vajinal duş yapılmayan gruba göre daha kısaydı. Doğum şekli grupları arasında istatistiksel farklılık göstermiyordu (p=0.414). Uterus hiper-stimülasyonu vajinal duş yapılan grupta daha fazla olsa da istatistiksel anlama ulaşmamaktaydı (p=0.058). Yenidoğan ortalama ağırlığı ve 5. Dakika Apgar skoru vajinal duş yapılan grupta daha fazlaydı (p=0.660, 0.091), fakat entübasyon ihtiyacı, mekonyum varlığı, ve fetal enfeksiyon oranı istatistiksel anlamda daha düşüktü (sırasıyla p=0.007, 0.018, 0.011).

Sonuç: Uygulaması güvenli, kolay ve ucuz bir prosedür olan vajen içi dinoproston peser aplikasyonu öncesi vajinal duş, anne ve fetal olumsuz sonuçlara yol açmaksızın kadınlarda doğum indüksiyonunu hızlandırabilir.

Anahtar kelimeler: dinoproston, doğum indüksiyonu, vajinal duş.

ABSTRACT

Aim: To investigate the effects on delivery and neonatal outcomes of vaginal douching, which can be performed before the application of dinoprostone pessary in the vagina for labour induction.

Materials and Method: In this prospective study 240 women with singleton, term pregnancy who underwent labour induction, were randomized into two groups. Application of dinoprostone pessary intra-vaginally with vaginal douching group (n=103) and it without vaginal douching group (n=116) were compared firstly for duration of dinoprostone application intra-vaginally secondly for duration from the beginning of dinoprostone application intra-vaginally to the active phase of labor, duration from the beginning of dinoprostone application intra-vaginally to total cervical dilatation, induction need, route of delivery (vaginal/cesarean), and uterine hyperstimulation. The birth weight, 1 and 5-minute Apgar scores, intubation need, NICU admission, presence of meconium, and fetal infection were compared between the newborns of the two groups. Data were statistically compared using the Student's-t test, Mann-Whitney U test and Pearson Chi-square test.

Results: Intra-vaginal dinoprostone pessary application with vaginal douching compared it without douching had shorter duration of dinoprostone application (p=0.001), duration from the beginning of dinoprostone application to the active phase of labor (p=0.001) and duration from the beginning of dinoprostone application to total cervical dilatation (p=0.001). Route of delivery was not statistically different between the groups (p=0.414). Uterine hyperstimulation was more frequent in the vaginal douche group however it did not reach the statistical significance (p=0.058). Neonatal mean birth weight and 5-minute Apgar scores were higher in the vaginal douching group (p=0.660, 0.091) while intubation need, presence of meconium, and fetal infection rates were lower with statistical significance (p=0.007, 0.018, 0.011, respectively).

Conclusion: As a safe, easy to perform and cheap procedure, vaginal douching prior to dinoprostone pessary application intra-vaginally can augment the induction of labour in women without increasing maternal or fetal adverse outcomes.

Keywords: dinoprostone, labour induction, vaginal douching.

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:

Banuhan Şahin

Amasya University Medical School, Sabuncuoğlu Şerefeddin Training and Research Hospital, Obstetrics and Gynecology Department, Amasya,

E-mail: banuhansahin@gmail.com

Başvuru tarihi :06.03.2020

Kabul tarihi : 11.06.2020

INTRODUCTION

Labour induction is a common method used in obstetric practice for vaginal delivery in cases where antenatal follow-up has no more benefit on maternal and fetal health. Various mechanical or pharmacological agents can be used to induce cervical maturation and ripening in order to initiate labour (1). One of the most widely-used agents is Dinoprostone, a prostaglandin E2 derivative used in labor induction, which helps the development of cervical maturation and induces uterine contractions via prostaglandin E2 (PGE2) receptors (2). PGE2 exerts its action by increasing the local collagenase, elastase, glycosaminoglycan, dermatan sulphate and hyaluronic acid activities in the cervix and provides cervical effacement and dilatation (3). Dinoprostone can be used in various forms, such as vaginal gel, tablet and slow release pessary (Propess®).

The clinical efficacy of dinoprostone pessary administration for labor induction may vary according to the vaginal micro-environmental factors as humidity and pH in pregnant women (4, 5). They regulates the activity of vaginal prostaglandins and affects the absorption and metabolism of PGE2, thereby causing differences in the clinical activity of the drug (6). However, factors such as infections of the lower genital tract, bacterial vaginosis, semen, vaginal douching and amniotic fluid may alter the dissolution of dinoprostone pessary in the vagina (7). Impaired dinoprostone release due to these differences may result in alterations of the duration and route of delivery in clinical practice (8).

Vaginal douching is known to cause decreased acidity by dilution of vaginal normal discharge and a tendency to alkali pH by removing the lactobacilli mechanically in the vaginal microenvironment (9, 10). Yayla et al. claimed that women with vaginal dinoprostone administration following vaginal douching had a more rapidly induced labour compared to women with no vaginal douching for labour induction (11).

The aim of this study was to investigate the effect on delivery and neonatal outcomes of vaginal douching, which can be performed easily in clinical practice before the intra-vaginal application of dinoprostone pessary for labour induction.

MATERIALS AND METHODS

The study included 268 pregnant women with planned labour induction between 1 June 2018 and 1 December 2018 in Samsun Women and Children's Health Research and Training Hospital. Approval for the study was granted by the Local Ethics Committee (decision no: 09.2019.127) All participants were informed about the study and written consent was obtained from each.

The patients included were pregnant women, aged 18-42 years, with a single live pregnancy, gestational week ≥ 38 weeks, and vertex presentation, with no spontaneous uterine contractions or insufficient Bishop's score ≤ 4 . The exclusion criteria were set as membrane rupture (13 cases), suspicion of chorioamnionitis (10 cases), and multiple pregnancy (5 cases). The indications approved for labour induction were post-term ($\geq 42+0$) gestational week, oligohydramnios, intrauterine growth restriction, diabetes mellitus, and pre-eclampsia with ≥ 37 weeks.

The study group comprised 103 women who were administered dinoprostone (Propess®, Ferring, England, slow release system of 10 mg PGE2) intra-vaginal application following vaginal douching with sterile 0.9% NaCl serum (10 cc) for labour induction. The control group was formed of 116 women who were administered Propess® without vaginal douching. The group allocations were made according to a computer-generated randomization procedure. The demographic data of all pregnant women who were admitted to the delivery room were recorded and ultrasonography and cardiotocography examinations were performed. The initial cervical assessment and Bishop

score calculation were provided by two doctors who were blinded to study group allocation. With the onset of active labour, fetal heart rate and uterine myometrial activity were monitored continuously.

The duration of dinoprostone application in the posterior fornix of the vagina was calculated as the time from insertion to manual removal of the agent because of hyperstimulation or successful labour induction confirmed by vaginal examination (4 cm dilatation and 60% effacement of cervix) (12). Tachysystole was defined as at least six contractions for two consecutive 10-minute periods. Hyperstimulation syndrome was defined as the presence of tachysystole associated with non-reassuring FHR patterns (13). When an adequate labour pattern was not obtained despite dinoprostone, an oxytocin (Synpitan®, Deva, Turkey) infusion was started for an adequate contraction pattern of uterus.

Primary outcome was the duration of dinoprostone application intra-vaginally which indicates successful labour induction. The active phase of labour was accepted as from the time of 5 cm dilatation of the cervix with regular uterine contractions to the time of total cervical dilatation (12). Secondary outcomes were the duration from the beginning of dinoprostone application intra-vaginally to the active phase of labor, the duration from the beginning of dinoprostone application intra-vaginally to total cervical dilatation, induction need, route of delivery (vaginal/cesarean), and uterine hyperstimulation. The newborns of both groups were compared in respect of birth weight, 5-minute Apgar scores, intubation need, presence of meconium, and fetal infection.

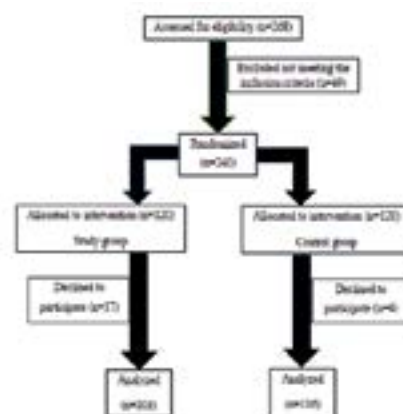
Statistical analysis: The sample size was calculated to be 96 with a 1:1 ratio with 80% power and 5% margin of error, and the mean duration from agent application to active phase onset was assumed to be 13.77 h in the study group and 18.25 h in the control group according to a previously published study (11).

Data obtained in the study were analysed statistically using NCSS 2007 software (Number Cruncher Statistical System, Kaysville, Utah, USA). Descriptive statistical methods (mean, standard deviation, median, frequency, percentage, minimum, maximum) were used to evaluate study data. Conformity to normal distribution of quantitative data was assessed using the Shapiro-Wilk test and graphic studies. The between-group comparisons of quantitative data with normal distribution were made using the Student's-t test, and the Mann Whitney U-test was applied to data that did not conform to normal distribution. The Pearson Chi-square test were used in the comparisons of qualitative data. A value of $p < 0.05$ was accepted as statistically significant.

RESULTS

The patient flow chart is listed in detail in Figure 1

Figure 1



Of the initial 268 women, 28 were excluded from the study because they did not meet the inclusion criteria. Two hundred and forty participants were randomly assigned to the study group of 120 women who had vaginal douching before dinoprostone pessary application and the control group of 120 women who received it without vaginal douching. Seventeen women in the study group and four women in control group were excluded because they declined to participate in the study.

The descriptive characteristics of groups are summarized in Table 1. There was no statistically significant difference between the groups in respect of the induction indications and initial Bishop scores ($p > 0.05$).

Table 1: Descriptive characteristics of the groups according to whether or not vaginal douching before application of dinoprostone intra-vaginally.

(-) (n=116)	Vaginal Douche		P-value
	(+) (n=103)		
Age (years)	26.66±6.12	25.36±4.54	^a 0.073
Gestational age (weeks)	39.64±2.03	40.26±1.52	^b 0.062
Gravidity	1-3 (1)	1-3 (1)	^b 0.609
Parity	0-2 (0)	0-2 (0)	^b 0.388
Primiparous	63 (54.3%)	49 (47.6%)	^c 0.319
Multiparous	53 (45.7%)	54 (52.4%)	
Abortion	0-3 (0)	0-5 (0)	^b 0.232
Induction indications			^c 0.423
Postterm	64 (55.2%)	58 (56.3%)	
Oligohydramnios	13 (11.2%)	15 (14.6%)	
IUGR	17 (14.7%)	10 (9.7%)	
Diabetes mellitus	16 (13.8%)	10 (9.7%)	
Preeclampsia	6 (5.2%)	10 (9.7%)	
Initial Bishop score	1-3 (3)	1-3 (3)	^b 0.111

VD: vaginal delivery, CD: Cesarean delivery. Variables presented as mean±SD, min-max (median) and n (%). ^aStudent-t Test, ^bMann Whitney U Test, ^cPearson Chi-Square Test. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$

The duration of dinoprostone application in the posterior fornix of vagina, the duration from the beginning of dinoprostone application intra-vaginally to the active phase of labor, the duration from the beginning of dinoprostone application intra-vaginally to total cervical dilatation were statistically significantly shorter in the vaginal douching group than in the group without vaginal douching ($p < 0.001$). Induction need was lower in the vaginal douching group compared to control group ($p < 0.001$). There was no statistically significant difference between the groups in respect of the route of delivery ($p = 0.414$). While uterine hyperstimulation was more frequent in the vaginal douching group, the difference between the groups did not reach statistical significance ($p = 0.058$) (Table 2). The neonatal outcomes of the groups are presented in Table 2. The intubation need, presence of meconium and fetal infection rates were lower in the group with vaginal douche before dinoprostone pessary ($p = 0.018$, $p = 0.018$, $p = 0.011$, respectively).

Table 2: Labour and neonatal outcomes of the groups according to whether or not vaginal douching before application of dinoprostone intra-vaginally.

	Vaginal Douche		p-value
	(-) (n=116)	(+) (n=103)	
Duration of dinoprostone application (h)	15.24±5.92	10.74±5.48	^a 0.001*
Duration from the beginning of dinoprostone application to the active phase of labor (h)	17.54±5.00	13.34±5.92	^a 0.001*
Duration from the beginning of dinoprostone application to total cervical dilatation (h)	26.38±11.55	15.73±7.25	^a 0.001*
Induction need (+)	85 (73.3%)	50 (48.5%)	^c 0.001*
	31 (26.7%)	53 (51.5%)	

Route of delivery (VD)	90 (77.6%)	75 (72.8%)	^c 0.414
	26 (22.4%)	28 (27.2%)	
(CD)			
Uterine hyperstimulation (+)	12 (10.3%)	20 (19.4%)	^c 0.058
	104 (89.7%)	83 (80.6%)	
(-)			
Birth weight (g)	3283.66±503.35	3354.85±386.18	^a 0.660
5 th min Apgar score	5-10 (9)	7-10 (9)	^b 0.091
Intubation need (+)	15 (12.9%)	4 (3.9%)	^c 0.018*
(-)	101 (87.1%)	99 (96.1%)	
Presence of meconium (+)	15 (12.9%)	4 (3.9%)	^c 0.018*
(-)	101 (87.1%)	99 (96.1%)	
Fetal infection (+)	12 (10.3%)	2 (1.9%)	^c 0.011*
(-)	104 (89.7%)	101 (98.1%)	

VD: vaginal delivery, CD: Cesarean delivery. Variables presented as mean±SD, min-max (median) and n (%). ^aStudent-t Test, ^bMann Whitney U Test, ^cPearson Chi-Square Test. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$.

DISCUSSION

The efficacy of intravaginal dinoprostone in labour induction between groups of women with and without vaginal douching before pessary application was investigated in this prospective randomized controlled study. The results of this study showed that favorable maternal and neonatal outcomes were in the vaginal douching group. The duration of dinoprostone application in the posterior fornix of vagina, the duration from the beginning of dinoprostone application intra-vaginally to the active phase of labor, the duration from the beginning of dinoprostone application intra-vaginally to total cervical dilatation was significantly shorter in the study group than the control group. The newborns of the women who had faster delivery following dinoprostone pessary and vaginal douching, had a lesser need for intubation, lower rates of presence of meconium, and fetal infection compared to women without vaginal douching prior to dinoprostone pessary application.

The vaginal humidity changes continuously throughout the lifetime of a woman, depending on hormonal and environmental factors. Vaginal douching with NaCl serum increases the efficiency of dinoprostone in the vagina by dilution of the normal vaginal discharge and mechanical removal of lactobacilli colonization. Döderlein bacilli in a healthy vagina produce lactic acid by consuming glycogen and keep the vagina pH acidic (3.8-4.5). However, an alkaline pH impairs the healthy endogenous vaginal microbiota and stimulates the reproduction of the pathogenic bacteria (14). Thus, when the vaginal pH is altered, the absorption and metabolism of drugs applied intra-vaginally may be changed and this may result in modifications of their effects (15, 16). In women administered vaginal dinoprostone for labour induction, the duration of active phase delivery has been shown to be shorter in a higher pH environment compared to a lower pH environment and a higher vaginal pH has been reported to enhance the functions of prostaglandin tablets and shorten the active phase of labor (17).

Vaginal douching decreases the density of vaginal flora components and changes the vaginal dissolution of dinoprostone agent (18). This change to a well absorbable environmental status provides the faster onset of dinoprostone activity as a result of vaginal douching. It was observed in the current study that pregnant women applied with vaginal douching prior to dinoprostone intra-vaginal application had faster labour compared to the pregnant women without vaginal douching. The increased bioavailability of agent occurring as a result of vaginal douching can be considered to have decreased the duration of dinoprostone pessary application in the posterior fornix of the vagina, the duration from the beginning of dinoprostone application intra-vaginally to

application intra-vaginally to total cervical dilatation and the need for induction. With the increasing activity of dinoprostone, uterine hyperstimulation was also increased in the pregnant women with vaginal douching, although the difference between the groups did not reach statistical significance.

Increased vaginal concentrations of PGE2 caused by uncontrolled labour induction interventions could result in uterine tachysystole (hyperstimulation). Increased meconium status, increased cesarean delivery rates and low Apgar scores may be encountered due to unfavorable fetal heart rates accompanying this condition (19). In the current study, higher uterine hyperstimulation rates were observed in the pregnant women with vaginal douching prior to dinoprostone application, although this did not worsen the neonatal outcomes. Cesarean delivery rates and chorioamnionitis risks are known to be higher in pregnant women with a prolonged first stage of labour (20). In the current study, fetal infections were less common in pregnant women with vaginal douching prior to dinoprostone application due to the shortening of the first stage of labour.

A limitation of this study is that the vaginal pH value was not assessed objectively in the pregnant women with and without vaginal douching before and after dinoprostone pessary admission, therefore the exact vaginal pH values of the women were not known. In future research, pH assessment should be performed to detect the optimal vaginal pH for dinoprostone efficacy in labor induction.

In conclusion, the results of this study have shown that vaginal douching prior to intra-vaginal dinoprostone application may augment the bioavailability of dinoprostone by increasing the vaginal humidity and pH. For pregnant women with planned labour induction, vaginal douching can be easily performed before intravaginal dinoprostone pessary application and it can provide safe and rapid labor.

Acknowledgments

The abstract of this study was presented orally at the Karadeniz Gynecology and Obstetrics Congress, Samsun, on 07.04.2019 (OP no: 32).




Disclosure of interest

The authors report no conflict of interests.

REFERENCES

- Chowdhary A, Bagga R, Jasvinder Kalra, Jain V, Saha SC, Kumar P. Comparison of intracervical Foley catheter used alone or combined with a single dose of dinoprostone gel for cervical ripening: a randomised study. *J Obstet Gynaecol.* 2019;39:461-7.
- Yount SM, Lassiter N. The Pharmacology of Prostaglandins for Induction of Labor. Vol. 58, *J Midwifery Womens Health.* 2013. p. 133-44.
- Bakker R, Pierce S, Myers D. The role of prostaglandins E1 and E2, dinoprostone, and misoprostol in cervical ripening and the induction of labor: a mechanistic approach. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;296:167-79.
- Lyrenäs S, Clason I, Ulmsten U. In vivo controlled release of PGE2 from a vaginal insert (0.8 mm, 10 mg) during induction of labour. *BJOG.* 2001;108:169-78.
- Basirat Z, Barat SH, Ghanbarpour A, Golsorkhtabar-Amiri M. Does vaginal pH affect the efficacy of dinoprostone in cervical ripening/labor duration? *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2012;39:522-5.
- Johnson TA, Greer IA, Kelly RW, Calder AA. The effect of pH on release of PGE2 from vaginal and endocervical preparations for induction of labour: an *in vitro* study. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992;99:877-80.
- Godha K, Tucker KM, Biehl C, Archer DF, Mirkin S. Human vaginal pH and microbiota: an update. Vol. 34, *Gynecol Endocrinol.* 2018. p. 451-5.
- Taylor AV, MacKenzie IZ. The effect of pH on release of PGE2 from vaginal and endocervical preparations for induction of labour. *Br J Obstet Gynaecol.* 1993;100:500-1.
- Martino JL, Vermund SH. Vaginal douching: Evidence for risks or benefits to women's health. Vol. 24, *Epidemiol Rev.* 2002. p. 109-24.
- Ramsey PS, Ogburn PL, Harris DY, Heise RH, DiMarco CS, Ramin KD. Effect of vaginal pH on efficacy of the controlled-release dinoprostone vaginal insert for cervical ripening/labor induction. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2003;13:250-3.
- Yayla AÇ, Kurek EM, Ozkaya E, Yenidede I, Bostanci EE, Kilicci C, et al. Effect of vaginal washing before intravaginal dinoprostone insertion for labor induction: A randomized clinical trial. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018;44:2149-55.
- Zhang J, Troendle J, Mikolajczyk R, Sundaram R, Beaver J, Fraser W. The natural history of the normal first stage of labor. *Obstet and Gynecol.* 2010; 115(4): 705–710.
- Shetty A, Mackie L, Danielian P, Rice P, Templeton A. Sublingual compared with oral misoprostol in term labour induction: A randomised controlled trial. *BJOG.* 2002;109:645-50.
- Willhite LA, O'Connell MB. Urogenital atrophy: Prevention and treatment. Vol. 21, *Pharmacotherapy* 2001. p. 464-80.
- Önen Ş, Özakşit G, Yılmaz B, Güngör T, Bilge Ü, Süt N, et al. The role of vaginal pH on efficacy of controlled-release dinoprostone vaginal insert for cervical ripening/labor induction: A prospective double-blind study. *J Turkish German Gynecol Assoc.* 2008;9:206-11.
- Ramsey PS, Ogburn PL Jr, Harris DY, Heise RH, Ramin KD. Effect of vaginal pH on efficacy of the dinoprostone gel for cervical ripening/labor induction. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187:843-6.
- Singh U, Mehrotra S, Gupta HP, Dhakad A, Jain V. A prospective double blind trial investigating impact of vaginal pH on efficacy of prostaglandin gel for cervical ripening and course of labour. *J Obstet Gynaecol.* 2011;31:217-9.
- Yanikkerem E, Yasayan A. Vaginal douching practice: Frequency, associated factors and relationship with vulvovaginal symptoms. *J Pak Med Assoc.* 2016;66:387-92.
- Ahmed AI, Zhu L, Aldhaferi S, Sakr S, Minkoff H, Haberman S. Uterine tachysystole in spontaneous labor at term. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29:3335-9.
- Cheng YW, Shaffer BL, Bryant AS, Caughey AB. Length of the first stage of labor and associated perinatal outcomes in nulliparous women. *Obstet Gynecol.* 2010;116:1127-35.

DOI: 10.38136/jgon.732617

BI-RADS Sınıflaması Meme Kanseri Risk Faktörlerini Ne Oranda Karşılar ve Hematolojik Parametrelerle İlişkisi Nedir?**To What Extent Does The BI-RADS Classification Meet Breast Cancer Risk Factors and How is it Related To Hematological Parameters?**Servet KOCAÖZ¹Özlem ÜNAL²Şevket Barış MORKAVUK³ Orcid ID:0000-0002-0085-2380 Orcid ID:0000-0003-4297-4930 Orcid ID:0000-0003-0441-0333¹ Ankara Şehir Hastanesi, Meme Endokrin Cerrahi Kliniği, Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı, Bilkent, Ankara, Türkiye² Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı, Bilkent, Ankara, Türkiye³ Ankara Şehir Hastanesi, Cerrahi Onkoloji Kliniği, Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı, Bilkent, Ankara, Türkiye**ÖZ**

Giriş: Memede ele gelen kitle, kadınlarda en sık görülen meme kanserini akla getirir. Ancak meme kitlelerinin iyi huylu olup olmadığının teşhisinin doğru yapılması önemlidir. Bu kitlelerin teşhisinde en sık kullanılan görüntüleme yöntemi mamografidir. Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi (BI-RADS) kullanılması kitlelerin benign veya malign olduğunu ayırmada faydalı olduğu bilinmektedir. Biz bu çalışmamızda, BI-RADS sınıflamasının meme kanseri risk faktörlerini ne oranda karşıladığını ve hematolojik parametrelerle ilişkisini bulmayı amaçladık.

Materyal ve Metot: Hastanemiz meme ve endokrin cerrahisi polikliniğine meme rahatsızlığı şikayetleri ile başvuran mamografi tetkiki sonrası kliniğimize (meme kanseri şüphesi ve/veya tanısıyla) yatırılarak opere edilmiş toplam 380 kadın dahil edildi. Bu retrospektif kohort çalışmada kadınlara yaşı, boyu, kilosu, eğitim durumu, medeni durumu ve ilk adet yaşı soruldu. Ayrıca adet görüp görmediği, gebe kalıp kalmadığı, gebe kaldıysa sayısı, ailede meme kanseri öyküsü olup olmadığı, doğum kontrol hapı veya hormon replasman tedavisi (HRT) kullanıp kullanmadığı soruldu.

Bulgular: Meme kanseri risk faktörlerinden hasta yaşının ≥ 51 olması (OR 3.1, %95 CI 1.6-6.1), vücut kitle indeksi (VKİ) ≥ 27.88 kg/m² olması (OR 2.7, %95 CI 1.4-5.2), ilk gebelik yaşının ≥ 30 olması (OR 2.8, %95 CI 1.4-5.8), tam süreli olmayan gebelik sayısının ≥ 3 olması (OR 4.4, %95 CI 1.7-11.2) ve yoğun meme dokusuna sahip olmanın (OR 5.0, %95 CI 2.6-9.7) BI-RADS 4-5-6 olarak raporlamayı ve meme kanseri olma riskini artırdı. Nötrofil lökosit/Lenfosit oranının (NLR) 2.19 ve Trombosit/Lenfosit oranının (PLR) 146.81 ve üzerindeki kadınların mamografilerinin BI-RADS 5-6 olarak raporlamasının anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı (Sırasıyla $p < 0.000$, $p < 0.000$).

Sonuç: Meme kanseri artan yaş ve VKİ ile ilişkili olarak artmaktadır. Dens meme dokusuna sahip, ilk doğum yaşı ileri yaşlarda olanlar ve düşük veya kürtaj sayısı yüksek olan kadınlarda meme kanseri riski yüksektir. BI-RADS sınıflaması meme kitlelerin benign veya malign olduğunu ayırmada son derece faydalı ve meme kanseri risk faktörlerinden meme yoğunluğunu saptaması açısından önemlidir.

Anahtar kelimeler: meme kanseri, meme yoğunluğu, risk faktörleri, hematolojik parametreler

ABSTRACT

Aim: The mass found in the breast brings to mind the most common breast cancer in women. However, it is important to make a correct diagnosis of whether the breast masses are benign. The most commonly used imaging method in the diagnosis of these masses is mammography. The use of the Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) is known to be useful in distinguishing whether the masses are benign or malignant. In this study, we aimed to find out to what extent the BI-RADS classification meets breast cancer risk factors and its relation with hematological parameters.

Methods: A total of 380 women who were admitted to our hospital's breast and endocrine surgery outpatient clinic with complaints of breast disease and who were operated on after a mammography examination (with suspicion and /or diagnosis of breast cancer) were included. In this retrospective cohort study, women were asked about their age, height, weight, educational status, marital status, and first menstrual age. In addition, it was asked whether she had menstruation, whether she was pregnant or not, the number of pregnancies (if she got pregnant), whether she had a family history of breast cancer, whether she was using a contraceptive pill or hormone replacement therapy (HRT).

Results: Among the risk factors of breast cancer, patient age is ≥ 51 (OR 3.1, 95% CI 1.6-6.1), body mass index (BMI) is ≥ 27.88 kg / m² (OR 2.7, 95% CI 1.4-5.2), the first gestational age is ≥ 30 . (OR 2.8, 95% CI 1.4-5.8), the number of non-full-term pregnancies (OR 4.4, 95% CI 1.7-11.2), and having dense breast tissue (OR 5.0, 95% CI 2.6-9.7) BI-RADS 4-5-6 found to increase reporting and increased risk of breast cancer. It found that women with neutrophil leukocyte/lymphocyte ratio (NLR) 2.19 and platelet/lymphocyte ratio (PLR) 146.81 and above had a significantly higher reporting of mammograms as BI-RADS 5-6 ($p < 0.000$, $p < 0.000$, respectively).

Conclusion: Breast cancer increases with increasing age and BMI. The risk of breast cancer is high in women with dense breast tissue, who give birth at an older age and high who have a low or abortion number. BI-RADS classification is very useful in distinguishing whether breast masses are benign or malignant and important in determining breast density from breast cancer risk factors.

Keywords: breast cancer, breast density, risk factors, hematological parameters

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:

Servet KOCAÖZ

Meme ve Endokrin Cerrahisi Kliniği, Ankara Şehir Hastanesi, Üniversiteler mah. Bilkent Cad. No: 1, 06800 Çankaya, Ankara, Türkiye

E-mail: servet.kocaoz@gmail.com

Başvuru tarihi : 05.05.2020

Kabul tarihi : 16.05.2020

GİRİŞ

İyi huylu meme hastalığı, meme de gelişebilecek kanser için bir risk faktörüdür (1). Aile öyküsü, proliferatif meme hastalığı ve atipili proliferatif meme hastalığı varlığında meme kanseri gelişme riski artmaktadır (2). İyi huylu meme hastalığının teşhisi, mamografi kullanımının artmasıyla daha yaygın hale gelmiştir. Ancak meme kitlelerinin iyi huylu olup olmadığının doğru teşhisi önemlidir (3). Mamografik meme yoğunluğu yüksek (dens meme) olan göğüslerde, tümörlerin maskelenme riski nedeniyle meme kanseri tespitinde mamografi hassasiyetinin azaldığı bildirilmiştir (4). Bu noktada ultrasonografi özellikle dens memesi olan kadınlarda kistlerin katı kitlelerden ayırımında ek bir yöntem olarak kullanılmaktadır (5,6). Ayrıca Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sisteminin (BI-RADS) kullanılmasının da katı kitlelerin benign veya malign ayırmada faydalı olduğu gösterilmiştir (7,8). Dens meme dokusu, fibroglandüler dokudan zengin meme dokusunu yansıtır ve meme kanseri için belirlenmiş bir risk faktörüdür (9-11). Meme densite düzeyi en yüksek olan kadınlarda, olmayanlara kıyasla 4-6 kat daha fazla meme kanseri gelişme riski bildirilmiştir (11,12). Ailede meme kanseri öyküsü olan, ilk doğumunu genç yaşta yapan, menarşi geç yaşta olan ve menopoz sonrası hormon kullanan kadınların risk faktörleri ile meme yoğunluğu arasında pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir. Ayrıca çok sayıda doğum yapılması, vücut kitle indeksi artışı, erken menarş ve menopoz öncesi HRT kullanımı ile densite de azalma olduğu bildirilmiştir (13). Sistemik inflamasyon, yüksek C-reaktif protein, lökosit, nötrofil ve trombosit hücre sayıları gibi hematolojik markerler kullanılarak kanser hastaları izlenebilir. Bunların arasında, periferik kan NLR ve PLR değerinin yükselmesi kötü prognoz ile ilişkili olduğunu göstermiştir (14-16). Biz bu çalışmamızda, BI-RADS sınıflamasının meme kanseri risk faktörlerini ne oranda karşıladığını ve hematolojik parametrelere ilişkisini bulmayı amaçladık.

MATERYAL VE METOTLAR

Ankara Şehir Hastanesi 1 Nolu Klinik Çalışmalar Etik Kurulunun 12.12.2019 tarih ve E1-19-110 sayılı izni alındıktan sonra çalışmaya başlandı. Çalışmamız Helsinki Komitesi kararları doğrultusunda yürütüldü. Hastanemiz meme ve endokrin cerrahisi polikliniğine meme rahatsızlığı şikayetleri ile başvuran sadece mamografi tetkiki yapılmış kadınlar ile kliniğimize (kansere şüphesi ve/veya tanısı) yatırılarak opere edilmiş toplam 380 kadın dahil edildi. Çalışmaya alınan kadınların verilerine arşiv taraması yaparak ulaşıldı. Bu kadınların 180'inde meme kanseri saptandı. Kadınlar hastalık evresine göre en kısa zamanda veya neoadjuvan tedavi sonrası opere edildi. 200 kadında ise benign bulgular saptandı. Bu çalışmaya dahil edilecek kadınlar hastaneye davet edilerek çalışma hakkında bilgilendirme yapıldı. Çalışmaya katılmayı kabul eden kadınlara, aydınlatılmış onam formunu doldurduktan sonra, çalışmayı yapan hekimler tarafından meme kanseri risk faktörlerinin sorgulandığı bir değerlendirme anketi uygulandı. Demografik ve sosyoekonomik sorulara ek olarak, bu çalışmada risk faktörü olduğu düşünülen 8 soru soruldu. Ankette kadınlara yaşı, boyu, kilosu, eğitim durumu, medeni durumu, ilk adet yaşı, adet görüp görmediği ve düzeni, gebe kalıp kalmadığı kaldıysa sayısı, ailede meme kanseri öyküsü, doğum kontrol hapı veya hormon replasman tedavisi (HRT) kullanıp kullanmadığı soruldu. Çalışmamızda gönüllü olmayı reddeden hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca preoperatif ve postoperatif hematolojik ve histopatolojik tetkiklerini hastanemiz dışındaki bir merkezde yaptırılanlar çalışma dışı bırakıldı.

Bu vaka kontrol çalışmasında, örneklem büyüklüğü G-power 3.1.9.4 sürüm yazılımı kullanılarak belirlendi. G-güç analizine göre, kadınlarda meme kanserine neden olan risk faktörlerini karşılaştırmak için ki-kare testi kullanılması planlandı. Bu testte, orta etki büyüklüğü alındı ve % 95 güç seviyesi hesaplamak için kullanıldı. Her grup için 160'ar hastanın çalışmaya dahil edilmesi gerektiği hesaplandı.

İstatistiksel analiz

Araştırmadan elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS programına yüklendi ve analiz edildi (sürüm 25.0; SPSS, Chicago, IL, ABD). Araştırmada her kadın için beden kitle indeksi ağırlık değerinin boy değerinin karesine bölünmesiyle (kg/m^2) hesaplandı. Tanımlayıcı istatistikleri değerlendirmek için sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma değerleri kullanıldı. Sayısal değişkenleri kategorik değişkenlere dönüştürmeden önce ROC curve analizi yapıldı. Kategorik değişkenlerin analizi için Continuity-Correction testi veya Pearson Chi-Square testleri kullanıldı. Meme ağrısı için risk faktörleri Binary Lojistik Regresyon Analizi ile değerlendirildi. Geriye dönük model için, analize dahil edilme kriterleri 0.01, hariç tutma kriterleri 0.05 olarak kabul edildi. Bağımsız değişkenler kodlama ile analize dahil edildi.

BULGULAR

Araştırmamızda meme kanseri saptanmayan kadınların ortanca yaşı 47 yaş iken (min=17 yaş, max=76 yaş), meme kanseri saptanan kadınların yaş ortancası 54 yaş (min=23 yaş, max=96) olarak saptandı. Çalışmaya katılan kadınların menopoz yaş ortancası 47 yaş olarak bulundu. BI-RADS sınıflamasına göre hastalar benign, şüpheli ve malign radyolojik bulgular şeklinde olmak üzere 3 gruba ayrıldı. BI-RADS 1-2-3'te malign hasta saptanmadı. BI-RADS 4'teki hastaların (40) %24'ünde meme kanseri tespit edildi. Yaş grupları belirlenirken ROC curve analizi yapıldığında 51 yaş ve üzerindeki kadınların meme kanseri olma ihtimallerinin anlamlı olarak diğer kadınlardan yüksek olduğu saptandı. Buna göre 3 gruba ayrılarak BI-RADS grupları ile karşılaştırıldığında 51 yaş ve üstü kadınlarda BI-RADS 5-6 olarak raporlama anlamlı olarak yüksekti ($p<0.000$) (Tablo 1).

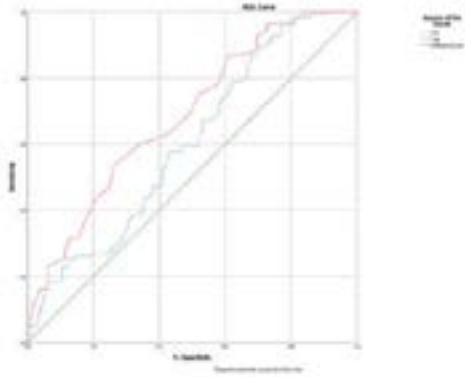
Tablo 1. BI-RADS sınıflaması ile demografik veriler ve Mamografi raporunun karşılaştırılması

		BI-RADS			P değeri	
		1+2+3+4	4	5+6		
Hasta yaş grubu	Hasta yaşı ≤ 30	n	10	37	3	<0.000
		%	20.0%	74.0%	6.0%	
	31-50 yaş arası	n	29	66	46	
		%	20.6%	46.8%	32.6%	
	Hasta yaşı ≥ 51	n	28	64	97	
		%	14.8%	33.9%	51.3%	
VKİ	VKİ < 27.88	n	26	110	57	<0.000
		%	13.5%	57.0%	29.5%	
	VKİ ≥ 27.88	n	41	57	89	
		%	21.9%	30.5%	47.6%	
Mamografik Meme Yoğunluğu (Dansite)	Yoğun olmayan meme dokusu	n	4	18	7	0.018
		%	13.8%	62.1%	24.1%	
	Orta derecede yoğun meme dokusu	n	29	44	38	
		%	26.1%	39.6%	34.2%	
	Yoğun Dens meme dokusu	n	34	105	101	
		%	14.2%	43.8%	42.1%	
Eğitim Durumu	Ortaokul ve altı eğitim düzeyi	n	43	68	107	<0.000
		%	19.7%	31.2%	49.1%	
	Lise ve üzeri eğitim düzeyi	n	24	99	39	
		%	14.8%	61.1%	24.1%	
Medeni Durumu	Bekar	n	52	112	123	0.002
		%	18.1%	39.0%	42.9%	
	Evli	n	15	55	23	
		%	16.1%	59.1%	24.7%	

n: Sayı

VKİ grupları belirlenirken ROC curve analizi (Grafik 1)

Grafik 1. Yaş ve VKİ ROC curve analiz grafiği



yapıldığında 27,88 kg/m² ve üzerindeki kadınların meme kanseri olma ihtimallerinin anlamlı olarak diğer kadınlardan yüksek olduğu saptandı. VKİ $\geq 27,88$ olan kadınlarda BI-RADS 5-6 olarak raporlama anlamlı olarak yüksekti ($p < 0,000$). Meme kanserli kadınların (126) %70'i dens meme dokusuna sahipti. Bu kadınların da (90) %71'ini postmenopozal kadınlar oluşturuyordu. Mamografik meme yoğunluğu yüksek kadınlarda BI-RADS 5-6 olarak raporlama oranı daha yüksek saptandı ($p < 0,018$). Eğitim düzeyleri ile BI-RADS sınıflaması karşılaştırıldığında ortaokul ve altı eğitim düzeyine sahip kadınlarda diğer kadınlardan BI-RADS 5-6 olarak raporlamanın daha fazla olduğu gözlemlendi ($p < 0,000$). Medeni durum açısından kadınların raporları karşılaştırıldığında bekar kadınların BI-RADS 5-6 olarak raporlamanın anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ($p < 0,002$). Gebelik durumu açısından kadınların mamografi raporları karşılaştırıldığında 3 ve daha fazla gebeliği erken sonlanan kadınlarda BI-RADS 5-6 olarak raporlamanın daha sık olduğu görüldü ($p < 0,000$) (Tablo 2).

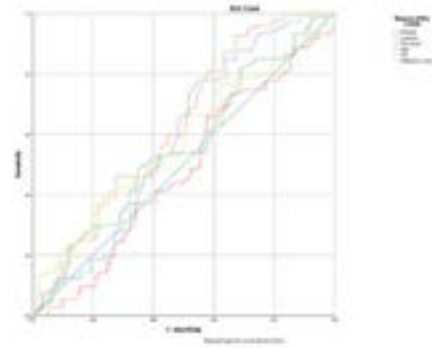
Tablo 2. BI-RADS sınıflaması ile fertilité parametrelerinin karşılaştırılması

		BI-RADS				P değeri
1+2+3		5+6				
4						
Gebe kalma durumu	Hiç Gebe kalmamış	n	14	38	10	<0.000
		%	22.6%	61.3%	16.1%	
	Gebe kalmış	n	53	129	136	
		%	16.7%	40.6%	42.8%	
Tam süreli olmayan gebelik sayısı	<3	n	29	89	39	<0.000
		%	18.5%	56.7%	24.8%	
	≥ 3	n	38	78	107	
		%	17.0%	35.0%	48.0%	
İlk adet yaşı	İlk adet yaşı ≤ 11	n	4	15	11	0.483
		%	13.3%	50.0%	36.7%	
	12-14 yaş arası	n	46	123	99	
		%	17.2%	45.9%	36.9%	
İlk adet yaşı ≥ 15	n	17	29	36		
	%	20.7%	35.4%	43.9%		
İlk gebelik yaşı	İlk gebelik yaşı <20	n	28	87	66	0.273
		%	15.5%	48.1%	36.5%	
	İlk gebelik yaşı ≥ 20	n	39	80	80	
	%	19.6%	40.2%	40.2%		
Doğum kontrol veya HRT kullanımı	6 ay ve daha az süreli DKH kullanımı	n	52	138	118	0.611
		%	16.9%	44.8%	38.3%	
	6 aydan daha uzun süreli DKH kullanımı	n	15	28	28	
		%	21.1%	39.4%	39.4%	

n: Sayı

Hematolojik parametreler açısından ROC curve analizi yapıldığında (Grafik 2)

Grafik 2. Hematolojik Parametrelerin ROC curve analiz grafiği



Nötrofil lökosit sayısının 4.36, NLR 2.19 ve PLR 146.81 ve üzerindeki kadınların meme kanseri olma ihtimallerinin anlamlı olarak diğer kadınlardan yüksek olduğu saptandı (Tablo 3).

Tablo 3. BI-RADS sınıflaması ile hematolojik parametrelerin karşılaştırılması

	B	OR	EXP (B) için % 95 C.I.		P değeri
			Alt değer	Üst değer	
VKİ $\geq 27,88$	0.981	2.668	1.361	5.227	0.004
İlk gebelik yaşı >30	1.047	2.848	1.389	5.840	0.004
Tam süreli olmayan gebelik sayısı ≥ 3	1.483	4.405	1.728	11.226	0.002
Hasta yaşı ≥ 51	1.130	3.097	1.578	6.079	0.001
Dens meme dokusu	1.617	5.039	2.628	9.662	0.000
Sabit	-2.133	0.118			0.002

BI-RADS sınıflaması ile karşılaştırıldığında NLR 2.19 ve PLR 146.81 ve üzerindeki kadınların BI-RADS 5-6 olarak raporlamanın anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı (Sırasıyla $p < 0,000$, $p < 0,000$). Meme kanseri risk faktörlerinin meme kanseri üzerine etkileri regresyon analiziyle araştırıldı (Tablo 4).

Tablo 4. Bazı Risk Faktörlerinin Meme Kanseri Üzerine Etkileri;

	B	OR	EXP (B) için % 95 C.I.		P değeri
			Alt değer	Üst değer	
VKİ $\geq 27,88$	0.981	2.668	1.361	5.227	0.004
İlk gebelik yaşı >30	1.047	2.848	1.389	5.840	0.004
Tam süreli olmayan gebelik sayısı ≥ 3	1.483	4.405	1.728	11.226	0.002
Hasta yaşı ≥ 51	1.130	3.097	1.578	6.079	0.001
Dens meme dokusu	1.617	5.039	2.628	9.662	0.000
Sabit	-2.133	0.118			0.002

Hasta yaşının ≥ 51 olması, VKİ'nin $\geq 27,88$ kg/m² olması, ilk gebelik yaşının ≥ 30 olması, tam süreli olmayan gebelik sayısının ≥ 3 olması ve yoğun meme dokusuna sahip olmanın meme kanseri olma riskini arttırdığı saptandı (Sırasıyla $p < 0,001$, $p < 0,004$, $p < 0,004$, $p < 0,002$, $p < 0,000$).

TARTIŞMA

Meme kanseri 50 ve 70 yaşları arasındaki tepe frekansları ile tanıda bimodal yaş dağılımı göstermektedir. 50 yaş veya daha genç yaşta ortaya çıkan meme kanserleri daha agresif seyrederken 70 yaş civarında görülen meme kanserleri daha yavaş klinik seyir gösterdiği bildirilmiştir (17). Bizim opere ettiğimiz kadınlarında meme kanserinin 54 yaşında pik yaptığı saptandı.

51 yaş ve üzerindeki kadınların mamografilerinin anlamlı olarak daha çok BI-RADS 5 ve 6 olarak raporlandığı ve meme kanseri olma risklerinin 3 kat daha yüksek olduğu saptandı.

Daha önce yapılan birçok çalışmada, VKİ artışı ile meme kanseri insidansında artış arasında güçlü bir ilişkinin olduğu gösterilmiştir (18,19). Postmenopozal kadınlarda VKİ artışı ile meme kanseri insidansında artış arasında pozitif bir ilişki varken, premenopozal kadınlarda tersine bir ilişki olduğu bildirilmiştir (20). Bizim çalışmamızda da VKİ ≥ 27.88 olan kadınlarda anlamlı olarak meme kanseri olma riski 2,5 kat daha yüksek olarak saptandı.

Mamografik meme yoğunluğu kadınlarda menopoz sonrası yaş artışı ve VKİ artışı ile azalmaktadır (21). Ancak ters orantılı olarak meme kanseri gelişme riski artmaktadır. Mamografik meme yoğunluğu yüksek olan kadınlarda meme kanser riski yaş ile birlikte 2 kata kadar artmaktadır (22). Bizim çalışmamızda ise mamografik meme yoğunluğu yüksek olan kadınlarda meme kanseri riskinin 5 kat daha fazla olduğu saptandı.

Eğitim durumu yüksek kadınlarda meme kanseri daha erken evrede tespit edilmektedir (23). Çalışmamızda eğitim düzeyi ortaokul seviyesinde veya daha az eğitim alan kadınların mamografi raporlarında meme kanseri riski yüksek olarak raporlama oranı anlamlı olarak yüksekti. Meme kanseri hakkında bilinç düzeyinin düşüklüğü, kendi kendine meme muayenesini bilmeme vb. faktörlerden kaynaklanmış olabilir.

Medeni durumu açısından hastalar değerlendirildiğinde evli olmayan kadınların evli kadınlardan daha sık meme kanserine yakalandığı, daha geç tanı konulması ve sağ kalım oranlarının daha düşük olduğu bilinmektedir (24,25). Bizim çalışmamızda da anlamlı olarak evli olmayan kadınlarda meme kanseri tespit oranımız yüksekti. İlk gebelik yaşı ileri yaşlarda olan kadınlarda meme kanseri gelişme riskinin hiç doğum yapmamış kadınlardan daha yüksek olduğu bildirilmiştir (26). Bizim çalışmamızda ilk gebelik yaşı 30 yaş üzeri olan kadınlarda meme kanseri riski, diğer kadınlardan, neredeyse 3 kat daha fazla olduğu görüldü.

Normal doğumla sonuçlanan tam süreli gebeliklerde meme kanseri insidansının azaldığı bilinmektedir (27,28). Kürtaja bağlı gebeliğin erken sonlandırılması ise meme kanseri riskini arttırmaktadır (29). Bizim çalışmamızda düşük ve kürtaj nedeniyle tam süreli olmayan gebeliklerin meme kanseri üzerine etkisi araştırıldığında meme kanseri riskinde 4 katlık bir artış olduğu gözlemlendi.

Meme kanserli hastalarda yüksek periferik NLR oranı sistemik inflamasyonun bir göstergesi olarak görülür. Meme kanserinden başka çeşitli kanserlerde de kötü prognostik bir faktör olarak kabul edilmektedir (30). Meme kanseri hastalarında NLR ile PLR bağımsız prognostik faktörler olarak kabul edilmektedir (14,31). Bizim çalışmamızda meme kanserli hastalarda, meme kanseri olmayan hastalardan NLR ve PLR anlamlı olarak yüksekti.

SONUÇ

Meme kanseri artan yaş ve VKİ ile ilişkili olarak artmaktadır. Özellikle postmenopozal dönemde meme yoğunluğunda artış meme kanser riskini arttırmaktadır. Eğitim durumu düşük, bekar, ilk doğum yaşı ileri yaşlarda olan, düşük ve kürtaj sayısı yüksek olan kadınlarda meme kanseri riski yüksektir. Meme kanserinde de diğer kanserler gibi NLR ile PLR sistemik inflamatuvar yanıt nedeniyle yükselmektedir. BI-RADS sınıflaması meme kitlelerini doğru tahmin etmemizi sağlamakta ve meme kanseri risk faktörleri ile uyumlu sonuçlar içermektedir. BI-RADS sınıflaması meme kitlelerinin benign veya malign olduğu ayırmada son derece faydalı ve meme kanseri risk faktörlerinden meme yoğunluğunu saptaması açısından önemlidir.

REFERANSLAR

1.Castells X, Domingo L, Corominas JM, Torá-Rocamora I, Quintana MJ, Baré M et al. Breast cancer risk after diagnosis by screening mammography of nonproliferative or proliferative benign breast disease: a study from

a population-based screening program. *Breast Cancer Res Treat.* 2015 Jan;149(1):237-44.

2.Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, Lingle WL, Degnim AC, Ghosh K et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med.* 2005 Jul 21;353(3):229-37.

3.Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition--summary document. *Ann Oncol.* 2008 Apr;19(4):614-22.

4.Boyd NF, Rommens JM, Vogt K, Lee V, Hopper JL, Yaffe MJ et al. Mammographic breast density as an intermediate phenotype for breast cancer. *Lancet Oncol.* 2005 Oct;6(10):798-808.

5.Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radio-logy.* 2002 Oct;225(1):165-75.

6.Nothacker M, Duda V, Hahn M, Warm M, Degenhardt F, Madjar H et al. Early detection of breast cancer: benefits and risks of supplemental breast ultrasound in asymptomatic women with mammographically dense breast tissue. A systematic review. *BMC Cancer.* 2009 Sep 20;9:335.

7.Hong AS, Rosen EL, Soo MS, Baker JA. BI-RADS for sonography: positive and negative predictive values of sonographic features. *AJR Am J Roentgenol.* 2005 Apr;184(4):1260-5.

8.Gokalp G, Topal U, Kizilkaya E. Power Doppler sonography: anything to add to BI-RADS US in solid breast masses? *Eur J Radiol.* 2009 Apr;70(1):77-85.

9.Huo CW, Chew G, Hill P, Huang D, Ingman W, Hodson L et al. High mammographic density is associated with an increase in stromal collagen and immune cells within the mammary epithelium. *Breast Cancer Res.* 2015 Jun 4;17:79.

10.McConnell JC, O'Connell OV, Brennan K, Weiping L, Howe M, Joseph L et al. Increased peri-ductal collagen micro-organization may contribute to raised mammographic density. *Breast Cancer Res.* 2016 Jan 8;18(1):5.

11.Vachon CM, Brandt KR, Ghosh K, Scott CG, Maloney SD, Carston MJ et al. Mammographic breast density as a general marker of breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007 Jan;16(1):43-9.

12.Ghosh K, Vierkant RA, Frank RD, Winham S, Visscher DW, Pankratz VS et al. Association between mammographic breast density and histologic features of benign breast disease. *Breast Cancer Res.* 2017 Dec 19;19(1):134.

13.Titus-Ernstoff L, Tosteson AN, Kasales C, Weiss J, Goodrich M, Hatch EE et al. Breast cancer risk factors in relation to breast density (United States). *Cancer Causes Control.* 2006 Dec;17(10):1281-90.

14.Koh CH, Bhoo-Pathy N, Ng KL, Jabir RS, Tan GH, See MH et al. Utility of pre-treatment neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio as prognostic factors in breast cancer. *Br J Cancer.* 2015 Jun 30;113(1):150-8.

15.Liu C, Huang Z, Wang Q, Sun B, Ding L, Meng X et al. Usefulness of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in hormone-receptor-negative breast cancer. *Onco Targets Ther.* 2016 Jul 27;9:4653-60.





16.Pistelli M, De Lisa M, Ballatore Z, et al. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio may be a useful tool in predicting survival in early triple negative breast cancer patients. *BMC Cancer.* 2015 Mar 28;15:195.

17.Anderson WF, Rosenberg PS, Prat A, Perou CM, Sherman ME. How many etiological subtypes of breast cancer: two, three, four, or more?. *J Natl Cancer Inst.* 2014 Aug 12;106(8). pii: dju165.

18.Benn M, Tybjærg-Hansen A, Smith GD, Nordestgaard BG. High body mass index and cancer risk-a Mendelian randomisation study. *Eur J Epidemiol.* 2016 Sep;31(9):879-92.

19. Neuhouser ML, Aragaki AK, Prentice RL, et al. Overweight, obesity, and postmenopausal invasive breast cancer risk: a secondary analysis of the women's health initiative randomized clinical trials. *JAMA Oncol.* 2015;1(5):611-621.
20. Engin A. Obesity-associated Breast Cancer: Analysis of risk factors. *Adv Exp Med Biol.* 2017;960:571-606.
21. Boyd N, Martin L, Stone J, Little L, Minkin S, Yaffe M. A longitudinal study of the effects of menopause on mammographic features. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:1048- 53.
22. Weigel S, Heindel W, Dietz C, et al. Stratification of Breast Cancer Risk in Terms of the Influence of Age and Mammographic density. *Rofo.* 2020 Feb 27. doi: 10.1055/a-1100-0016.
23. Sarici F, Babacan T, Buyukhatipoglu H, et al. Correlation of educational status and clinicopathological characteristics of breast cancer: a single center experience. *J BUON.* 2016 Jul-Aug;21(4):826-831.
24. Hinyard L, Wirth LS, Clancy JM, Schwartz T. The effect of marital status on breast cancer-related outcomes in women under 65: A SEER database analysis. *Breast.* 2017 Apr;32:13-17.
25. Martínez ME1, Unkart JT1, Tao L, et al. Prognostic significance of marital status in breast cancer survival: A population-based study. *PLoS One.* 2017 May 5;12(5):e0175515.
26. Goddard ET, Bassale S, Schedin T et al. Association Between Postpartum Breast Cancer Diagnosis and Metastasis and the Clinical Features Underlying Risk. *JAMA Netw Open* 2019;2:e186997.
27. Andrieu N, Goldgar DE, Easton DF et al. Pregnancies, breast-feeding, and breast cancer risk in the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study (IBCCS). *J Natl Cancer Inst* 2006;98:535-44.
28. Terry MB, Liao Y, Kast K, et al. The Influence of Number and Timing of Pregnancies on Breast Cancer Risk for Women With BRCA1 or BRCA2 Mutations. *JNCI Cancer Spectr.* 2018 Dec;2(4):pky078.
29. Brind J, Condly SJ, Lanfranchi A, Rooney B. Induced abortion as an independent risk factor for breast cancer: a systematic review and meta-analysis of studies on south asian women. *Issues Law Med.* Spring 2018;33(1):32-54.
30. Guthrie GJK, Charles KA, Roxburgh CSD, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;88:218-30.
31. Krenn-Pilko S, Langsenlehner U, Thurner EM et al. The elevated preoperative platelet-to- lymphocyte ratio predicts poor prognosis in breast cancer patients. *Br J Cancer* 2014;110(10):2524-30.

DOI: 10.38136/jgon.733835

İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyon-Embriyo Transfer Sikluslarında Rutin Luteal Faz Desteğine Gonadotropin Salgılatıcı Hormon Agonisti Eklenmesinin Gebelik Oranları ve Sonuçları Üzerine Etkisi
Effect Of Gonadotropin Releasing Hormon Agonist Addition To Routine Luteal Phase Support In Intracytoplasmic Sperm Injection-Embryo Transfer Cycles On Pregnancy Rates and OutcomesNagihan CENGAVER¹Tuba MEMUR¹Mahmut Kuntay KOKANALI¹Gülner ÖZAKŞIT¹Nafiye YILMAZ¹ Orcid ID:0000-0002-9657-9242 Orcid ID:0000-0003-1488-8533 Orcid ID:0000-0002-0760-446X Orcid ID:0000-0001-9117-9728 Orcid ID:0000-0002-4041-297X¹ Zekai Tahir Burak Woman's Health Education and Research Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Ankara, Turkey**ÖZ****Amaç:** GnRH-a uzun protokol ve GnRH-anta protokol ICSI-ET sikluslarında rutin Luteal Faz Desteği (LFD)'ne GnRH-a eklenmesinin gebelik oranlarına ve sonuçlarına etkisini araştırmak**Gereçler ve Yöntem:** Bu prospektif randomize çalışmaya ICSI-ET ile tedavi edilen yüz sekiz infertil çift dahil edildi. Hastalar iki farklı ovulasyon indüksiyon protokolüne tabi tutulmak için rastgele olarak iki gruba ayrıldı. Grup I'e GnRH-a uzun protokolü ve grup II'ye GnRH-anta protokolü uygulandı. İki protokol ile tedavi edilecek kadınlar da iki alt gruptan birine rastgele olarak ayrıldı. Ib ve IIb alt gruplarına, rutin LFD'ye [90 mg / gün vajinal progesteron artı 4 mg 17β Estradiol] ek olarak ET'den sonra 5. ve 10. günlerde löprolid asetat (0.5 mg s.c.) enjeksiyonları uygulandı. Diğer iki alt gruba (grup Ia ve IIa) ise sadece rutin LPD verildi.**Bulgular:** Toplanan toplam oosit ve MII oosit sayısı, grup Ia'da grup Ib'den anlamlı olarak daha yüksekti. Grup I ve II'de alt gruplar arasında klinik gebelik, yumurtalık hiperstimülasyon sendromu (OHSS), çoğul gebelik, kürtaj, devam eden gebelik ve canlı doğum oranları açısından fark yoktu.**Sonuç:** GnRH-a uzun protokol ve GnRH-anta protokol ICSI-ET sikluslarında GnRH-a'nın rutin LPD'ye eklenmesinin devam eden gebelik, kürtaj, çoğul gebelik, OHSS, klinik gebelik ve canlı doğum oranları üzerinde hiçbir etkisi olmadığı görülmektedir.**Anahtar Kelimeler:** gonadotropin, infertilite, luteal faz**ABSTRACT****Aim:** To investigate the effect of gonadotrophin releasing hormone agonist (GnRH-a) addition to luteal phase support (LPS) in intracytoplasmic sperm injection-embryo transfer (ICSI-ET) cycles of GnRH-a long protocol and GnRH antagonist (GnRH-anta) protocol, on pregnancy rates and outcomes.**Materials and Method:** One hundred and eight infertile couples treated with ICSI-ET were included in this prospective randomized study. Patients were randomly divided into two groups to undergo two different ovarian stimulation protocols. GnRH-a long protocol was applied to group I and GnRH-anta protocol was applied to group II. Women to be treated by each of the two protocols were also randomly assigned to one of the two subgroups. Subgroups Ib and IIb received leuprolide acetate (0.5 mg s.c.) injections on the 5th and 10th days after ET in addition to routine LPS [90 mg/day of vaginal progesterone plus 4 mg of 17β Estradiol]. Only routine LPS was given to other two subgroups (groups Ia and IIa).**Results:** The total number of retrieved oocytes and MII oocytes were significantly higher in group Ia than in group Ib. There were no differences between subgroups in groups I and II regarding clinical pregnancy, ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS), multiple pregnancy, abortion, ongoing pregnancy and live birth rates.**Conclusion:** Addition of GnRH-a to routine LPS in ICSI-ET cycles of GnRH-a long protocol and GnRH-anta protocol seems to have no effect on ongoing pregnancy, abortion, multiple pregnancy, OHSS, clinical pregnancy and live birth rates.**Keywords:** gonadotropin, infertility, luteal phase**Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:**

Nagihan Cengaver

Taşkent sok. 24/6 Cebeci/Ankara, TURKEY

E-mail: nagihan.cengaver1@gmail.com

Başvuru tarihi : 07.05.2020

Kabul tarihi : 14.05.2020

INTRODUCTION

Implantation of the embryo is one of the most important factors affecting the success rate of assisted reproductive technology (ART) (1). Even when high quality embryos are transferred, the pregnancy rate may still be less than expected.

Ovarian stimulation cycles for ART are associated with supraphysiological steroid hormone levels that are secreted from multiple corpora lutea, which result in low levels of luteinizing hormone (LH) during the luteal phase (2). Subsequently, progesterone levels decrease, endometrial secretory transformation delays and the luteal phase shortens. This is known as a luteal phase deficiency, which is related to reduced embryo implantations, lower pregnancy rates and increased miscarriage rates (3). Therefore, luteal phase support (LPS) is a commonly used practice during ART cycles in order to improve embryo implantation, pregnancy and delivery rates. However, there is a worldwide controversy concerning the best protocol for LPS (4). The type, dose, duration, and starting and stopping time of hormones used for LPS remain controversial.

Human chorionic gonadotrophin (hCG) and progesterone were the first LPS agents with similar effects on pregnancy rates. However, since hCG usage increases the risk of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS), progesterone has been the primary choice for LPS in ART cycles (5). Unfortunately, the optimal protocol for progesterone administration has not yet been defined (6). Some additive agents and alternative medicine methods, such as steroids, oestrogens, ascorbic acid and acupuncture, have also been performed, but none of these have been effective (7-10).

Previous reports have indicated that nasal or subcutaneous administration of GnRH agonists during the luteal phase, in addition to routine LPS, increase pregnancy rates in ART cycles. It is possible that GnRH agonists may support the corpus luteum by inducing LH secretion from the hypophysis and by directly activating local GnRH receptors on the endometrium (11-16). However, there have also been controversial results regarding the beneficial effects of adding a GnRH-a for LPS (17-19). Therefore, in this study, we aimed to investigate pregnancy outcomes following the addition of a luteal phase GnRH-a to routine LPS in ART cycles of a GnRH-a long protocol and a GnRH-anta protocol.

MATERIAL AND METHODS

This randomized study was carried out in the IVF Centre of Zekai Tahir Burak Women's Health Education and Research Hospital between January 2013 and April 2014. Written informed consent was obtained from all enrolled patients, and the study protocol was approved by the Institutional Review Board of the hospital. Patients over 38 years of age, those who had undergone a frozen embryo transfer (ET), those with a chronic disease or drug use because of a systemic disease, those with abnormal thyroid-stimulating hormone (TSH) levels and those in which there was male or female infertility were excluded from the study.

A total of 108 infertile patients treated by intracytoplasmic sperm injection (ICSI)-ET due to unexplained infertility were enrolled in the study. These patients were assigned to one of the two most currently used ovarian stimulation protocols. Specifically, group I (54 patients) underwent the GnRH-a long protocol and group II (54 patients) underwent the GnRH-anta protocol. Patients were randomly assigned to one of the two treatment groups. The aim of this study was to evaluate the effect of the luteal phase GnRH-a administration in each of the two protocols.

In group I, patients underwent the GnRH-a long protocol for pituitary down-regulation using 1 mg/day (s.c.) of leuprolide acetate (Lucrin; Abbott Cedex,

Turkey), which was started on the 21st day of the preceding menstrual cycle. When pituitary down-regulation was detected (on the 2nd day of the menstrual cycle; LH < 5 IU/ml, estradiol (E2) < 50 pg/ml and transvaginal ultrasonographic endometrial thickness < 5 mm), the leuprolide acetate dose was reduced to 0.5 mg/day. Also, 150–225 IU/day of human menopausal gonadotropin (Menogon, 75 IU, Ferring Pharmaceuticals) or 150–225 IU/day of recombinant follicle-stimulating hormone (FSH; Gonal F, Serono, Turkey) was applied intramuscularly from the 2nd day of the menstrual cycle. A GnRH-a (0.5 mg/day) was continued until the hCG injection. In group II, patients underwent a GnRH-anta protocol, and controlled ovarian hyperstimulation (COH) with gonadotrophin began on the 3rd day of the menstrual cycle at a dose ranging from 150–300 IU daily. Once the leading follicle reached a mean diameter of 13–14 mm, a daily GnRH antagonist (Cetrorelix Acetate, Cetrotide, Serono, Turkey) was started at a dose of 0.25 mg and continued until the hCG trigger.

For each group, the starting dose of gonadotropins was arranged according to their body mass index, age and the anticipated ovarian response. The gonadotropin dose was then adjusted based on follicular development as determined by transvaginal ultrasonography and serum E2 levels. Following the detection of three or more follicles with an 18-mm mean diameter, a single dose of 10 000 IU (Pregnyl, Organon, Netherlands) was used to induce oocyte maturation. Oocyte retrieval was performed transvaginally with ultrasound guidance 36 hours later. Fertilization was then done with an ICSI in all couples and a uterine ET was performed 3 or 5 days after ICSI. For standard luteal phase supplementation, all women received 90 mg/day of vaginal progesterone (Crinone vaginal gel; 8%; Merck-Serono, Germany) and 4 mg of 17 β E2 (Estrofem; Novo Nordisk, Bagsvaerd, Denmark) starting on the oocyte retrieval day. E2 was continued until the pregnancy test was performed after the ET, while progesterone was continued until the 12th week of gestation by women with a positive pregnancy test.

Patients to be treated by each of the two protocols were randomly assigned to one of the two subgroups. Randomization was done with the use of a computer-generated randomization list. Women randomized to subgroups Ib and IIb received leuprolide acetate (Lucrin; 0.5 mg s.c.) injections on the 5th and 10th days after ET in addition to the routine LPS mentioned above. The other two subgroups (groups Ia and IIa) received only the routine LPS.

Serum beta hCG levels were measured 12 days after ET to confirm the presence of a pregnancy. A clinical pregnancy was defined as the presence of at least one gestational sac in which the foetal heartbeat was positive with transvaginal ultrasonography. When a pregnancy proceeded beyond 20 weeks of gestation, it was defined as an ongoing pregnancy.

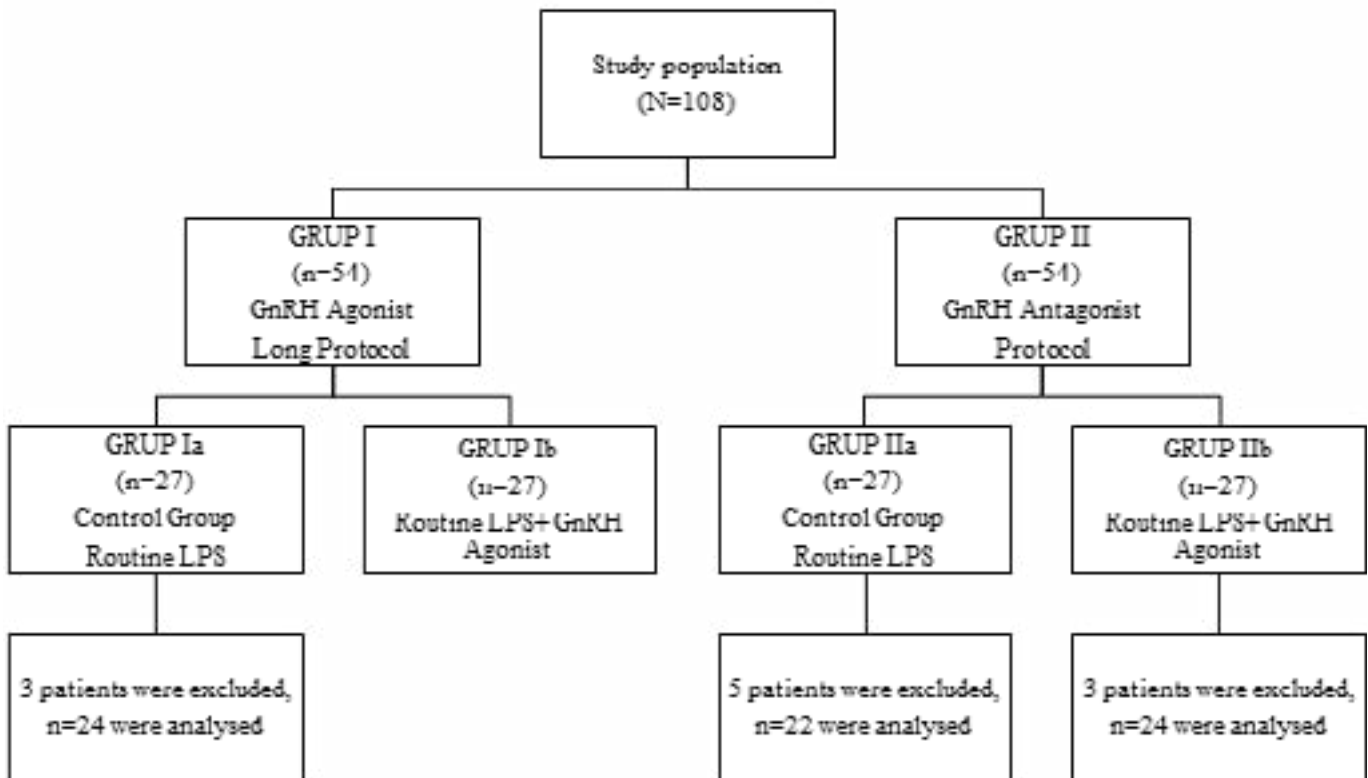
The Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 15.0 for Windows was used for statistical analyses. The Kolmogorov-Smirnov test was used to determine the distribution of data normality. The data are presented as mean \pm standard deviation (SD) or median (minimum maximum) for continuous variables, and as a number (percentage) for categorical variables. The variables with normal distributions were compared between groups by independent samples tests. The Mann-Whitney U test was used to analyse non-normally distributed data. The chi-square test was used to compare categorical variables. A multivariable adjusted analysis of covariance (ANCOVA) including statistically significant variables was used to investigate potential relationships between LPS and the GnRH agonist and clinical or ongoing pregnancies. A *p* value < 0.05 was considered to be statistically significant.

RESULTS

In this study, 108 patients were included and patients in each of the two ovarian stimulation protocols were initially at a ratio of 1:1 (group I:group II). Groups (groups I and II) were randomly divided into two subgroups (groups

Ia/Ib and groups IIa/IIb, respectively) at a ratio of 1:1. Eleven patients (3 in Group Ia, 5 in Group IIa and 3 in Group IIb) were excluded because of failed fertilizations; this left 24 patients in group Ia, 27 patients in group Ib, 22 patients in group IIa and 24 patients in group IIb eligible for the final analysis (Figure 1).

Figure 1: Study population and randomization



The groups I and II had statistically similar subgroups in terms of age, body mass index, infertility duration, and basal FSH and LH levels ($p > 0.05$ for all). Basal E₂ levels were significantly greater in group Ib than in group Ia ($p = 0.035$), but this significant difference was not present for group II ($p = 0.104$) (Table 1).

Table 1. Demographic and basal characteristics of the groups

	Group I (n=51)		P	Group II (n=46)		P
	Grup Ia (n=24)	Grup Ib (n=27)		Grup IIa (n=22)	Grup IIb (n=24)	
Woman's age (years)	28.0 (23.0-35.0)	30.5 (24.0-37.0)	0.920	28.5 (23.0-38.0)	30.0 (26.0-38.0)	0.333
BMI(kg/m ²)	26.2 ±4.3	26.0 ±4.5	0.872	23.9 ±3.6	24.4 ±3.8	0.650
Infertility duration (years)	5.2 (1.5-14.0)	4.7 (1.5-18.0)	0.754	3.0 (1.0-9.0)	4.0 (1.0-15.0)	0.380
Basal FSH (mIU/ml)	6.6 (3.8-11.6)	6.7 (4.0-13.0)	0.890	6.1 (4.0-11.6)	7.1 (4.5-19.3)	0.080
Basal LH (mIU/ml)	5.0 (2.0-21.0)	5.1 (2.4-22.0)	0.905	4.8 (2.4-24.4)	4.6 (1.0-13.5)	0.691
Basal E ₂ (pg/ml)	38.0 (11.8-63.0)	47.5 (21.8-62.3)	0.035	40 (28.0-78.9)	34.0 (36.0-57.0)	0.104

Data presented as mean±standard deviation, median (minimum-maximum values) or n (%).
 BMI: Body mass index; FSH: Follicle stimulating hormone; LH: Luteinizing hormone; E₂: Estradiol
 $p < 0.05$ was considered as statistically significant.

ART cycle characteristics of the groups are shown in Table 2. The number of total retrieved oocytes and MII oocytes were significantly higher in group Ia than in group Ib ($p = 0.001$ and $p = 0.004$, respectively). However, the other variables listed in Table 2 did not reveal any significant differences between the groups.

Table 2: ART cycles characteristics of the groups

	Group I (n=51)		P	Group II (n=46)		P
	Grup Ia (n=24)	Grup Ib (n=27)		Grup IIa (n=22)	Grup IIb (n=24)	
Total gonadotrophin dose used (IU)	1950.0 (900.0-3675.0)	1800 (900.0-4050.0)	0.758	1750.0 (750.0-4050.0)	2100.0 (400.0-4650.0)	0.386
E ₂ levels on hCG day (pg/ml)	2570.0 ±993.0	2361.0 ±693.0	0.383	2298.0 ±1085.0	1782.0 ±729.0	0.067
Endometrial thickness on hCG day (mm)	10.2 (7.9-21.0)	9.7 (5-16)	0.265	10.1 (7.0-13.0)	9.4 (7.0-13.0)	0.117
Total oocytes retrieved	17 (6-22)	10 (3-26)	0.001	10 (3-28)	11 (3-18)	0.665
MII oocyte number	11 (5-18)	8 (1-22)	0.004	8 (2-24)	7 (3-13)	0.740
No. of transferred embryos						
One	21(87.5)	27(96.4)	0.233	16(72.7)	19(82.6)	0.431
Two	3(12.5)	1(3.6)		6(27.3)	4(17.4)	
Embryo grading (quality)						
1 (high quality)	20(83.3)	27(96.4)	0.169	21(95.4)	23(100.0)	0.489
2 (low quality)	4(16.7)	1(3.6)		1(4.6)	0 (0.0)	

Data presented as mean±standard deviation, median (minimum-maximum values) or n (%).
E₂: Estradiol; hCG: Human chorionic gonadotropin
p<0.05 was considered as statistically significant.

There were no significant differences between the subgroups with respect to clinical pregnancy, OHSS, multiple pregnancy, abortion, ongoing pregnancy and live birth rates in groups I and II ($p > 0.05$ for all) (Table 3). In this study, all ongoing pregnancies resulted in a live birth.

Table 3: Clinical outcomes of the groups

	Group I (n=51)		P	Group II (n=46)		P
	Group Ia (n=24)	Group Ib (n=27)		Group IIa (n=22)	Group IIb (n=24)	
Clinical pregnancy rate	8 (33.3)	6 (22.2)	0.375	5 (22.7)	9 (37.5)	0.235
OHSS rate	1 (4.2)	0 (0.0)	0.658	2 (9.1)	1(4.2)	0.608
Multiple pregnancy rate	1 (4.2)	0 (0.0)	0.471	1 (4.5)	0 (0.0)	0.489
Abortion rate	3 (12.5)	1 (3.7)	0.902	1 (4.5)	3 (12.5)	0.608
Ongoing pregnancy rate	5 (20.8)	5 (18.5)	0.989	4 (18.2)	6 (25.0)	0.722
Live birth rate	5 (20.8)	5 (18.5)	0.989	4 (18.2)	6 (25.0)	0.722

Data presented as n (%).
OHSS: Ovarian hyperstimulation syndrome
p<0.05 was considered as statistically significant.

We performed a multivariable-adjusted ANCOVA including the total number of retrieved oocytes, MII oocytes and basal E₂ levels, which were statistically significant variables between the groups. We also excluded the effect of these parameters on pregnancy to investigate the effect of LPS with the GnRH-a on clinical pregnancy, ongoing pregnancy and live birth. The results of this analysis suggest there was no difference between subgroups with respect to clinical pregnancy, ongoing pregnancy rates or live birth rates ($p > 0.05$ for all) (Table 4).

Table 4: The results of univariate regression analysis

	Clinical pregnancy Adjusted p	Ongoing pregnancy rate Adjusted p
Total oocytes retrieved	0.528	0.910
MII oocyte number	0.567	0.915
Basal E ₂ level	0.086	0.089
E2: Estradiol p<0.05 was considered as statistically significant.		

DISCUSSION

LPS during ART cycles with COH is a routine practice in infertility treatments. Because stimulated ART cycles are generally resulted with luteal phase deficiency that decreases the treatment success. However, the best LPS protocol remains controversial. Progesterone use has been the standard option for LPS. However, several other options have also been investigated including hCG, recombinant LH and E2. In recent years, a novel approach for LPS with a GnRH agonist during ART cycles has emerged.

Several studies have reported beneficial effects of GnRH agonists in LPS. In 2004, Tesarik et al. (13) added 0.1 mg of triptorelin in LPS 6 days after ICSI in 276 oocyte donation cycles and found that implantation and birth rates were higher with triptorelin compared to a placebo. In 2006, Pirard et al. (12) randomized 23 patients into 5 groups to determine whether the administration of intranasal buserelin could support the luteal phase and improve ART outcomes. They pointed out that implantation and live birth rates increased with advancing buserelin doses when compared to the control group. They also concluded that buserelin may affect the follicular maturation trigger and provide LPS in ART cycles. In another randomized study, Tesarik et al. (11) evaluated the effect of a GnRH-a (0.1 mg triptorelin on day 6 after ICSI), in addition to routine LPS with progesterone, E2 and hCG on ICSI outcomes in both GnRH-a and -anta treated ovarian stimulation cycles. The authors reported that LPS with the GnRH-a administration improved implantation and live birth rates significantly in both agonist and antagonist cycles. Furthermore, these authors suggested that LPS with a GnRH-a may enhance ICSI outcomes by a combination effect on the embryo and the corpus luteum in both agonist and antagonist cycles. In 2009, Isik et al. (16) also reported increased implantation, clinical pregnancy and live birth rates by adding a single subcutaneous dose (0.5 mg) of leuprolide acetate 6 days after ICSI to routine LPS in antagonist cycles of 164 patients.

In contrast, there are several studies showing that the administration of GnRH agonists in LPS do not have a beneficial effect on pregnancy rates. In a large double-blind study, Ata et al. (19) randomized 570 ICSI-ET patients to receive either 0.1 mg of triptorelin injections or a placebo 6 days after ICSI in addition to routine LPS with progesterone. They found no significant differences between the groups regarding implantation, clinical pregnancy and multiple pregnancy rates. In a recent study by Inamdar et al. (17), 426 patients treated with a long agonist protocol were randomized to receive three 1 mg doses of leuprolide acetate or placebo injections 6 days after ovum pick-up (OPU) in addition to routine LPS with progesterone. Moreover, similar implantation, clinical pregnancy and multiple pregnancy rates were reported between the GnRH-a and placebo groups.

In the present study, we also found no benefits of adding GnRH agonists to routine LPS. There were also no increases in OHSS and multiple pregnancy

rates in patients receiving GnRH agonists in the luteal phase. However, caution is recommended until more detailed information is available concerning the effect of GnRH agonists administered in the luteal phase over the different aspects of the reproductive system.

The flare-up effect of GnRH agonists continues for 3 days and is then suppressed (20). Therefore, a single dose may be insufficient. One of the reasons for the administration of GnRH agonists twice during the luteal phase in this study was to prolong the flare-up effect of the GnRH-a. In COH protocols, after a down regulation of GnRH receptors in the endometrium, there may be a resistance to a single dose of GnRH-a in the luteal phase. Therefore, this was one of the reasons GnRH agonists were administered twice during the luteal phase in this study.

The exact mechanism of beneficial effects of GnRH-a administration with LPS is not well defined. GnRH agonists may stimulate the corpus luteum by inducing LH secretion from the hypophysis or by directly activating local GnRH receptors on the endometrium with certain doses (11). Endometrial GnRH receptors positively affect implantation of the embryo by modulating several paracrine factors, such as transforming growth factor, fibronectin, matrix metalloproteinase and L-selectin, which are important in the implantation process (21). It has also been argued that GnRH agonists have a direct impact on the early embryo (13). In addition, GnRH agonists stimulate *in vivo* and *in vitro* placental hCG production (22,23). In support of these claims, a GnRH antibody was detected in serum samples of women who had an abortus history with low levels of hCG (22), a finding that may confirm the importance of the GnRH and hCG relationship on normal early pregnancy physiology (13). One of the reasons for the administration of a second GnRH-a dose during the luteal phase in this study was to investigate the effect of the GnRH-a on abortion prevention. There was no significant difference between the subgroups with respect to abortion rates.

As mentioned above, it remains controversial whether adding GnRH agonists with LPS has beneficial effects on ART cycles. Another controversy concerns the optimal dose of the GnRH-a. We did not compare different GnRH-a doses in our present study and this may be a limitation.

DISCUSSION

Our findings suggest that a subcutaneously administered GnRH-a (0.5 mg) on the 5th and 10th days after ET with routine LPS in ICSI-ET cycles of GnRH-a long and GnRH-anta protocols did not improve ART cycle outcomes. However, the relatively small sample size seems to be a limitation in establishing the exact role of GnRH-a administration in the luteal phase. Therefore, we believe that further studies with larger sample sizes and different doses of GnRH agonists are still required.

Acknowledgments: None

Conflict of interest: The authors report no conflict of interest.







REFERENCES

- 1-van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, Kremer JA, Metwally M. Luteal phasesupport for assisted reproduction cycles.Cochrane Database Syst Rev. 2011 Oct 5;(10):CD009154.
- 2-Fatemi HM, Popovic-Todorovic B, Papanikolaou E, Donoso P, Devroey P. An update of luteal phasesupport in stimulated IVF cycles. Hum Reprod Update. 2007 Nov-Dec;13(6):581-90
- 3-Shivapathasundram G, Kwik M, Chapman M. Luteal phase defect: part of the infertility zeitgeist or relic from the past?Hum Fertil (Camb). 2011 Mar;14(1):60-3.
- 4-Fatemi HM. The luteal phase after 3 decades of IVF: what do we know? Reprod Biomed Online. 2009;19 Suppl 4:4331
- 5-Devoto L, Kohen P, Muñoz A, Strauss JF 3rd. Human corpus luteum physiology and the luteal-phase dysfunction associated with ovarian stimulation. Reprod Biomed Online. 2009;18 Suppl 2:19-24. Review.
- 6-Nardo LG, Sallam HN. Progesterone supplementation to prevent recurrent miscarriage and to reduce implantation failure in assisted reproduction cycles.Reprod Biomed Online. 2006 Jul;13(1):47-57. Review.
- 7-Fatemi HM, Kolibianakis EM, Camus M, Tournaye H, Donoso P, Papanikolaou E et al. Addition of estradiol to progesterone for luteal supplementation in patients stimulated with GnRH antagonist/rFSH for IVF: a randomized controlled trial. Hum Reprod 2006;21:2628-32.
- 8-Ubaldi F, Rienzi L, Ferrero S, Anniballo R, Iacobelli M, Cobellis L, et al. Low dose prednisolone administration in routine ICSI patients does not improve pregnancy and implantation rates. Hum Reprod 2002; 17: 1544- 7.
- 9-Revelli A, Dolfin E, Gennarelli G, Lantieri T, Massobrio M, Holte JG, et al. Low-dose acetyl salicylic acid plus prednisolone as an adjuvant treatment in IVF: a prospective, randomized study. Fertil Steril 2008;90:1685-91.
- 10-EI-Toukhy T, Sunkara SK, Khairy M, Dyer R, Khalaf Y, Coomarasamy A. A systematic review and metaanalysis of acupuncture in in vitro fertilisation. BJOG 2008; 115: 1203-13.
- 11-Tesarik J, Hazout A, Mendoza-Tesarik R, Mendoza N, Mendoza C. Beneficial effect of luteal phase GnRH agonist administration on embryo implantation after ICSI in both GnRH agonist and antagonist treated ovarian stimulation cycles. Hum Reprod 2006;21:2572-79.
- 12-Pirard C, Donnez J, Loumaye E. GnRH agonist as luteal support in assisted reproduction technique cycles: results of a pilot study. Hum Reprod 2006;21:1894-1900.
- 13-Tesarik J, Hazout A, Mendoza C. Enhancement of embryo developmental potential by a single administration of GnRH agonist at the time of implantation. Human Reprod 2004; 19: 1176 – 1180.
- 14-Qublah H, Amarin Z, Al-Quda M, Diab F, Nawareh M, Malkawi S, et al. Luteal phase support with GnRH-a improves implantation and pregnancy rates in IVF cycles with endometrium of ≤ 7 mm on day of egg retrieval. Human Fertility, 2008; 11: 43 – 47.
- 15-Razieh DF, Maryam AR, Nasim T. Beneficial effect of luteal-phase gonadotropin-releasing hormone agonist administration on implantation rate after intracytoplasmic sperm injection. Taiwan J Obstet Gynecol, 2009; 48:245-8.
- 16-Isik AZ, Caglar GS, Sozen E, Akarsu C, Tuncay G, Ozbicer T, et al. Single-dose GnRH agonist administration in the luteal phase of GnRH antagonist cycles: a prospective randomized study. Reprod Biomed Online. 2009;19:472-7.
- 17-Inamdar DB, Majumdar A Evaluation of the impact of gonadotropin-releasing hormone agonist as an adjuvant in luteal-phase support on IVF outcome. J Hum Reprod Sci. 2012 Sep;5(3):279-84. doi: 10.4103/0974-1208.106341.
- 18-Akif Cam M, Kuran M. Effects of a single injection of hCG or GnRH agonist on day 12 post mating on fetal growth and reproductive performance of sheep. Anim Reprod Sci 2004; 80: 81–90.
- 19-Ata B, Yakin K, Balaban B, Urman B. GnRH agonist protocol administration in the luteal phase in ICSI-ETcycles stimulated with the longGnRHagonist protocol: a randomized, controlled double blind study. Hum Reprod 2008; 23:668–73.
- 20-Park WI, Kim SS, Chung HR, Shin SY, Lee JY. Early and late hormonal responses to the microdose gonadotropin-releasing hormone agonist in normal menstruating women. Fertil Steril 2004;81:1067-72.
- 21-Vlahos NF, Lipari CW, Bankowski B, Lai TH, King JA, Shih leM, et al. Effect of luteal-phase support on endometrial L-selectin ligand expression after recombinant follicle-stimulating hormone and ganirelix acetate for in vitro fertilization. J.Clin Endocrinol Metab 2006;91:4043-9.
- 22-Siler-Khodr TM, Smikle CB, Sorem KA, Grayson MA, Spencer DK, Yoder BA, et al. Effect of excessive GnRH-binding substance on circulating maternal hCG in human pregnancy. Early Pregnancy 1997;3:10-4.
- 23-Iwashita M, Kudo Y, Shinozaki Y, Takeda Y. Gonadotropin-releasing hormone increases serum human chorionic gonadotropin in pregnant women. Endocr J 1993;40:539-44.

DOI: 10.38136/jgon.724384

İleri Anne Yaşı Olan Spontan Gebeliklerde Olumsuz Obstetrik ve Neonatal Sonuçları Öngörebilmek İçin Anne Yaşı İçin Bir Eşik Değer Belirlenmesi**A Cut Off Value For Advanced Maternal Age In Predicting Adverse Obstetric and Neonatal Outcomes In Spontaneous Pregnancies**

Canan ÜNAL¹
Atakan TANACAN¹
Erdem FADİLOGLU¹
Nurhayat HALİS¹
Murat CAĞAN¹
M.Sinan BEKSAÇ¹

 Orcid ID:0000-0003-0881-2831
 Orcid ID:0000-0001-8209-8248
 Orcid ID:0000-0001-7953-2517
 Orcid ID:0000-0003-0014-121X
 Orcid ID:0000-0003-0629-4401
 Orcid ID:0000-0001-6362-787X

¹ Perinatoloji Bilim Dalı, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Hacettepe Üniversitesi, Ankara, Türkiye**ÖZ**

Amaç: 40 yaşın üzerindeki spontan gebeliklerde olumsuz obstetrik ve neonatal sonuçları tahmin etmek için anne yaşı için bir eşik değeri tanımlamak.

Yöntem: 40 yaş ve üzeri 359 gebelik retrospektif olarak değerlendirildi. Gebeler grup 1 (40-43) ve grup 2 (≥44) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Çalışma gruplarının obstetrik ve neonatal sonuçları karşılaştırıldı. Ayrıca maternal yaş açısından olumsuz obstetrik ve neonatal sonuçları tahmin etmek için ROC eğrisi analizi yapıldı.

Bulgular: Obstetrik komplikasyon oranı grup 2'de (% 80.5) grup 1'den (% 36.5) anlamlı olarak daha yüksekti (p < 0.001). Preeklampsi oranı da grup 2'de anlamlı olarak daha fazlaydı (p: 0.001). NICU'ya yatış oranları, grup 2'de (% 77.1) grup 1'e (% 28.7) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (p < 0.001). ROC eğrisi analizi, 41.5 yaşın olumsuz yenidoğan sonuçlarını ve NICU'ya ihtiyacı tahmin etmek için bir eşik değeri olarak bulundu (AUC: 0.607, 0.566 sırasıyla).

Sonuç: Doktorlar ileri anne yaşı gebeliklerinin yönetiminde özellikle ≥41,5 yaş grubunda olan annelerde daha dikkatli olmalıdırlar.

Anahtar Kelimeler. İleri anne yaşı, Gebelik, olumsuz gebelik sonucu, olumsuz yenidoğan sonucu, yüksek riskli gebelik

INTRODUCTION

The term advanced maternal age (AMA) is commonly used for defining women who conceive at ≥35 years of age, while some studies preferred using ≥ 40 years of age (1, 2). The rate of AMA pregnancies have increased in the last decades due to life style changes, socio-economic factors and widespread application of assisted reproductive technologies (ARTs) (3-6). Nevertheless, AMA was reported to be associated with various perinatal complications like miscarriage, ectopic pregnancy, fetal karyotype abnormalities, fetal

ABSTRACT

Background: To define a cut off value for maternal age to predict adverse obstetric and neonatal outcomes in spontaneous pregnancies ≥40 years of age.

Methods: We retrospectively evaluated 359 pregnant women ≥40 years of age. Patients were enrolled into two groups as Group 1 (40-43) and Group 2 (≥44). We compared the obstetric and neonatal adverse outcomes of the study groups. We also performed ROC curve analysis to predict adverse obstetric and neonatal outcomes in terms of maternal age.

Results: Composite obstetric complication rate was significantly higher in group 2 (80.5%) than in group 1 (36.5%) (p < 0.001). Preeclampsia rate was also significantly more common in group 2 (p: 0.001). Admission to NICU was statistically significantly higher in group 2 (77.1%) compared to group 1 (28.7%) (p < 0.001). ROC curve analysis revealed 41.5 years of age as a cut-off value for predicting adverse neonatal outcomes and NICU admission (AUC: 0.607 and 0.566, respectively).

Conclusion: Physicians should be cautious in the management of advanced maternal age (AMA) pregnancies especially in patients with maternal age of ≥41.5 years.

Keywords: Advanced maternal age; pregnancy; adverse obstetric outcome; adverse neonatal outcome, high risk pregnancy

congenital anomalies, placental abnormalities, gestational diabetes mellitus (GDM), gestational hypertension, preeclampsia, preterm birth and stillbirth (7-12). Depending on various studies, the category of "very advanced maternal age" has also been proposed for women between the ages of ≥45 or ≥50 (13, 14). Women with very advanced maternal age have higher complications, multiple pregnancies, and an increase in premature birth and fetal growth restriction rates (15). Thus, physicians should be cautious in the management of AMA pregnancies in order to achieve favorable outcomes.

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:

Canan Ünal
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Perinatoloji Bilim Dalı
E-mail: unal_canann@hotmail.com

Başvuru tarihi : 21.04.2020

Kabul tarihi : 16.05.2020

There are many studies investigating the effects of AMA on perinatal and neonatal outcomes, but the results are inconsistent. Furthermore, previous studies have some limitations related to the study design, patient population and investigated variables. Higher rates of maternal chronic diseases, increased rates of ARTs, higher frequencies of multiple gestations seem to be the major risk factors for the higher rates of adverse outcomes in AMA pregnancies. Moreover, literature is still limited in terms of the direct effect of maternal age on perinatal outcomes. Additionally, as maternal age is at an increasing trend in the general population, there are on-going debates on the lower limit of AMA in the current studies (7, 16, 17). For this reason, the aim of this study is to define a cut off value for maternal age to predict adverse obstetric and neonatal outcomes in spontaneous pregnancies ≥ 40 years of age.

MATERIAL AND METHODS

This was a retrospective cohort study evaluating the obstetric and neonatal outcomes of spontaneous singleton pregnancies which were ≥ 40 years of age at our institution between 2014-2019. Demographic features and clinical characteristics of all eligible cases were evaluated. The required data were obtained from the electronic database of our institution.

Cases were divided into two groups based on maternal age; group 1: maternal age 40-43 and group 2: maternal age ≥ 44 . Maternal age, systemic diseases, gravidity, parity, number of previous miscarriages, number of living child, BOIp (Beksac Obstetric Index pregnancy), gestational week at birth, birth weight was compared between two groups. Maternal systemic diseases were divided into 5 subgroups: 1) Endocrine diseases (diabetes mellitus, thyroid function disorders), 2) Cardiovascular diseases (hypertension, coronary artery disease, valvular heart disease) 3) Rheumatological diseases (rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, systemic lupus erythematosus), 4) Respiratory system diseases (asthma, chronic obstructive lung disease) and 5) Neurological diseases (multiple sclerosis, epilepsy). BOI is a special obstetric index for the assessment of risk levels in pregnancies depending on their previous obstetric histories $[(\text{number of alive children} + (\pi / 10)) / \text{Gravida}]$. The BOI value calculated in the preexisting pregnancy was defined as BOIp (18). Additionally, pregnancy outcomes (live birth, termination of pregnancy and intrauterin exitus), composite obstetric complications (preeclampsia, fetal growth restriction, preterm birth, placenta previa), fetal chromosomal abnormalities, congenital structural abnormalities, 10th minute APGAR scores (≤ 7 or ≥ 7) and neonatal intensive unit (NICU) admissions were also compared between the groups.

STATISTICAL ANALYSIS

Statistical analyses were performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 22, IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp., USA). The Kolmogorov-Smirnov test was used to evaluate the normal data distribution. Because data were not normally distributed, the median values together with interquartile range (IQR) values were used for continuous variables. Chi-square or Fisher exact test was used to compare categorical variables. The relevant data was summarized as median and interquartile range (IQR).

Receiver operating characteristic (ROC) curves were used to assess the performance of AMA in predicting obstetric complications and admission to NICU. ROC curves plot the true positive rate (sensitivity) against the false-positive rate ($1 - \text{specificity}$) for the possible cut-off values. The area under the curve (AUC) corresponds to the probability that the criterion will correctly classify a random observation. An AUC > 0.5 indicates that the criterion is superior to chance. The significance level was set at $p < 0.05$. Youden index was used in order to determine the optimal cut-off value. Written informed consent was obtained from all the patients, and the study was approved by the institutional ethics committee (GO 19/1129).

RESULTS

This study consisted of 359 pregnant women. Median maternal age was 41 (IQR:2). The demographic features and clinical characteristics were summarized in Table 1.

Table 1: Demographic features and clinical characteristics

Maternal Age	41 (IQR:2)
Gravidity	3 (IQR:2)
Parity	1 (IQR:1)
Previous Miscarriages	0 (IQR:1)
Living Child	1 (IQR:1)
Maternal Systemic Disease*	135(%37.6)
BOIp	0.25 (IQR:0.1)
Gestational week at birth	38 (IQR:1)
Birth weight	3175 (873)

*Number and rate

In our study, there was no ≥ 50 years old patient who could be considered as very advanced maternal age. There were 323 cases in group 1 (% 89.9) and 36 cases in group 2 (%10). Two groups were similar in terms of demographic features and clinical characteristics. The number of patients with maternal systemic disease was 124 (38.3%) in group 1 and 11 (30.5%) in group 2 ($p: 0.213$). The median gestational week at birth was 38 (IQR:1), 37 (IQR:3) and the median birth weight was 3180 (IQR:870) g, 3085(IQR:1118) g respectively for groups 1 and 2 ($p: 0.158$). The comparison of the demographic and clinical characteristics of the two groups is summarized in Table 2.

Table 2: Comparison of demographic features and clinical characteristics between groups

	Group 1 (40-43)	Group 2 ≥ 44	P value
Maternal systemic disease*	124 (%38.3)	11 (%30.5)	0.213
Endocrine diseases	48 (%38.7)	5 (%45.4)	
Cardiovascular disease	36 (%29)	3 (%27.3)	
Rheumatologic diseases	18 (%14.5)	1 (%9)	
Respiratory system diseases	12 (%9.6)	1 (%9)	
Neurological diseases	10 (%8)	1 (%9)	
Gravidity	3(IQR:2)	3(IQR:3)	0.227
Parity	1(IQR:1)	1(IQR:3)	0.664
BOIp	0.25(IQR:0.10)	0.26(IQR:0.11)	0.553
Previous Miscarriages	0(IQR:1)	0(IQR:1)	0.980
Living Child	1(IQR:1)	1(IQR:2)	0.695
Gestational week at birth	38(IQR:1)	37(IQR:3)	0.465
Birth weight	31801(IQR:870)	30851(IQR:1118)	0.158

*Number and rate

Live birth rate, termination of pregnancy rate and intrauterine ex rates were 93.4% (302) and 91.4% (33); 3% (10) and 5% (2); 3.4% (11) and 2.7% (1) for groups 1 and 2, respectively ($p: 0.738$). Composite obstetric complication rate was significantly higher in group 2 (80.5%) compared to group 1 (36.5%) ($p < 0.001$). Preeclampsia was significantly more common in group 2 ($p: 0.001$). Fetal chromosomal abnormality rates, fetal congenital structural abnormality rates and 10th minute APGAR scores were similar between the groups ($p: 0.920$, $p: 0.285$ and $p: 0.618$ respectively). Admission to NICU was statistically significantly higher in group 2 (77.1%) compared to group 1 (28.7%) ($p < 0.001$). The obstetric and neonatal outcomes were summarized in Table 3.

Table 3: Obstetric and neonatal outcomes

	40-43	≥ 44	P value
Pregnancy outcome			
live birth	302 (%93.4)	33 (%91.6)	0.738
termination	10 (%3)	2 (%5)	
intrauterin ex	10 (%3)	1 (%2.7)	
Obstetric complications	118 (%36.5)	29 (%80.5)	< 0.001
GDM	52(%16)	10(%27.7)	0.790
Preeclampsia	20(%6.1)	8(%22.2)	0.001
Intrauterine growth retardation	10(%3)	10(%8.3)	0.111
Preterm birth	7(%2.1)	2(%5.5)	0.217
Placenta previa	5(%1.5)	2(%5.5)	0.990
Intrauterin ex	10(%3)	1(%2.7)	0.916
Abnormal karyotype	7 (%2.1)	1 (%2.7)	0.920
Fetal anomaly	36 (%11.1)	4 (%11.1)	0.285
10th minute APGAR score			0.618
< 7	27 (%8.6)	5 (%14.2)	
≥ 7	286 (%91)	30 (% 83.3)	
NICU admission	90 (%28.7)	27 (%77.1)	< 0.001

Results of the ROC curve analysis for assessing the performance of AMA in predicting obstetric complications and rate of admission to NICU are shown in Table 4,

Table 4: ROC curve analysis for assessing the performance of AMA in predicting obstetric complications and percentages of admission to NICU

Obstetric complications	Cut-off value for	Sensitivity	Specifity	P value			
AUC: 0.607 (95% CI: 0.546-0.669)							
	41.5	52.8	72.7	<0.001			
Percentages of admission to NICU							
AUC: 0.566 (95% CI: 0.496-0.635)							
	41.5	56.6	69.8	<0.047			

and ROC curves are shown in Figure 1 and 2.

Figure 1: ROC curves for obstetric complications

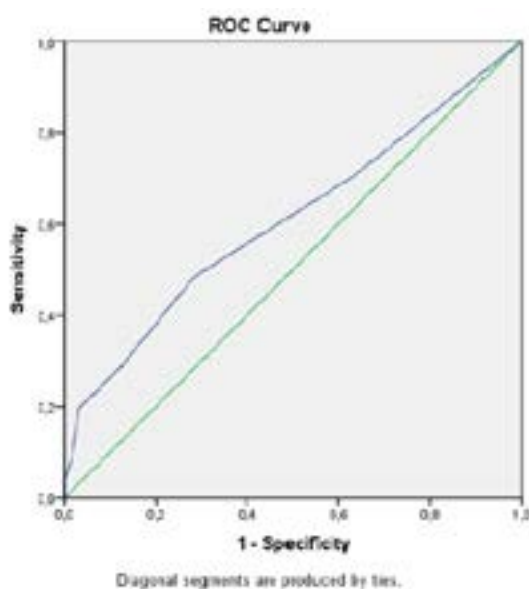
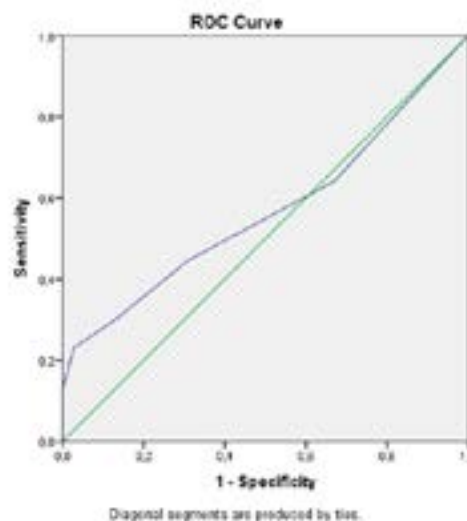


Figure 2: ROC curves for NICU admission



AUC values were 0.607 (95% CI: 0.546–0.669) and 0.566 (95% CI: 0.496–0.635) for obstetric complications and rate of admission to NICU, respectively. As a result, maternal age of 41.5 (52.8% sensitivity, 77.7% specificity) and 41.5 (56.6% sensitivity, 69.8% specificity) was determined to be the cutoffs for obstetrics outcomes and admission to NICU, respectively, with highest sensitivity and specificity.

DISCUSSION

Higher rates of obstetric complications and NICU admissions were observed in pregnancies with maternal age of ≥44 in this study. Furthermore, a cut-off value of 41.5 was found for predicting increased rates of both composite obstetric complications and NICU admissions. Although ,the association between AMA pregnancies and adverse pregnancy outcomes have been known for many years, the optimal cut-off value for advanced maternal age has not been clearly determined yet (19-24). As many factors like increased rates of maternal systemic diseases, ART procedures, multiple pregnancies and decreased oocyte quality may all affect the outcome of pregnancy in these group of patients, it is challenging to define a cut-off value for AMA (19-23). However, studies evaluating merely the effect of maternal age on the obstetric outcomes may be useful for the physicians. For this reason, singleton spontaneous pregnancies with AMA were evaluated in this study.

Favilli et al. conducted a matched retrospective cohort study of 630 patients comparing pregnant women aged 40 years or more with a control group aged 20 to 30 years. Increased rates of preterm delivery due to higher frequencies of GDM and pregnancy induced hypertension was reported in older patients. However, similar rates of preeclampsia and placenta previa were found in both groups (21).

Schimmel et al. compared spontaneously-conceived singleton births of AMA mothers (≥35 years) with spontaneously-conceived singletons of mothers aged 24–27 years in their retrospective single-center study including 24 579 eligible women. Incidence of GDM and hypertension were significantly higher in the AMA group. Moreover, large for gestational age neonates were more common in the AMA group (22).

Haslinger et al. retrospectively compared the outcome of pregnancies in very AMA patients with controls aged 30 years at time of delivery. They also found high rates of gestational hypertension, preeclampsia and gestational diabetes in very AMA pregnancies (15).

Hollenbach et al. retrospectively evaluated the data of 724,802 pregnancies and they divided the patients into different age categories: 1) 35, 2) 35-39, 3) 40-44, 4) 45-49 and 5) ≥ 50 . The authors found increased rates of obstetric complications with increased maternal age (20).

Lean et al. conducted a systematic review and meta-analysis including 63 cohort studies and 12 case-control studies. The authors concluded that the risk of stillbirth, FGR, neonatal death, GDM and NICU admission was increased in AMA pregnancies (23).

Kanmaz et al. categorized 26937 patients into 4 groups in their single center retrospective study: 1) group 1 (25-35), 2) group 2 (35-40), 3) group 3 (40-45), and 4) group 4 (≥ 45 years). The authors reported increased rates of prenatal complications in the AMA groups (19).

The findings of this study was generally consistent with the current literature. However, to the best of our knowledge, no study in the literature investigated merely the effect of maternal age on pregnancy outcomes (19-23). In our opinion this is the main strength of our study. On the other hand, retrospective design, relatively small number of cases and single center experience were the main limitations.

CONCLUSION

Physicians should be cautious in the management of AMA pregnancies, especially in patients with maternal age of ≥ 41.5 years. Further studies in larger populations are necessary in order to confirm our results.

Conflict of Interest

The authors state that they have no conflict of interest in this study.

Funding

No funding in this study.





Acknowledgments

Special thanks to all the health staff for their contribution in patient care.

REFERENCES

- Khalil A, Syngelaki A, Maiz N, Zinevich Y, Nicolaidis KH. Maternal age and adverse pregnancy outcome: a cohort study. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2013;42(6):634-43.
- Laopaiboon M, Lumbiganon P, Intarut N, Mori R, Ganchimeg T, Vogel J, et al. Advanced maternal age and pregnancy outcomes: a multicountry assessment. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2014;121:49-56.
- Organization WH. Atlas of health in Europe: WHO Regional Office Europe; 2003.
- Hamilton BE, Martin JA, Ventura SJ. National vital statistics reports. *National Vital Statistics Reports*. 2009;57(12).
- Bushnik T, Garner R. The children of older first-time mothers in Canada: their health and development: Statistics Canada Ottawa, Canada; 2008.
- Cooke A, Mills TA, Lavender T. Advanced maternal age: Delayed childbearing is rarely a conscious choice: A qualitative study of women's views and experiences. *International journal of nursing studies*. 2012;49(1):30-9.
- Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2000;320(7251):1708-12.
- Savva GM, Walker K, Morris JK. The maternal age-specific live birth prevalence of trisomies 13 and 18 compared to trisomy 21 (Down syndrome). *Prenat Diagn*. 2010;30(1):57-64.
- Fox NS, Rebarber A, Silverstein M, Roman AS, Klauser CK, Saltzman DH. The effectiveness of antepartum surveillance in reducing the risk of stillbirth in patients with advanced maternal age. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2013;170(2):387-90.
- ACOG committee opinion no. 561: Nonmedically indicated early-term deliveries. *Obstet Gynecol*. 2013;121(4):911-5.
- Nicholson JM, Kellar LC, Kellar GM. The impact of the interaction between increasing gestational age and obstetrical risk on birth outcomes: evidence of a varying optimal time of delivery. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. 2006;26(7):392-402.
- Jacobsson B, Ladfors L, Milsom I. Advanced maternal age and adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol*. 2004;104(4):727-33.
- Fitzpatrick KE, Tuffnell D, Kurinczuk JJ, Knight M. Pregnancy at very advanced maternal age: a UK population-based cohort study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2017;124(7):1097-106.
- Waldenström U, Cnattingius S, Vixner L, Norman M. Advanced maternal age increases the risk of very preterm birth, irrespective of parity: a population-based register study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2017;124(8):1235-44.
- Haslinger C, Stoiber B, Capanna F, Schaffer MK, Zimmermann R, Schaffer L. Postponed pregnancies and risks of very advanced maternal age. *Swiss medical weekly*. 2016;146:w14330.
- Delbaere I, Verstraelen H, Goetgeluk S, Martens G, De Backer G, Temmerman M. Pregnancy outcome in primiparae of advanced maternal age. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2007;135(1):41-6.
- Cnattingius S, Forman MR, Berendes HW, Isotalo L. Delayed childbearing and risk of adverse perinatal outcome. A population-based study. *Jama*. 1992;268(7):886-90.
- Beksaç MS, Aydın E, Tuğral M, Karaağaoğlu E. An obstetrics index for the assessment of risk levels of "high risk pregnancy" groups. *Gynecology Obstetrics & Reproductive Medicine*. 2016;21(1):10-3.
- Kanmaz AG, İnan AH, Beyan E, Ögür S, Budak A. Effect of advanced maternal age on pregnancy outcomes: a single-centre data from a tertiary healthcare hospital. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2019;39(8):1104-11.
- Hollenbach S, Miller LA, Olson-Chen C, Li D, Dye T, Thornburg L. Impact of Extremely Advanced Maternal Age on Pregnancy Outcomes [35H]. *Obstetrics & Gynecology*. 2017;129(5):91S.
- Favilli A, Pericoli S, Acanfora MM, Bini V, Di Renzo GC, Gerli S. Pregnancy outcome in women aged 40 years or more. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2012;25(8):1260-3.
- Schimmel MS, Bromiker R, Hammerman C, Chertman L, Ioscovich A, Granovsky-Grisaru S, et al. The effects of maternal age and parity on maternal and neonatal outcome. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;291(4):793-8.
- Lean SC, Derricott H, Jones RL, Heazell AE. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS one*. 2017;12(10):e0186287.
- Kraiem S, Souilem L, Toumi D, Bouchahda H. Obstetric and Perinatal Outcomes in Women ≥ 40 Years of Age: A Retrospective Study About 421 Cases in Mahdia. *Gynecology Obstetrics & Reproductive Medicine*. 2019:1-4.

DOI: 10.38136/jgon.716118

Postmenopozal Uterin Kanamalı Hastaların Değerlendirilmesi**Evaluation of Women with Postmenopausal Uterine Bleeding**Z.Asli OSKOVI-KAPLAN¹Özlem EVLİYAOĞLU²Salim ERKAYA³Hasan Onur TOPÇU⁴ Orcid ID:0000-0001-7554-4393 Orcid ID:0000-0002-4583-6616 Orcid ID:0000-0002-0215-8552 Orcid ID:0000-0003-1877-7240¹ Ankara Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği² Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği³ Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği⁴ Memorial Ankara Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği**ÖZ****Amaç:** Postmenopozal uterin kanama (PUK) ile başvuran hastalarda ultrasonografik bulguların ve patoloji sonuçlarının değerlendirilmesi.**Materyal ve Metot:** Bu tanımlayıcı retrospektif çalışma, Ekim 2008- Mayıs 2015 arası, Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesine PUK nedeniyle başvuran toplam 979 kadının sosyodemografik ve klinik bilgileri, medikal kayıtlardan elde edilerek yapılmıştır. Hastaların yaş, gravida, parite, endometrial kalınlıkları ve endometriumun histopatoloji sonuçları incelenmiştir.**Bulgular:** PUK nedeniyle başvuran hastaların yaşlarının ortanca değeri 55 (42-88) idi. Gravida ve parite ortanca değerleri sırasıyla 5 (0-22), 3 (0-15) idi. Transvajinal ultrasonografide saptanan ortalama endometrial kalınlık ise 7.3 ± 6.5 mm idi. PUK patoloji sonuçları sırası ile atrofi ve yetersiz endometrium %33.5; yüzeyel epitel, proliferatif veya sekretuar endometrium % 28.2 ve endometrial polip %26.6 oranda izlenmekteydi. Hastaların % 4.3 'ünde endometrium kanseri tespit edildi, servikal patolojiler ise % 2.8 oranında gözlendi.**Sonuç:** PUK çoğunlukla benign endometrial patolojiler ile birliktelik göstermektedir, ancak PUK nedeniyle başvuran her 20-25 kadından 1'inde endometrium kanseri tespit edilmektedir.**Anahtar Kelimeler:** postmenopozal uterin kanama, endometrium kanseri, atrofik endometrium, endometrial polip**GİRİŞ**

Postmenopozal uterin kanama (PUK), jinekoloji pratiğinde sık karşılaşılan konulardan biridir ve menapozun hemen sonrasında yaklaşık % 10 oranda görülmektedir (1). PUK şikayeti ile başvuran hastaların yaklaşık %10'unda endometrium kanseri saptanırken, benign jinekolojik patolojiler de 20-40% oranında görülebilmektedir (1-3). Bununla birlikte, vajinal kanama endometrium kanserlerinin en sık bulgusudur ve hastaların %95inde PUK görülmektedir (4). PUK yönetim ve takibinde en sık kullanılan yöntemler ultrasonografi,

ABSTRACT**Aim:** To investigate the etiologic factors of Postmenopausal Uterine Bleeding (PUB).**Material and Methods:** This descriptive retrospective study analyzed the records of women who attended to hospital with complaints of PUB between October 2008 and May 2015. A total of 979 women were recruited. Age, gravidity, parity, endometrial thickness and the histopathology of endometrium were evaluated.**Results:** The median age of the patients was 55 (42-88), gravidity was 5 (0-22) and parity was 3 (0-15). The mean thickness of the endometrium was 7.3 ± 6.5 mm in transvaginal ultrasound. The atrophic and insufficient endometrium were the most frequently seen histopathologic findings with 33.5 %. Surface epithelium, proliferative or secretory endometrium were found 28.2 % of patients. Endometrial polyps were seen 26.6 % of the cases. And endometrium cancer was found to be 4.3 % and cervical pathologies were found to be 2.8 % of the cases.**Conclusion:** PUB was associated with benign conditions; however it must be kept in mind that 1/20-25 woman should be diagnosed with endometrial cancer.**Keywords:** postmenopausal uterine bleeding, endometrial cancer, atrophic endometrium, vaginal bleeding

endometrial biyopsi ve histeroskopidir. Ayırıcı tanıda her zaman endometrium kanseri yer alması gerektiğinden endometrial örnekleme yapılması PUK vakalarında önem arz etmektedir. Transvajinal ultrasonografide endometrial kalınlığın <5 mm olması, endometrial kanser riskini çoğunlukla dışlamaktadır (5). Geçmiş yıllarda endometrial örnekleme amacı ile dilatasyon ve küretaj (D&C) tercih edilirken 1980'lerden sonra tek kullanımlık biyopsi kanülleri, orijinal marka adı ile Pipelle kanülleri kullanıma girmiş ve uygulamayı kolaylaştırmıştır.

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:

Z. Aslı Oskovi Kaplan

Ankara Şehir Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

E-mail: aslioskovi@gmail.com

Başvuru tarihi : 07.04.2020

Kabul tarihi : 24.05.2020

Kör endometrial örnekleme yöntemlerinin doku örnekleme için birinci basamak yöntem olmakla birlikte, bu testlerin yalancı negatiflik oranının da yüksek olduğu göz önünde bulundurulmalıdır (6). Yabancı kaynaklarda PUK'un etiolojisinde de birçok faktör suçlanmaktadır. Bunlar % 60-80 oranla endometrial atrofi, % 15-25 oran ile ekzojen östrojen tedavisi, % 2-12 oran ile endometrial polip, % 5-10 oran ile endometrial hiperplazi ve % 10-15 oran ile endometrial kanserdir (7). Ülkemizde klinik pratikte ekzojen östrojen kullanımı gibi bazı faktörlerin yabancı ülkelerle kıyaslandığında farklı olma ihtimali bulunmaktadır. Bu yüzden çalışmamızda hastanemize PUK nedeniyle başvuran hastaların kanama nedenlerinin endometrial patoloji sonuçlarına göre sunulması hedeflenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tanımlayıcı retrospektif çalışma, Ekim 2008- Mayıs 2015 arası, Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesine PUK nedeniyle başvuran toplam 979 kadının sosyodemografik bilgileri ve medikal kayıtları incelenerek yapılmıştır. Çalışma için hastanenin eğitim ve planlama kurulundan 29/04/2015 #19 numarası ile onay alınmıştır. Çalışmaya ofis ortamında lokal anestezi altında gerçekleştirilen endometrial örnekleme sonuçları dahil edilmiştir. Hastaların yaş, gravida, parite, transvajinal ultrasonografide endometrial kalınlıkları ve PUK nedenleri incelenmiştir.

Veriler Windows için SPSS 22 (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, IL) programında analiz edilmiştir. Demografik veriler için ortalama ve ortanca değerler kullanılmıştır, patoloji sonuçları için ise yüzdeler kullanılmıştır.

BULGULAR

PUK nedeniyle endometrial örnekleme yapılan 979 hastanın yaşlarının ortanca değeri 55 (42-88) idi. Gravida ortanca değeri 5 (0-22), parite ortanca değeri 3 (0-15) idi (Tablo 1). Transvajinal ultrasonografide saptanan ortalama endometrial kalınlık 7.3 ± 6.5 mm idi.

Tablo 1. Postmenopozal kanaması olan hastaların sosyodemografik özellikleri

Değişkenler	Hasta yüzdesi (n= 979)
Yaş (yıl)	55 (42-88)
Gravida	5 (0-22)
Parite	3 (0-15)
Endometrial kalınlık (mm)	7.3 ± 6.5

PUK nedenleri incelendiğinde atrofi ve yetersiz endometrium % 33.5 ile ilk sırada yer almaktaydı. Bunu % 28.2 ile yüzeysel epitel, proliferatif veya sekretuar endometrium ve % 26.6 ile endometrial polip izlemekteydi. Hastaların % 4.3 'ünde endometrium kanseri tespit edildi. Servikal patolojiler ise % 2.8 oranında gözlemlendi (Tablo2).

Tablo 2. Postmenopozal Kanama Nedenleri ve Literatür ile Kıyaslanması

Postmenopozal Kanama Nedenleri	Hasta yüzdesi (n= 979)	*(7)
¹ Endometrium kanseri, (%)	4.3 %	10-15 %
Endometrial polip, (%)	26.6 %	2-12 %
Atrofi, yetersiz endometrium, (%)	33.5 %	60-80 %
² Servikal patoloji, (%)	2.8 %	
Endometrial hiperplazi, (%)	2.0 %	5-10 %
Ekzojen estrojen, (%)	0.7 %	15-25 %
Yüzeysel epitel + proliferatif veya sekretuar endometrium, (%)	28.2 %	
³ Diğer, (%)	1.9 %	

¹: Adenokanser + karsinosarkom + malign mikst müllerian tümör

²: Servikal polip + servisit +servikal kanser

³: Myom,granüloza hücreli tümör, tuba kanseri, granülozomatoz endometrit

*: Referans²

Endometrium kanserleri adenokanserler, karsinosarkomlar ve malign mikst müllerian tümörler oluşturmaktadır. Servikal patolojileri ise servikal polip, servisit ve servikal kanserler oluşturmaktadır. Ayrıca myom, granüloza hücreli tümör, tuba kanseri, granülozomatoz endometrit saptanan hastaların oranı %1.9 idi.

Toplamda 40 hastada endometrioid adenokanser mevcuttu. Hastalardaki ortalama endometrium kalınlığı 15.5 ± 11.3 mm idi, 2 hastada transvajinal ultrasonografi endometrial kalınlık ölçümü 1 mm idi

TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda PUK nedeniyle hastanemize başvuran hastaların % 4.3 ünde endometrial kanser saptanırken, ekzojen östrojen kullanımına bağlı PUK oranı sadece % 0.7 idi. PUK nedeni ile hasta değerlendirilirken göz önünde bulundurulan ayırıcı tanıları genellikle yabancı kaynaklara göre yapılmaktadır. Ancak çalışmamızda da gösterildiği gibi ekzojen östrojen kullanımına bağlı PUK, hastanemize başvuran hastalarda % 0.7 iken, kadın doğum hekimlerinin temel kitaplarından sayılan kitaplarda bu oran %15-25 oranında verilmektedir (7).

Türkiye'de yapılan ve çalışma amacının PUK'lı hastalarda transvajinal ultrasonografi ile ölçülen endometrial kalınlık ile endometrial patoloji arasındaki ilişkiyi araştırmak olan bir çalışmada %18.6 oranında atrofik endometrium, % 8.9 oranında yetersiz materyal, % 14.4 oranında proliferatif endometrium, % 3.7 oranında sekretuar endometrium, % 25.4 oranında endometrial hücreler, % 5.4 oranında endometrial hiperplazi, % 14.3 oranında endometrial polip, % 9.3 oranında endometrial kanser saptanmıştır (8). Çalışmamızda atrofik endometrium ve endometrial polip oranlarını sırasıyla % 33.5 ve % 26.6 ile yukarıdaki çalışmaya göre daha yüksek oranda bulunmuştur.

Postmenopozal dönemde transvajinal ultrasonografinin temel amacı endometrium kanserini dışlamaktır. Endometrial kalınlık için 5 mm eşik değeri alındığında endometrium kanserini tanımak için sensitivitesi % 96, spesifitesi %61 olarak bildirilmiştir; ve endometrium kalınlığı ≤ 5 mm olan PMK hastalarında konservatif tedavi önerilmiştir. (1). Bununla birlikte en yüksek sensitivitesi olan eşik değeri 3 mm olup, maliyet-etkinliğine yönelik bir çalışma yoktur (1). Bizim çalışmamızda endometrium adenokanseri tanısı alan 40 hastadan 2'sinde endometrial kalınlık 1 mm olarak raporlanmıştır.

Postmenopozal kanamalı hastaların değerlendirilmesinde endometrial örnekleme, transvajinal ultrasonografi, salin infüzyon sonografisi ve histeroskopi kullanılabilir (5, 9). Toplam 979 hastalık serimizde, yaklaşık her 3 hastadan birinde atrofi kanaması görülmekte ve 4 hastadan birinde endometrial polip gibi yapısal bir sorun bulunmaktadır. Başka bir çalışmada asemptomatik endometrium kalınlaşması olan hastaların %1'inde ve endometrial polipektomi yapılan hastaların 2.7%'sinde atipi veya kanser gözlenmiştir (10). Yurtdışı kaynaklarda % 10, bizim çalışmamızda % 4.3 olarak bulunan malignite oranları göz önünde bulundurulduğunda, PUK semptomu olan hastalara ileri inceleme yapılması gerekmektedir.

Ülkemizdeki PUK nedenleri ile yabancı ülkelerdeki PUK nedenleri farklılık göstermektedir. Bu yüzden ülkemizde PUK nedeni ile başvuran hastaların bilgilerinin birleştirildiği ve sunulduğu daha büyük hasta gruplu ve tüm Türkiye'yi temsil edecek ulusal çalışmalara ihtiyaç vardır.

Finansal Kaynak: Bu çalışma için herhangi bir yerden finansal kaynak alınmamıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışmaları olmadığını ilan ederler.

REFERANSLAR

- 1.van Hanegem N, Breijer MC, Khan KS, Clark TJ, Burger MP, Mol BW, et al. Diagnostic evaluation of the endometrium in postmenopausal bleeding: an evidence-based approach. *Maturitas*. 2011;68(2):155-64.
- 2.Dijkhuizen FP, Brolmann HA, Potters AE, Bongers MY, Heinz AP. The accuracy of transvaginal ultrasonography in the diagnosis of endometrial abnormalities. *Obstet Gynecol*. 1996;87(3):345-9.
- 3.Epstein E, Ramirez A, Skoog L, Valentin L. Dilatation and curettage fails to detect most focal lesions in the uterine cavity in women with postmenopausal bleeding. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2001;80(12):1131-6.
- 4.Brenner PF. Differential diagnosis of abnormal uterine bleeding. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1996;175(3 Pt 2):766-9.
- 5.Goldstein SR. Appropriate evaluation of postmenopausal bleeding. *Menopause*. 2018;25(12):1476-8.
- 6.Obstetricians ACo, Gynecologists. Diagnosis of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *Practice bulletin*. 2012(128):197-206.
- 7.Dowdy SC, Mariani A, Lurain JR: Uterine cancer. In Berek & Novak's *Gynecology*. 15th ed. Wolters Kluwer & Lippincott Williams & Wilkins 2012; 35:1250-1303.
- 8.Selçuk S, Asoglu M.R., Çelik C, Tuğ N, Çam Ç, Karateke A. Postmenopozal Vajinal Kanamalı Hastalarda Endometrial Kalınlıkla Histopatoloji Sonuçları Arasındaki ilişki. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni*, Cilt: 42 Yıl : 2011 Sayı: 1.
- 9.Famuyide AO, Breitkopf DM, Hopkins MR, Laughlin-Tommaso SK. Asymptomatic thickened endometrium in postmenopausal women: malignancy risk. *J Minim Invasive Gynecol*. 2014;21(5):782-6.
- 10.Goldstein SR, Lumsden MA. Abnormal uterine bleeding in perimenopause. *Climacteric*. 2017;20(5):414-20.

DOI: 10.38136/jgon.722902

Gebelerin Gebeliği İsteme Durumuna Göre Aleksitimik Özelliklerinin Karşılaştırılması**Comparison Of Pregnancies Alexithymic Characteristics Based On Pregnancy Intention**Tuğçe SÖNMEZ¹
Serap Ejder APAY²
Sibel TEKGÜNDÜZ³
Cantürk ÇAPIK⁴ID Orcid ID:0000-0001-9495-526X
ID Orcid ID:0000-0003-0978-1993
ID Orcid ID:0000-0002-8146-643X
ID Orcid ID:0000-0002-2020-6239¹ Gaziantep İslam Bilim ve Teknoloji Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü, Gaziantep² Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü, Erzurum³ Nenehatun Kadın Doğum Hastanesi, Erzurum⁴ Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, Halk Sağlığı Hemşireliği Anabilim Dalı, Erzurum**ÖZ****Amaç:** Bu araştırma gebeliğini isteyen ve istemeyen gebelerin aleksitimi düzeylerini karşılaştırmak amacıyla yapılmıştır.**Gereç ve Yöntem:** Araştırma tanımlayıcı ve ilişkili aracı nitelikte olup Türkiye'nin doğusunda bir doğum hastanesinde yapılmıştır. Araştırmada örneklem seçimine gidilmeden araştırmaya katılmaya gönüllü olan 446 (Gebelik isteyen:222, Gebelik istemeyen:224) gebe araştırma kapsamına alınmıştır.

Veriler Temmuz-Ağustos 2016 tarihleri arasında Kişisel Bilgi Formu ve Toronto Aleksitimi Skalası (TAS-20) kullanılarak toplanmıştır. Veriler SPSS paket programında yüzdelik dağılımlar, ortalama, ki-kare ve bağımsız gruplarda t-testi kullanılarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Araştırmaya alınan gebelerin sosyo-demografik özelliklerinin benzer olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur ($p>0.05$). Gebeliğini isteyen kadınların Toronto Aleksitimi Skala puan ortalaması 65.04 ± 11.83 , gebeliğini istemeyen kadınların ise 65.37 ± 11.15 olarak bulunmuştur. Gebeliğini isteyen ve istemeyen kadınların Toronto Aleksitimi Skalası puan ortalamaları karşılaştırıldığında; grupların puan ortalamaları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur ($p>0.05$).**Sonuç:** Gruplar sosyo-demografik özellikler yönünden homojendir ve gebeliğini isteyen ve istemeyen kadınların aleksitimi düzeyleri arasında bir fark görülmemiştir.**Anahtar Sözcükler:** Aleksitimi, ebe, gebelik, gebeliği isteme, gebeliği istememe**GİRİŞ**

Gebelik, kadın için doğal bir yaşam olayı olmanın yanı sıra önemli biyopsikososyal değişimlerin yaşandığı, kaygı ve stres oluşturabilecek birçok etkenle karşılaşma riskinin yüksek olduğu bir süreçtir (1). Literatürde gebelik

ABSTRACT**Aim:** This study was conducted to compare alexithymia levels of pregnant women intending and not intending their pregnancy.**Material and Methods:** This descriptive and correlational study was conducted at a maternity hospital in eastern Turkey. 446 pregnant women (intending pregnancy:222, not intending pregnancy:224) who were voluntary to participate in the study were included in the study without making any sample selection.

The data were collected by using Personal Information Form and Toronto Alexithymia Scale (TAS-20) between July and August 2016. The data were assessed by using percentage distributions, mean, chi-square, and independent samples t-test in SPSS packaged software.

Results: It was found that the pregnant women included in the study had similar socio-demographic characteristics and there was no statistically significant difference ($p>0.05$). While mean score obtained by the women intending their pregnancy from Toronto Alexithymia Scale was 65.04 ± 11.83 , mean score of the women not intending their pregnancy for Toronto Alexithymia Scale was 65.37 ± 11.15 . When mean scores of women intending and not intending their pregnancy for Toronto alexithymia Scale were compared, it was determined that the difference between mean scores of the groups was not statistically significant ($p>0.05$).
Conclusion: The groups were homogenous in terms of socio-demographic characteristics and no difference was observed between alexithymia levels of women intending and not intending their pregnancy.**Keywords:** Pregnancy, alexithymia, pregnancy intention, pregnancy unintention, midwife

ve doğumun neden olduğu nöroendokrin ve psikososyal değişimlerin yaşamın diğer dönemleriyle karşılaştırmanın mümkün olamayacağı ifade edilmektedir (2,3). Gebelik kadınların yaşamında stres faktörü olursa endişe ve depresyonla birleşebilir (3,4). Gebelikte mevcut psikiyatrik semptomlarda alevlenme görülebilirken, ilk psikiyatrik semptomlar gebelik sırasında da or-

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:

Tuğçe Sönmez

Gaziantep İslam Bilim ve Teknoloji Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü, Gaziantep

E-mail: tugcesakar@hotmail.com

Başvuru tarihi :19.04.2020

Kabul tarihi : 26.05.2020

taya çıkabilmektedir (5). Bu nedenle gebelik, kadınların depresyon, anksiyete bozukluğu vb. psikiyatrik hastalıklara yatkınlığının artabileceği bir süreçtir (6). Bu süreçte kadın duygu dalgalanmaları içerisinde olabilir ve hatta gebeliğini istemeyebilir. İlk trimesterde istenmeyen gebelikler, anksiyete ve depresyonla ilişkilidir (7,8). Gebelikte meydana gelen ruhsal bozukluklar daha çok ikinci trimesterde işlevsellik kaybı, olumsuz prenatal bağlanma, yaşam kalitesinin bozulması ve hatta intihar olarak ortaya çıkmaktadır (7,8). Bu nedenle bu dönem ruhsal bozukluklar açısından risk daha dikkatli değerlendirilmelidir. Üçüncü trimesterde ise sorunlar hala devam ediyorsa ruhsal bozukluklar daha çok artacak ve doğum sonu dönemde de devam edecektir (7,8). Bazı çalışmalar aleksitiminin ortaya çıkmasında depresyonun güçlü bir etkisi olduğunu savunmaktadır (9,10). Bu yüzden gebelerin gebeliklerini isteyip istemediklerinin öğrenilmesi ileriki ruhsal değişimlerde bize önemli katkı sağlayacaktır.

Duyguları açığa çıkarma, fiziksel ve psikolojik sağlık açısından oldukça önemlidir. Birey, duygularını hissetmek ve yaşamak konusunda kendisini bastırıyor ya da savunmacı davranıyorsa, duygusal farkındalığı düşük bir düzeydeyse ya da duygularını ifade etmek için kısıtlı sözcük dağarcığına sahipse bireyin sadece duygularını açığa çıkarma kapasitesi kısıtlanmayacak aynı zamanda sağlıklı da olumsuz yönde etkilenecektir (11). Duyguların ifade edilmesine dair çalışmalar 1940'lı yılların sonlarında başlamıştır (12). Bu yıllarda duyguların ifadesi konusunda bazı hastaların sıkıntı yaşadıklarına dair gözlemler yapılmaya başlanmıştır (12). Ruesch, klasik psikosomatik ya da diğer kronik hastalıkları olan hastaların, hayal gücünden yoksun olduklarını, duyguların sözel ve sembolik ifadesinde açıkça fark edilen güçlükler yaşadıklarını ve bu nedenle psikonevrotik hastalardan açıkça farklı olduklarını gözlemiştir (12,13). Olgunlaşmamış bu ifade güçlüğünün fizyolojik semptomlar olarak kendini göstermesi nedeniyle de "çocuksu kişilikler" olarak tanımlanmıştır. MacLean de psikosomatik hastaların duygularını sözelleştiremediğini; aynı zamanda neokortekse geçirilemeyen duyguların ifade edilememesi sonucunda otonom sistemin devreye girerek bir anlamda "organ dili"ne dönüşen fizyolojik belirtilerin söz konusu olduğunu belirtmiştir (12,13). 1950'lerde Freedman ve Sweet ise bu gruptaki duygularını ifade edemeyen hastaları "duygu cahilleri" olarak tanımlamıştır (12,13). 1960'larda literatürde benzer çalışmalar bulunmaktadır. Marty ve M'Uzan psikosomatik hastalarda "operasyonel/işevuruk düşünme" olduğunu belirtmişlerdir (14). Şaşıoğlu ve ark. aktardığına göre; 1970'lerde Nemiah ve Sifneos'un, çeşitli psikosomatik yakınmaları olan hastalarda duygulanım bozukluğu üzerine sistematik olarak yaptıkları klinik gözlemlerinin sonucunda, bazı danışanlarının duygularını tanıması, ifade edebilmesi ve aynı zamanda sözelleştirebilmesi konusunda güçlük yaşayabildikleri saptanmıştır (15). "Duygular İçin Söz Yokluğu" anlamına gelen aleksitimi kavramı 1972'de Sifneos tarafından literatüre kazandırılmıştır (15).

Aleksitimi, düşünme ve fantezi yaşamındaki kısıtlılık, duygu, düşünce ve fizyolojik tepkileri ayırt etmedeki yetersizlik ve duyguları tanıma ve ifade etmedeki güçlükler olarak tanımlanmaktadır (16-18). Başlangıçta psikosomatik hastalarda görülen belirtileri açıklamak için kullanılmış olsa da, günümüzde sağlıklı popülasyonda da karşımıza çıkan bir kişilik özelliği olarak kabul görmektedir (16-18). Yapılan çalışmalarda aleksitiminin sağlıklı popülasyondaki prevalansı %10'un üzerinde bulunmuştur (19-21). İran'da ki gebe kadınların aleksitimi prevalansı %27.9 olarak saptanmıştır (22). Aleksitimi anne-bebek arasındaki iletişimde negatif bir etkiye sahiptir ve çocukların psikososyal gelişimlerini olumsuz etkiler (23).

Literatür incelemesi sonucunda yapılan çalışmalara bakıldığında gebeler üzerinde aleksitimik özellikleri içeren çalışmalar görülmemektedir. Bu nedenle bu çalışma gebeliğini isteyen ve istemeyen gebelerin aleksitimi düzeylerini karşılaştırmak amacıyla planlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma tanımlayıcı ve ilişki arayıcı nitelikte yapıldı. Araştırma Erzurum ilindeki Nenehatun Kadın Doğum Hastanesi Kadın Doğum Polikliniği'nde Temmuz-Ağustos 2016 tarihleri arasında başvuran gebeler üzerinde yapıldı. Bu hastane bir bölge hastanesi niteliğinde olması ve hasta yoğunluğu nedeniyle seçilmiştir.

Araştırmanın evrenini, Erzurum ilindeki Nenehatun Kadın Doğum Hastanesi Kadın Doğum Polikliniği'ne Temmuz-Ağustos 2016 tarihleri arasında başvuran gebeler oluşturmuştur. Araştırmanın örneklemi ilgili polikliniklere belirtilen tarihler arasında başvuran, herhangi bir kronik rahatsızlığı bulunmayan, son trimester ve çalışmaya katılmayı kabul eden toplam 446 gebe dahil edildi. Kronik bir rahatsızlığı olan ve klinik takibi için ayrılmak zorunda kalan gebeler çalışma dışı bırakılmıştır.

Araştırma verilerinin toplanmasında Anket Formu ve Toronto Aleksitimi Skalası (TAS-20) kullanıldı.

Anket Formu: Araştırmacılar tarafından hazırlanan ve gebelerin sosyo-demografik ve obstetrik öykülerini içeren 14 sorudan oluşmaktadır (1,3,4,23).

Toronto Aleksitimi Ölçeği (TAÖ): Kişinin kendi duygu ve heyecanlarını tanıması olarak tanımlanan aleksitimiye değerlendirmede kullanılan ölçek, Bagby ve arkadaşları (1994) tarafından geliştirilmiştir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Sayar ve arkadaşları (2001) tarafından yapılmıştır (24-26). TAÖ 20 maddeden ve üç alt boyuttan (Duygularını tanıma güçlüğü (TAÖ-1), duyguları söze dökme güçlüğü (TAÖ-2), dışa-dönük düşünme (TAÖ-3)) oluşmaktadır. Ölçek likert tipte olup, 1-5 arası puanlanmaktadır. Bireyden, her madde için "Hiçbir zaman", "Nadiren", "Bazen", "Sık sık" ve "Her zaman" seçeneklerinden en uygununu işaretlemesi istenir. Yüksek puanlar yüksek aleksitimik seviyeyi gösterir.

Veriler Temmuz-Ağustos 2016 tarihleri arasında araştırmacı tarafından yüz yüze görüşme tekniği ile toplandı. Gebeler araştırmaya katılmaları için davet edilirken Gönüllü Olur Formundaki bilgiler okunarak sözlü onamları alındı. Formlar uygulanmadan önce gebelere araştırma hakkında bilgi verildi. Verilerin toplanması her bir gebe için yaklaşık 10-15 dakika sürmüştür. Veriler SPSS paket programında yüzdelik dağılımlar, ortalama, ki-kare ve bağımsız gruplarda t-testi kullanılarak değerlendirildi.

Araştırmaya başlamadan önce, Erzurum Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay (2016/07/17 sayı 15/07/2016 tarih) ve araştırmanın yapılacağı hastaneden gerekli izinler alındı. Katılımcılardan bilgi alınarak yapılan tüm araştırmalarda cevapların gönüllü olarak verilmesi gerektiğinden, araştırmaya alınacak gebelerin gönüllü ve istekli olmalarına özen gösterilerek, araştırmaya katılıp katılmama konusunda özgür oldukları açıklandı. Araştırma verilerini toplamaya başlamadan önce; gebelere araştırma hakkında bilgi verilip, araştırmaya ilişkin soruları yanıtlanmış, gebelerin sözel onayları alınarak 'Bilgilendirilmiş Onam İlkesi' yerine getirildi. Gebelerin istedikleri zaman araştırmadan çekilebilecekleri belirtilerek "Özerklik İlkesine", bireysel bilgilerin araştırmacı ile paylaşıldıktan sonra korunacağı söylenerek "Gizlilik ve Gizliliğin Korunması ilkesine" uyulmasına özen gösterildi. Elde edilen bilgilerin ve cevaplayanın kimliğinin gizli tutulacağı belirtilerek "Kimliksizlik ve Güvenlik ilkesi" yerine getirildi.

BULGULAR

fik özelliklere göre dağılımı Tablo 1'de verilmiştir. Gebeliğini isteyen gebelerin %52.3'ünün 26-35 yaş aralığında, %59.9'unun ilköğretim mezunu, %55.9'unun evlenme yaşının 20-25 yaş aralığında, %49.5'inin evlilik süresinin 2-24 ay olduğu ve %90.5'inin çalışmadığı, %64.9'unun gelirinin giderine eşit olduğu, %66.6'sının ilde ve %70.3'ünün geniş ailede yaşadığı bulunmuştur.

Gebelerin eşlerinin %54.0'ünün 28-37 yaş aralığında, %59.9'unun ilköğretim mezunu ve % 97.3'ünün çalıştığı saptanmıştır. (Tablo 1).

Gebeliğini istemeyen gebelerin %53.6'sının 26-35 yaş aralığında, %63.4'ünün ilköğretim mezunu, %37.1'inin evlenme yaşının 14-19 yaş aralığında, %44.2'sinin evlilik süresinin 49 ay ve üstü olduğu, %94.6'sının çalışmadığı, %62.5'inin gelirinin giderine eşit olduğu, %58.5'inin ilde ve %69.6'sının çekirdek ailede yaşadığı bulunmuştur. Gebelerin eşlerinin %56.2'sinin 28-37 yaş aralığında, %63.4'ünün ilköğretim mezunu ve %93.8'inin çalıştığı bulunmuştur (Tablo 1).

Tablo 1. Grupların tanıtıcı özelliklerinin karşılaştırılması

Tanıtıcı Özellikler	Gebeliği isteyen (n=222)		Gebeliği istemeyen (n=224)		Test ve p değeri
	n	%	n	%	
Yaş					
16-25	88	39.6	80	35.7	X ² =1.29
26-35	116	52.3	120	53.6	p=0.52
36 ve üstü	18	8.1	24	10.7	
Eş Yaş					
18-27	69	31.1	55	24.6	X ² =3.03
28-37	120	54.0	126	56.2	p=0.21
38 ve üstü	33	14.9	43	19.2	
Eğitim Durumu					
Okur-yazar	13	5.9	23	10.3	
İlköğretim	133	59.9	142	63.4	X ² =6.95
Lise	35	15.7	34	15.2	p=0.07
Üniversite	41	18.5	25	11.2	
Eş Eğitim Durumu					
Okur-yazar	14	6.3	12	5.4	X ² =3.95
İlköğretim	72	32.4	93	41.5	p=0.26
Lise	77	34.7	67	29.9	
Üniversite	59	26.6	52	23.2	
Evlenme Yaşı					
14-19	62	27.9	83	37.1	X ² =4.39
20-25	124	55.9	112	5.0	p=0.11
26 ve üstü	36	16.2	29	12.9	
Evlilik Süresi					
2-24 ay	110	49.5	93	41.5	X ² =2.96
25-48 ay	29	13.1	32	14.3	p=0.22
49 ay ve üstü	83	37.4	99	44.2	
Çalışma Durumu					
Çalışan	21	9.5	12	5.4	X ² =2.73
Çalışmayan	201	90.5	212	94.6	p=0.09

Eş Çalışma Durumu					
Çalışan	216	97.3	210	93.8	X ² =3.27
Çalışmayan	6	2.7	14	6.2	p=0.07
Gelir Durumu Algısı					
Gelir giderden fazla	44	19.8	34	15.2	X ² =4.37
Gelir gidere eşit	144	64.9	140	62.5	p=0.11
Gelir giderden az	34	15.3	50	22.3	
Yaşanılan Yer					
İl	148	66.6	131	58.5	X ² =3.41
İlçe	37	16.7	43	19.2	p=0.18
Köy	37	16.7	50	22.3	
Aile Tipi					
Çekirdek aile	156	70.3	156	69.6	X ² =0.02
Geniş aile	66	29.7	68	30.4	p=0.88

Araştırmaya katılan gebeliğini isteyen ve istemeyen gebelerin obstetrik özelliklerine göre dağılımı Tablo 2 de verilmiştir.

Gebeliğini isteyen gebelerin %71.6'sının ilk gebelik yaşının 18-25 yaş aralığında %74.3'ünün 1-2 gebeliği olduğu, %61.7'sinin yaşayan, %92.8'inin ölen çocuğunun olmadığı, %96.8'inin ölü doğum yapmadığı, %87.6'sının düşük ve %94.6'sının kürtajının olmadığı bulunmuştur (Tablo 2).

Gebeliğini istemeyen gebelerin %77.2'sinin ilk gebelik yaşı 18-25 yaş aralığında, %56.2'sinin 1-2 gebeliği olduğu, %43.7'sinin yaşayan, %94.6'sının ölen çocuğunun olmadığı, %96.4'ünün ölü doğumu yapmadığı, %78.6'sının düşük ve %90.6'sının kürtajının olmadığı bulunmuştur (Tablo 2).

Tablo 2. Grupların obstetrik özelliklerinin karşılaştırılması

Obstetrik Özellikler	Gebeliği isteyen (n=222)		Gebeliği istemeyen (n=224)		Test ve p değeri
	n	%	n	%	
İlk gebelik yaşı					
< 18	7	3.2	11	4.9	X ² =4.14
18-25	159	71.6	173	77.2	p=0.24
26-35	53	23.9	38	17.0	
36 ve üstü	3	1.3	2	0.9	
Gebelik sayısı					
1-2	165	74.3	126	56.2	X ² =17.28
3-4	39	17.6	58	25.9	p=0.00
5 ve üstü	18	8.1	40	17.9	

Yaşayan çocuk sayısı					
0	137	61.7	98	43.7	$X^2=19.83$
1	52	23.4	59	26.4	p=0.00
2 ve üstü	33	14.9	67	29.9	
Ölen çocuk sayısı					
0	206	92.8	212	94.6	$X^2=0.64$
1 ve üstü	16	7.2	12	5.4	p=0.42
Ölü doğum sayısı					
0	215	96.8	216	96.4	$X^2=0.06$
1	7	3.2	6	3.6	p=0.80
Düşük sayısı					
0	118	87.6	176	78.6	$X^2=4.71$
1	23	10.4	39	17.4	p=0.09
2 ve üstü	11	5.0	9	4.0	
Kürtaj sayısı					
0	210	94.6	203	90.6	$X^2=2.56$
1 ve üstü	12	5.4	21	9.4	p=0.10

Araştırmaya katılan gebeliği isteyen ve istemeyen gebelerin TAS-20 ölçeği toplam puan ortalamasının karşılaştırılması Tablo 3'de verilmiştir. Gebeliğini isteyenlerin TAS-20 ölçeği toplam puan ortalamasının 65.04 ± 11.83 , gebeliğini istemeyenlerin 65.37 ± 11.15 bulunmuştur (Tablo 3).

Tablo 3. Grupların TAÖ'nin puan ortalamalarının karşılaştırılması

TAÖ	Gebeliği İsteyen	Gebeliği İstemeyen	Test ve p değeri
	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	
	65.04 ± 11.83	65.37 ± 11.15	$t=0.19, p=0.84$

TARTIŞMA

Literatürde gebeliğin aleksitimi ile ilişkisini inceleyen sınırlı sayıda çalışmaya rastlanılmıştır. Bu yüzden çalışma benzer araştırma bulgularıyla tartışılmıştır. Bu çalışmada TAS-20 ölçeği toplam puan ortalamasının her iki grupta benzer olduğu ve her iki grubun aleksitimik duygular yaşadığını ortaya koymaktadır. Bireylerin gebelik süreçlerini olumlu geçirme, bebeklerine olan bağlanma düzeyi ve aldığı sosyal destek kadının psikolojik durumunu etkileyen en önemli ölçütlerdir. Bu süreçte ruhsal durumlarının mümkün olan optimal seviyede tutmak önemlidir. Çalışmamızda görüldüğü gibi her iki grup gebelerde aleksitimik özellikler taşımaktadır. Aleksitimi ve prenatal dönem psikolojik rahatsızlıklar arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada gebelik sırasında aleksitimi skorları arasındaki korelasyon ve doğum sonu 2 aylık süre içerisinde elde edilen skorun 0.74 olarak bulunmuş ve ilişki olduğu saptanmıştır (27). Başka bir çalışmada antepartum dönemindeki gebelerde aleksitimi puan ortalaması 52.65 ± 11.34 olduğu bulunmuştur (28). İran'da yapılan bir çalışmada gebe kadınların aleksitimi prevalansı %27.9 olarak bulunmuştur (22). Le ve ark.'nın aleksitimi ve perinatal depresif belirtiler arasındaki ilişkileri incelediği çalışmasında; gebelikte depresyon riski yüksek olan kadınların aleksitimi düzeylerinin düşük riskli kadınlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur (29). Daha önce yapılan araştırmalarla uyumlu olarak, antepartum depresif belirtiler için sosyal destek eksikliği, hamilelikte sigara içimi ve planlanmamış veya

istenmeyen bir gebelik gibi çeşitli risk faktörleri bulunmuştur (30,31). Karukivi ve ark.'nın aleksitimi ve doğum sonrası anksiyete ve depresyon belirtilerini incelediği kohort çalışmasında; aleksitimi ile daha sonraki ortaya çıkabilecek psikolojik belirtiler arasındaki anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (31). Marchesi ve ark.'nın gebe kadınlarda çalışmış ve aleksitimi hastalarının panik bozukluğu gelişimine yatkın olmadığı sonucuna varmıştır (32).

SONUÇ

Çalışmamız gebeler üzerinde aleksitimi durumlarını değerlendiren ilk çalışma olması nedeni ile literatüre olumlu katkılar sağlayacaktır. Belirli bir bölgedeki gebelerden oluşmasından dolayı sonuçlarımızın tüm gebelere uyarlanabilmesi için daha geniş ve farklı bölgelere ait örneklemelere ihtiyaç vardır. Sonuç olarak; gebeliği isteyen ve istemeyen gebelerin aleksitimik özelliklerini karşılaştırmak amacıyla yapılan çalışmada grupların tanıtıcı özelliklerinin homojen olduğu ve aleksitimi düzeyleri arasında anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur.

Gebelik döneminde ortaya çıkabilecek herhangi bir ruhsal durum bozukluğunun erken dönemde tanınmasında sağlık profesyonellerine büyük sorumluluk düşmektedir. Ülkemizde tarama programları başlatılmalı, rehberler geliştirilmeli, riskli gebeler erken dönemde tespit edilmelidir. Tespit ve tedavisi yapılmamış gebeler hem kendileri hem de bebekleri için risk oluştururlar.




Gebeleri ve lohusaları takip ve ev izlemleri düzenli yapılmalı ve kayıt altına alınmalıdır. Antenatal bakım kalitesi artırılmalıdır. Doğuma hazırlık sınıflarında verilen eğitimlerle gebeler değerlendirilebilir. Aleksitiminin özelliklerini tanımlamada güçlük çeken gebelerin kendilerini ifade etmeleri için rahat bir ortam sağlanmalı ve fırsat tanınmalıdır. Ruhsal durum değişiklikleri hakkında bilgilendirmeler yapılabilir. Sağlık profesyoneli, gebenin sosyal destek sistemlerinin oluşmasını ve desteklenmesini sağlamalıdır. Ayrıca aleksitimik özelliklerin iyileştirilmesi için spesifik psikoterapötik tekniklerden (grup terapisi, bilişsel davranışçı terapi yaklaşımlarını, biofeedback, psikodrama vb.) yararlanılmalı ve böylece ruhsal durumun daha kötüye gitmemesi sağlanmalıdır.

REFERANSLAR

- Eskici L, Demir Akca AS, Atasoy N, Arıkan İ, Harma M. Gebelerde depresyon ve anksiyete bozukluğunun obstetrik sonuçları ve yenidoğan üzerine etkileri. *Anatol J Clin Investig* 2012;6(1):10-16.
- Çalık KY, Aktaş S. Gebelikte depresyon: sıklık, risk faktörleri ve tedavisi. *Psikiyatride güncel yaklaşımlar* 2011;3:142-162.
- Sevindik F. Elazığ ilinde gebelikte depresyon prevalansı ve etkileyen faktörler. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Elazığ, 2005*
- Ocaktan ME, Çalışkan D, Öncü B, Özdemir O, Köse K. Park Sağlık ocağı bölgesindeki gebelerde doğum öncesi ve sonrası depresyonun değerlendirilmesi. 4. Uluslararası Üreme Sağlığı ve Aile Planlaması Kongresi, 20-23 Nisan 2005, Ankara, Türkiye. *Kongre Özet Kitabı Sayfa 277-278.*
- Levey L, Ragan K, Hower-Hartley A, Newport DJ, Stowe ZN. Psychiatric disorders in pregnancy. *Neurol Clin.* 2004;22:863-893.
- Anderson L, Sundström-Poromaa I, Bixo M, et al. Point prevalence of psychiatric disorders during the second trimester of pregnancy: A population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:148-154.
- Copoglu SÜ, Kokacya MH, Demircan C. Gebelik ve laktasyon döneminde ruhsal bozukluklar ve tedavisi. *Mustafa Kemal Üniv Tıp Derg* 2015;6(24):43-53.
- Özdamar Ö, Yılmaz O, Beyca HH, Muhcu M. Gebelik ve postpartum dönemde sık görülen ruhsal bozukluklar. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni* 2014;45(2):71-7.
- Bonnet A, Bréjard V, Pasquier A, Pedinielli JI. Affectivity and alexithymia: two dimensions explicative of the relationship between anxiety and depressive Symptoms. *Encéphale.* 2012;38(3):187-93.

- 10.Tolmunen T, Lehto SM, Heliste M, Kurl S, Kauhanen J. Alexithymia is associated with increased cardiovascular mortality in middle-aged finnish men. *Psychosom Med.* 2009; 72(2):187-91.
- 11.Schwartz GE, Kline JP. Repression, emotional disclosure, and health: theoretical, empirical, and clinical considerations. In *Emotion, Disclosure & Health* Washington: American Psychological Association Press 2002;(3rd Ed.):177-193.
- 12.Taylor GJ, Bagby RM, Parker JD. Alexithymia construct, a potential paradigm for psychosomatic medicine. *The Academy of Psychosomatic Medicine* 1991;32 (2):153-163.
- 13.Sifneos PE, Apfel-Savitz R, Frankel FH. The phenomennon of alexithymia: observations in neurotic and psychosomatic patients. *Psychoteraphy And Psychosomatics* 1977;28:47-57.
- 14.Şahin RA. Peptik ülser ve aleksitimi. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1991;2(3):25-30.
- 15.Şaşıoğlu M, Gülol Ç, Tosun A. Aleksitimi: tedavi girişimleri. *Psikiyatride güncel yaklaşımlar. Current Approaches in Psychiatry* 2014;6(1):22-31.
- 16.Bankier B, Aigner M, Bach M. Alexithymia in DSM-IV disorder: comparative evaluation of somatoform disorder, panic disorder, obsessive-compulsive disorder and depression. *Psychosomatics* 2001;42:235-240.
- 17.Tolmunen T, Heliste M, Lehto SM, Hintikka J, Honkalampi K, Kauhanen J. Stability of alexithymia in the general population: an 11-year follow-up. *Compr Psychiatry* 2011; 52:536-41.
- 18.Batıgün AD, Büyükşahin A. Aleksitimi: psikolojik belirtiler ve bağlanma stilleri. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2008;11:105-14.
- 19.Ünal G. Bir grup üniversiteli gençte çekingenlik, aleksitimi ve benlik saygısının değerlendirilmesi. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2004;7(4):215-22.
- 20.Kaplan O. Pemfigus vulgaris etiolojisinde psikolojik etkenler, algılanan stres ve ilişkili faktörlerin araştırılması. *Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Uzmanlık Tezi, İstanbul: 2007.*
- 21.Baçcı T. Üniversite öğrencilerinin aleksitimi düzeylerinin bazı değişkenlere göre incelenmesi. *Gazi Üniversitesi Gazi Eğitim Fakültesi örneği. Gazi Üniversitesi, Ankara, 2008*
- 22.Gilanifar M, Delavar MA. Alexithymia in pregnant women: its relationship with depression. *ASEAN Journal of Psychiatry* 2016;17(1):35-42.
- 23.Yürümez E, Akça ÖF, Uğur Ç, Uslu RI, Kılıç BG. Mothers' alexithymia, depression and anxiety levels and their association with the quality of mother-infant relationship: a preliminary study. *Int J Psychiatry ClinPract* 2014;18(3):190-6.
- 24.Bagby M, Taylor G. Construct validation. In: Taylor GJ, Bagby RM, & Parker JDA, editors. *Disorders of Affect Regulation. Alexithymia in Medical and Psychiatric illness.* Cambridge, UK: Cambridge University Press 1997:46-66.
- 25.Güleç H, Köse S, Güleç MY, et al. Reliability and factorial validity of the turkish version of the 20-item toronto alexithymia scale (TAS-20). *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2009;19:214-20.
- 26.Güleç H, Yenel A. 20 maddelik toronto aleksitimi ölçeği türkçe uyarlanmasının kesme noktalarına göre psikometrik özellikleri. *Klinik Psikiyatri* 2010;13:108-12.
- 27.Dunkel SC, Tanner L. Anxiety, depression and stress in pregnancy: implications for mothers, children, research, and practice. *Curr Opin Psychiatry* 2012;25(2):14-18.
- 28.Lancaster CA, Gold KJ, Flynn HA, Yoo H, Marcus SM, Davis MM. Risk factors for depressive symptoms during pregnancy: a systematic review. *Am. J. Obstet. Gynecol* 2010;202:5-14.
- 29.Le HN, Ramos MA, Muñoz RF. The relationship between alexithymia and perinatal depressive symptomatology. *J Psychosom Res* 2007;62:215-22.
- 30.Räisänen S, Lehto SM, Nielsen HS, Gissler M, Kramer MR, Heinonen S. Risk factors for and perinatal outcomes of major depression during pregnancy: a population-based analysis during 2002-2010 in Finland. *BMJ Open.* 2014
- 31.Karukivi M, Tolvanen M, Karlsson H, Karlsson L. Alexithymia and postpartum anxiety and depression symptoms: a follow-up study in a pregnancy cohort. *J Psychosom Obstet Gynaecol*, 2015;36(4):142-147.
- 32.Marchesi C, Giaracuni G, Paraggio C, Ossola P, Tonna M, De Panfilis C. Pre-morbid alexithymia in panic disorder: a cohort study. *Psychiatry Res* 2014;215:141-5.

DOI: 10.38136/jgon.658431

Normal ve Düşük Doğum Ağırlıklı Bebek Doğuran Annelerde, Doğumun 2. Evresine Etki Eden Faktörlerin İncelenmesi**Assesment of Factors Affecting Duration of Second Stage of Labour in Women Giving Birth to Normal or Low Birth Weight Newborn**Özlem Banu TULMAÇ¹Gül Nihal BÜYÜK¹Şevki ÇELEN¹ Orcid ID:0000-0001-7616-4181 Orcid ID:0000-0002-2887-6165 Orcid ID:0000-0003-1349-1569¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi**ÖZ**

Amaç: Amacımız normal doğum ağırlıklı ve düşük doğum ağırlıklı tekil bebek doğuran hastalarda, doğumun 2. evresine etki eden faktörlerin incelenmesidir.

Gereçler ve Yöntem: Bu vaka-kontrol çalışma Haziran- Aralık 2017 tarihleri arasında vajinal doğum yapan hastaların dosya kayıtları retrospektif olarak incelenerek yapıldı. Çalışmaya düşük doğum ağırlıklı bebek doğuran 141 hasta ile normal doğum ağırlıklı bebek doğuran 204 hasta olmak üzere toplam 345 hasta alındı. 36-42 gestasyonel hafta arası, nullipar, DDA ve normal doğum ağırlığında (NDA) tekil bebek doğuran ve 1. trimester sonuna ait boy, kilo kaydı bulunanlar çalışmaya dahil edildi. Sezaryen, çoğul gebelik, fetal anomali, epidural analjezi, maternal BKİ ne göre düşük kilolu olanlar, makrozomik bebek doğuranlar dışlandı.

Bulgular: Çalışma popülasyonunun ortalanca yaşı 26.0 (IQR:7), doğumda ortanca gestasyonel hafta 39.0 (IQR:2) idi. 2. Evre süresi normal kilolu, fazla kilolu ve obezler arasında farklı değildi ($p=0,867$). Doğum ağırlığına göre değerlendirildiğinde, DDA ile NDA doğumlarda 2.evrenin süresi benzerdi (34 dk'ya karşı 32 dk; $p=0,223$). 2. evre süresinin gebelikte alınan kilo ile anlamlı olarak uzadığı saptandı. (sırasıyla, yetersiz kilo alanlarda 20 (10-45) dk, normal kilo alanlarda 28 (10-60) dk , fazla kilo alanlarda 35 (10-60) dk) ($p=0,001$). Sadece DDA doğumlar 1. trimester sonundaki maternal BKİ göre normal, fazla kilolu, obez olarak gruplandırıldığında, 2. evre süresi gruplarda benzerdi. ($p=0,486$)

Sonuç:2. Evre süresinin 1. trimester sonundaki BKİ'den, bebeğin doğum ağırlığından etkilenmediği, buna karşılık gebelikte alınan kilodan etkilenmediği sonucuna ulaşıldı.

Anahtar sözcükler: maternal beden kitle indeksi; 2. evre; doğum eylemi; düşük doğum ağırlığı; gebelikte kilo kazanımı

ABSTRACT

Aim: Our aim is to assess effects of factors on duration of second stage of labour in women with normal or low birth weight singleton pregnancies.

Material and Methods: This case-control study was performed by retrospectively examining the case records of patients who had vaginal delivery between June and December 2017. A total of 345 patients were included in the study, 141 patients with low birth weight and 204 patients with normal birth weight infants. Inclusion criteria include women with nulliparous, singleton, term pregnancy (36-42 weeks) with low birth weight and normal birth weight infants with weight and height records at the end of first trimester. Exclusion criteria include multipl pregnancy, previous uterine scar, macrosomia, fetal anomaly, epidural analgesia, underweight pregnant women.

Results: Median age and gestational weeks of study population were 26.0(17-41) years and 39.0 (36-42) weeks respectively. Second stage of normal, overweight and obese women did not differ 33(10-60) minute ($n=168$), 33(10-60) minute ($n=103$) and 32(10-60) minute ($n=74$) respectively ($p=0.867$). Duration of 2nd stage for LBW pregnancies and normal birth weight did not differ 34(10-60) minute ($n=141$) and 32(80-60) minute ($n=204$) respectively, ($p=0.223$). Significant differences between low, normal and excessive weight gain during pregnancy were observed 20(10-45) minute ($n=38$); 28(10-60) minute ($n=76$) and 35(10-60) minutes ($n=232$) respectively ($p=0.001$). Second stage length of LBW pregnancies did not differ in respect to basal BMI for normal, overweight or obese ($p=0.486$).

Conclusion: Second stage duration was not affected by BMI at the end of 1st trimester. Besides, specifically BMI of mothers of LBW infants did not affect second stage duration. However, length of second stage is affected by weight gain during pregnancy.

Keywords: maternal body mass index, second stage, labour, low birth weight, weight gain during pregnancy

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:

Özlem Banu Tulmaç

Üniversiteler, Bilkent Blv. No:1, 06800 Çankaya/Ankara, Türkiye

E-mail: : ozlemtulmac@gmail.com

Başvuru tarihi : 12-12-2019

Kabul tarihi : 14-05-2020

GİRİŞ

Obezite bir kadında prekonsepsiyonel dönemden puerperiyuma kadar bir dizi komplikasyona neden olur. Obez kadınların doğum eyleminde disfonksiyon vardır ve sezaryen ile doğum oranları artmıştır (1). Yapılan çalışmalar obez kadınların doğum eyleminin 1. evresinin uzadığını göstermiştir (2, 3). Literatürde kısmen az sayıda çalışmada maternal beden kitle indeksinin (BKİ) 2. evre süresi üzerine etkisi araştırılmış ve çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda, obez nulliparların, normal kilolu gebelerle kıyaslandığında, daha kısa 2. evre sürelerine sahip olduğu tespit edilirken, diğerlerinde ise bu iki grup arasında 2. evre süreleri açısından fark gözlenmemiştir (2-5).

Eylemin 2. evresinde perinenin, genellikle fetal baş olan gelen kısım ile gerilmesi oksitosin salınımını artırır (6, 7). Sonuçta kontraksiyon-iniş-gerilme-oksitosis artışı-daha fazla kontraksiyondan oluşan bir pozitif feed-back döngüsü ortaya çıkar (6, 8). Doğumun 2. evresinde gelen kısmın baskısıyla, perine üzerindeki gerilim maksimuma ulaşır (9). Eğer perineye ulaşan gelen kısım küçükse, oluşturduğu gerilim oksitosin salınımın yeterli seviyede artıracak kadar güçlü olmayabilir ve sonuçta yeterli ıkınma refleksi ortaya çıkamayabilir. Bu nedenle düşük doğum ağırlıklı bebeğe sahip kadınlarda ıkınma refleksinin süreyi maksimum etkilediği 2. evre uzayabilir. Çeşitli çalışmalar doğum ağırlığı arttıkça 2. evre süresinin uzadığını göstermektedir. Ancak değişmediğini sonucuna ulaşan çalışmalar da vardır. Ayrıca düşük doğum ağırlıklı bebekleri olan obez kadınların, doğum eyleminin 2. Evre süresi ile ilgili bilgiye de ihtiyaç vardır. Bu çalışmada amacımız, 2. evre süresini etkileyen faktörleri incelemektir. Maternal 1. trimester sonundaki ve doğumdaki BKİ, doğum ağırlığı, gebelikte kilo kazanımı ve spesifik olarak düşük doğum ağırlıklı bebek (DDA) doğuran annelerin 1. trimesterdeki ve eylemdeki BKİ'lerinin 2. evre süresine etkisini değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma hastanemiz gebe takibine gelen ve vaginal doğum yapan hastalar üzerinde yapılan, retrospektif vaka-kontrol çalışmadır. Etik onay çalışmanın yapıldığı hastane Eğitim Planlama Kurulundan alındı. Hastaların dosya kayıtları retrospektif olarak incelendi. 36-42. gestasyonel hafta arası, nullipar, DDA ve normal doğum ağırlığında (NDA) tekil bebek doğuran ve 1. trimester sonuna ait boy, kilo kaydı bulunanlar (kombine testten elde edildi) çalışmaya dahil edildi. Gestasyonel yaşı tam olarak belirlenemeyen, sezaryen olan, çoğul gebeliği olan, fetal anomalili, 2. evre süresi kayıtlardan elde edilemeyen, BKİ ne göre düşük kilolu olanlar, gestasyonel yaşa göre büyük doğum ağırlığına sahip bebek doğuranlar, epidural analjezi uygulananlar çalışmadan dışlandı.

Haziran- Aralık 2017 tarihleri arasında kombine testini ve vajinal doğumunu çalışmanın yapıldığı hastanede yapan toplam 782 hastanın verisi incelendi. Bu hastalar dahil edilme ve dışlanma kriterlerine uygunluk açısından değerlendirildi ve sırayla elendi. Bunlardan 156 gebe nullipar olmadığı için, 37 gebe BKİ ne göre düşük kilolu olduğu için, 67 gebe 90. persentilin üzerinde bebek doğduğu için, 13 bebek fetal anomalili olduğu için, 17 gebe çoğul gebelik olduğu için, 147 gebeye epidural analjezi uygulandığı için çalışma dışı bırakıldı. Geriye kalan 345 hastanın verileri çalışmaya dahil edildi.

DDA bebek, gestasyonel yaşa göre 10. persentilin altında doğum ağırlığına sahip bebekleri tanımlamakta kullanıldı. NDA bebek gestasyonel yaşa göre 10-90. persentil arasında doğum ağırlığına sahip bebekleri tanımlamakta kullanıldı.

Maternal 1. trimester sonunda elde edilen kilo ile boy temel alınarak hesaplanan BKİ, 18.5-24.9 kg/m² olduğunda normal BKİ, 25.0-29.9 kg/m² olduğunda fazla kilolu ve 30 kg/m² ve üzerinde olduğunda obez olarak tanımlandı. Ayrıca hastaların doğumdaki kiloları temel alınarak doğumdaki BKİ'leri de hesaplandı.

Gestasyonel kilo kazanımının yetersiz, normal ya da normalden fazla olduğuna Institute Of Medicine (IOM) önerilerine göre karar verildi.(10) IOM a göre gebelik başındaki BKİ gruplarına göre (normalden düşük, normal, fazla kilolu, obez) gebeliklerde alınması gerekli kilo artışı birbirinden farklıdır. Gebelikteki kilo kazanımı 2. Trimester başından bebeğin doğumuna kadar alınan kiloyu ifade eder.(11)

2. evre süresi servikal açıklığın tam olmasından bebeğin doğumuna kadar geçen süre olarak hesaplandı, dakika cinsinden kaydedildi.

İstatistiksel analizler

Verilerin analizi için SPSS 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı kullanıldı. Demografik verilerin nicel olanları sayı ve yüzde olarak verildi. Nitel verilerin normalite testleri Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılan veriler ortalama±standart sapma, normal dağılmayan veriler ortanca(minimum-maksimum), interquartile range(IQR) verilerle belirtildi. Gruplarımızdaki veriler normal dağılmadığı için, gruplar arasında farkın değerlendirilmesinde nonparametrik testlerden Mann-whitney U ve Kruskal-Wallis testleri kullanıldı. Kruskal-Wallis testinde anlamlı sonuç çıktığında, gruplar arasında anlamlılık için bonferoni düzeltmesi uygulanarak yeni p değerleri elde edildi. İki sayısal verinin ilişkisi Spearman's korelasyon testi ile incelendi. Anlamlı p değeri <0.05 olarak kabul edildi.

SONUÇLAR

Çalışma popülasyonu 141 DDA bebek doğuran olgu (%40,9) ile 204 NDA bebek doğuran olgu (%59,1) olmak üzere toplam 345 nullipar hastadan oluştu. Tüm popülasyonun 1. trimester sonu BKİ değerlerine göre, %48,7 si (n=168) i normal kilolu, %29,9 u (n=103) fazla kilolu, %21,4 ü (n=74) obez olgulardan oluşmaktaydı. (Tablo 1)

Tablo 1: Olguların özellikleri

	Çalışmaya dahil edilen tüm olgular N=345
Yaş (yıl)	26,0 (17-41) (IQR:7)
Doğumda gestasyonel hafta (hafta)	39,0 (36-42) (IQR:2)
Doğum ağırlığı (gram)	3040 (2260-3995) (IQR:855)
Doğum ağırlığı DDA (<10. persentil)	141, %40,9
NDA (10-90. persentil)	204, %59,1
1. Trimester sonundaki BKİ (kg/m ²)	25,2 (18,7-40,7) (IQR:6,41)
Normal kilolu (BKİ 18,5-24,9 kg/m ²)	168, %48,7
Fazla kilolu (BKİ 25,0-29,9 kg/m ²)	103, %29,9
Obez (BKİ ≥30 kg/m ²)	74, %21,4
Doğumdaki BKİ (kg/m ²)	32,6±7,1
Gestasyonel kilo kazanımı(kg)	15,0 (-13-36) (IQR:10,0)
Yetersiz	38, %11,0
Normal	76, %22,0
Normalden fazla	232, %67,0
2. evre süresi, dakika	30 (10-60) (IQR:25)

Değişkenlerin değerleri normal dağılım olanlarda ortalama±SD, normal dağılım olmayanlarda median(min-max) (IQR) olarak verilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen tüm olgular bebeklerin doğum ağırlığına göre ayrıldığında, 2. evre süresi, DDA bebek doğuranlarda 34 (10-60) dakika, NDA bebek doğuranlarda 32 (10-60) dakika tespit edildi ve aralarında anlamlı bir fark yoktu (p=0,223). (Tablo 2) Doğum ağırlığı (gram olarak), 2. evre süresiyle korele edildiğinde ilişki saptanmadı. (p=0,631)

Çalışmaya dahil edilen tüm olgular 1. trimester sonu maternal BKİ göre ayrıldığında 2. evre ortanca süresi normal kilolularda 33 (10-60) dakika, fazla kilolularda 33 (10-60) dakika, obezlerde 32(10-60) dakika ile farklı olmadığı tespit edildi (p=0,867).

(Tablo 2) 1. trimester sonu maternal BKİ, 2. evre ile korele edildiğinde $p=0,439$ ile anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Tablo 2: Grupların 2. evre süreleri

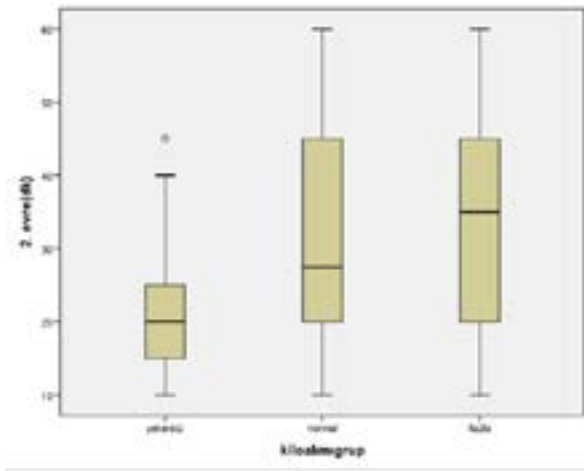
	2. evre süresi (dakika)	p
Doğum Ağırlığı		
DDA (<10. persentil)	34(10-60) (IQR:25)	0,223
NDA (10-90. persentil)	32(10-60) (IQR:25)	
1. Trimester sonundaki BKİ (kg/m ²)		
Normal kilolu (BKİ 18,5-24,9 kg/m ²)	33(10-60) (IQR:25)	
Fazla kilolu (BKİ 25,0-29,9 kg/m ²)	33(10-60) (IQR:25)	0,867
Obez (BKİ ≥30 kg/m ²)	32(10-60) (IQR:25)	
Gestasyonel kilo kazanımı(kg)*		
Yetersiz	20(10-45) (IQR:11)	
Normal	28(10-60) (IQR:25)	0,001
Normalden fazla	35(10-60) (IQR:25)	

* Bonferoni düzelmesi yapıldıktan sonra gruplar arasındaki p değerleri : $p=0,015$ (yetersiz-normal), $p=0,000$ (normal-normalden fazla), $p=0,001$ (yetersiz-normalden fazla)

Doğumda ölçülen maternal BKİ, 2. evre süresi ile korele edildiğinde $r=0,173$, $p=0,001$ ile pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptandı.

Gebelerin 2. evre süresi, gebeliklerinde aldıkları kilo durumuna göre karşılaştırıldı ve anlamlı fark tespit edildi. ($p=0,001$)(Şekil 1) Gebeliğinde yetersiz kilo alanlarda 2. evre ortanca süresi 20(10-45) dakika, normal kilo alanlarda 28 (10-60) dakika, fazla kilo alanlarda 35 (10-60) dakikaydı.(Tablo 2) Gebelikte alınan kilo arttıkça 2. evre süresinin uzadığı tespit edildi. (Şekil 1)

Şekil 1: Gebelikte alınana kilo durumlarına göre 2. Evre sürelerinin karşılaştırılması



$p=0,015$ (yetersiz-normal)

$p=0,000$ (normal-normalden fazla) $p=0,001$ (yetersiz-normalden fazla)

Yetersiz kilo alanlarla normal kilo alanlar, normal kilo alanlarla fazla kilo alanlar ve yetersiz kilo alanlar ile fazla kilo alanlar arasında anlamlı fark izlendi. (sırasıyla, $p=0,015$, $p<0,001$, $p=0,001$)

Popülasyondan sadece DDA bebek doğuran hastalar alınarak 1. trimester sonundaki maternal BKİ ne göre normal, fazla kilolu, obez olarak gruplandırılarak spesifik bu hasta grubunda maternal ağırlığın 2. evre süresine etkisi değerlendirildiğinde anlamlı fark bulunmadı. ($p=0,486$) Bu hastaların doğumda BKİ'leri, 2. evre süreleriyle korele edildiğinde $r=0,403$, $p<0,001$ ile pozitif yönde ilişki tespit edildi.

Çalışmamızda, olguların 1. trimestere ait maternal BKİ e ve doğum ağırlığına göre 2. evre sürelerinin farklı olmadığı tespit edildi. Buna karşılık gebelikte alınan kilo arttıkça 2. evre sürelerinin anlamlı olarak arttığı saptandı. Bununla ilişkili olarak doğum anındaki BKİ değerlerinin hem NDA hem DDA bebek doğuranlarda 2. evre süresiyle korele olduğu gözlemlendi.

TARTIŞMA

Maternal BKİ nin 2. evre süresine etkisi daha önce çeşitli çalışmalarla araştırılmış. Gebelik öncesindeki BKİ nin 2. evre süresini değiştirmedeği gösterilmiş (5). Mısırdaki yapılan obez kadınların eylem özelliklerini inceleyen bir çalışmada, obez kadınların(BKİ≥30 kg/m²) obez olmayanlara göre 2. evre sürelerinin farklı olmadığı gösterilmiş (12). Daha kapsamlı bir başka çalışmada bu bulguyu destekleyen sonuçlar elde edilmiş (13). İran'da yapılan bir başka çalışma normal kilolular ile fazla kilolular karşılaştırmış ve 2. evre süresini farklı bulmamıştır (14). BKİ >35 kg/m² olanlar ile BKİ <26 kg/m² olanlar karşılaştırıldığında yine fark bulunamamış (2). Tersine 2004 de yapılan çalışmada obezlerin 2. evre sürelerinin normal kilolu ve fazla kilolulara göre daha kısa olduğu gösterilmiş (3). Doğumda anne BKİ'lerinin 2. evre süresine etkisini değerlendiren çalışmada ise yine 2. evre süresinin etkilenmediği tespit edilmiş.(15)

Gebelik yaşına göre büyük bebeklerin alınmadığı çalışmamızda DDA ve NDA arasında 2. evre süresi açısından fark tespit edilmedi. Daha düşük ağırlığa sahip bebeğin normal ağırlığa sahip bebeğe göre daha kısa 2. evre süresine sahip olmadığı tespit edildi. Gestasyonel yaşa göre büyük fetüsler çalışmamıza dahil edilmedi. Çünkü fetal büyüklük 90. persentilin üzerine çıktığında 2. evre süresinin uzadığı açıkça bilinmektedir.(16, 17) Biz daha çok normal ağırlığı olan bebekler ile düşük doğum ağırlığına sahip bebekler arasındaki farkı, ek olarak bu bebeklerin annelerinin BKİ durumunun 2. evre süresine etkisini incelemeyi amaçladık. DDA bebek doğuran grupta annenin 1. trimestere ait BKİ'lerinin 2. evre süresini etkilemediği sonucuna ulaştık.

Nulliparlarda 2. evre süresinin 14-66 dakika arasında olduğu kabul edilmektedir (18). Anne ve bebek eylem esnasında birbiriyle etkileşen iki taraftır. Eylemin başlangıcının fetal bir uyarının sonucu olduğu ve eylemin değişik evrelerinde bebeğin çeşitli görevleri olduğu bilinmektedir. Bebeğin situs, habitusu gibi fetal büyüklük de eylemin nasıl ilerleyeceğini belirler. Maternal pelvisle fetal büyüklük arasındaki uyumsuzluk anormal bir eyleme sebep olur. Bu iki unsuru indirek olarak etkileyebilecek maternal BKİ ve doğum ağırlığı da birbirinden bağımsız değil beraber değerlendirilmesi gereken özelliklerdir. 2. evre süresini etkileyebilecek obstetrik parametrelerin araştırıldığı bir çalışmada nulliparite, oksitosin kullanımı, epidural analjezi ve oksiput posterior pozisyonun 2. evre süresini uzattığı, doğum ağırlığının ve maternal yaşın 2. evre süresini etkilemediği tespit edilmiş (19). Bir başka çalışmada daha genç ve daha düşük ağırlıkta bebeğe sahip olanların daha kısa 2. evre süresine sahip olduğu gösterilmiş (20). Maternal egzersizin de 2. evre süresini kısalttığı gösterilmiştir (21, 22). Kuo çalışmasında maternal ve neonatal sonuçları değiştirmeden nulliparite, gebelikte annenin kilo kazanımı, oksiput posterior pozisyon ve operatif vajinal doğumun 2. evre süresini uzattığını göstermiştir (23). Maternal kilo kazanımı ile 2. evre süresi açısından fark tespit edilmeyen çalışmalar da mevcut. (14) Turner ise çalışmasında bebeğin doğum ağırlığı arttıkça ortalama eylem süresinin ve 2. evre süresinin arttığını, oksitosin ile eyleme yardım yapıldığında sezaryen ve operatif doğum oranlarının arttığını göstermiş (24). Bebeğin doğum ağırlığı arttıkça 2. evrenin uzadığı Chen nin çalışmasında da gösterilmiş (25). 2018 de yapılan güncel bir çalışmada ultrasonografik olarak ölçülen neonatal baş çevresi ile 2. evre süresi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (26).

Çalışmamızın bir diğer önemli bulgusu gebelikte kilo kazanımı arttıkça, 2. evre süresinin uzamasıdır. Çalışmamızda doğum ağırlığı artışıyla 2. evre süresinin artmadığı gösterildiği için, gestasyonel kilo alımının fetal adipos-

teyi muhtemel arttırması yoluyla 2. evreyi uzattığı düşünülmüdü. Yumuşak doku distosisi 2. evre süresinin uzamasının nedeni olsa maternal BKİ ile de ilişkili olması gerekir ki çalışmamızda bu ilişki gösterilemedi. Gestasyonel kilo kazanımı ikinma refleksini bilinmeyen bir mekanizma ile etkiliyor olabilir. Gestasyonel kilo kazanımı artmasıyla 2. evre süresinin uzamasının nedeni aydınlatılmaya muhtaçtır. İleri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda gebelikte kilo kazanımının, 2. evre süresini etkilediğinin gösterilmiş olması literatüre katkı sağlamaktadır. Bu yönü çalışmamızın güçlü yanısıdır. Bir başka güçlü yanı spesifik olarak DDA bebeklere sahip olan annelerin 2. evre süreleri ile ilgili bilgi vermesidir. Kısıtlılıkları retrospektif olması, sonuçların bilgilerin dakika olarak kaydından etkileniyor olmasıdır. Ayrıca maternal BKİ hesaplanırken hastaların 11-14. haftadaki kiloları baz alındı. Her ne kadar IOM ilk trimesterdeki kilo alımının gözardı edilecek kadar az olduğunu ifade etse de ideal olan gebelik öncesi kilo kaydına ulaşabilmek ve gebelik öncesi BKİ'ne göre analizleri yapmaktır. Doğurganlık dönemindeki neredeyse yarısının fazla kilolu ya da obez olduğu gözönüne alınırsa, maternal gebelik önceki BKİ'nin eylemin ilerlemesindeki rolünü bilmek çok önemlidir.







Çalışmamızda sonuç olarak, 2. evre süresinin 1. Trimester ait maternal BKİ den ve bebeklerin doğum ağırlığının etkilenmediği ancak gebelikte alınan kilodan ve doğumdaki maternal BKİ' den etkilendiği sonucuna ulaşıldı. Ayrıca DDA bebek doğuran annelerin de 1. Trimester sonuna ait BKİ lerinin 2. evre süresini etkilemediği sonucuna ulaşıldı.

REFERANSLAR

- 1.Yogev Y, Catalano PM. Pregnancy and obesity. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 2009;36(2):285-300, viii.
- 2.Verdiales M, Pacheco C, Cohen WR. The effect of maternal obesity on the course of labor. *Journal of perinatal medicine*. 2009;37(6):651-5.
- 3.Vahrtian A, Zhang J, Troendle JF, Savitz DA, Siega-Riz AM. Maternal prepregnancy overweight and obesity and the pattern of labor progression in term nulliparous women. *Obstetrics and gynecology*. 2004;104(5 Pt 1):943-51.
- 4.Jensen H, Agger AO, Rasmussen KL. The influence of prepregnancy body mass index on labor complications. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 1999;78(9):799-802.
- 5.Robinson BK, Mapp DC, Bloom SL, Rouse DJ, Spong CY, Varner MW, et al. Increasing maternal body mass index and characteristics of the second stage of labor. *Obstetrics and gynecology*. 2011;118(6):1309-13.
- 6.Sagady M. Renewing our faith in second stage. *Midwifery today and childbirth education*. 1995(33):28-31, 41-3.
- 7.Ashton-Miller JA, Delancey JO. On the biomechanics of vaginal birth and common sequelae. *Annual review of biomedical engineering*. 2009;11:163-76.
- 8.Palmer J. Physiological pushing in the second stage of labour: The future for midwifery care. *Australian College of Midwives Incorporated Journal*. 1996;9(3):15-20.
- 9.Chen L, Low LK, DeLancey JO, Ashton-Miller JA. In vivo estimation of perineal body properties using ultrasound quasistatic elastography in nulliparous women. *Journal of biomechanics*. 2015;48(9):1575-9.
- 10.Institute of M, National Research Council Committee to Reexamine IOM-PWG. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. In: Rasmussen KM, Yaktine AL, editors. *Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines*. Washington (DC): National Academies Press (US) National Academy of Sciences.; 2009.
- 11.Siega-Riz AM, Adair LS, Hobel CJ. Institute of Medicine maternal weight gain recommendations and pregnancy outcome in a predominantly Hispanic population. *Obstetrics and gynecology*. 1994;84(4):565-73.
- 12.Maged AM, Belal DS, Marie HM, Rashwan H, Abdelaziz S, Gabr AA, et al. Prospective study of the effect of maternal body mass index on labor progress in nulliparous women in Egypt. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2017;139(3):329-35.
- 13.Fyfe EM, Anderson NH, North RA, Chan EH, Taylor RS, Dekker GA, et al. Risk of first-stage and second-stage cesarean delivery by maternal body mass index among nulliparous women in labor at term. *Obstetrics and gynecology*. 2011;117(6):1315-22.
- 14.Kashanian M, Dadkhah F, Baradaran HR, Bakoui F. Evaluation of the relationship between high maternal weight and the duration of different stages of labor, delivery rout, neonatal weight and Apgar score. *Obesity Research & Clinical Practice*. 2008;2(4):225-30.
- 15.Kominiarek MA, Zhang J, Vanvelhuisen P, Troendle J, Beaver J, Hibbard JU. Contemporary labor patterns: the impact of maternal body mass index. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205(3):244.e1-8.
- 16.Simic M, Cnattingius S, Petersson G, Sandstrom A, Stephansson O. Duration of second stage of labor and instrumental delivery as risk factors for severe perineal lacerations: population-based study. *BMC pregnancy and childbirth*. 2017;17(1):72.
- 17.Cheniere S, Menard S, Lamau MC, Goffinet F, Le Ray C. [Risks factors of cesarean delivery after 3hours of delayed pushing]. *Gynecologie, obstetrique, fertilité & senologie*. 2017;45(2):70-6.
- 18.WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. WHO recommendations: Intrapartum care for a positive childbirth experience. Geneva: World Health Organization Copyright (c) World Health Organization 2018.; 2018.
- 19.Schiessl B, Janni W, Jundt K, Rammel G, Peschers U, Kainer F. Obstetrical parameters influencing the duration of the second stage of labor. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2005;118(1):17-20.
- 20.O'Connell MP, Hussain J, MacLennan FA, Lindow SW. Factors associated with a prolonged second state of labour--a case-controlled study of 364 nulliparous labours. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*. 2003;23(3):255-7.
- 21.Melzer K, Schutz Y, Soehnchen N, Othenin-Girard V, Martinez de Tejada B, Irion O, et al. Effects of recommended levels of physical activity on pregnancy outcomes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2010;202(3):266.e1-.e6.
- 22.Barakat R, Franco E, Perales M, Lopez C, Mottola MF. Exercise during pregnancy is associated with a shorter duration of labor. A randomized clinical trial. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2018;224:33-40.
- 23.Kuo YC, Chen CP, Wang KG. Factors influencing the prolonged second stage and the effects on perinatal and maternal outcomes. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 1996;22(3):253-7.
- 24.Turner MJ, Rasmussen MJ, Turner JE, Boylan PC, MacDonald D, Stronge JM. The influence of birth weight on labor in nulliparas. *Obstetrics and gynecology*. 1990;76(2):159-63.
- 25.Chen H, Cao L, Cao W, Wang H, Zhu C, Zhou R. Factors affecting labor duration in Chinese pregnant women. *Medicine*. 2018;97(52):e13901.
- 26.Salman L, Shmueli A, Aviram A, Hiersch L, Chen R, Gabbay-Benziv R. The association between neonatal head circumference and second stage duration. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of*

the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet.

DOI: 10.38136/jgon.676949

Minör Kan Grubu Anti-C Uygunuzluğu İle İlişkili Neonatal Hiperbilirubinemi: Olgu Sunumu**Neonatal Hyperbilirubinemia Originating From Minor Blood Group Anti-C Incompatibility: A Case Report**L. İdil EMRAL¹S. Ümit SARICI¹Nihal KOCABIYIK¹Gonca KOLUKISA¹Demet ALTUN¹Dilek SARICI² Orcid ID:0000-0002-3775-4215 Orcid ID:0000-0003-0363-6534 Orcid ID:0000-0001-8792-4342 Orcid ID:0000-0003-0786-2677 Orcid ID:0000-0003-4061-8510 Orcid ID:0000-0002-7671-3010¹ Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı² Sağlık Bilimleri Üniversitesi Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi**ÖZ**

Bu yazıda indirekt hiperbilirubinemi tanısı ile tetkik edilen, etiolojiye yönelik ilk incelemelerde Rh uygunuzluğu ve direkt Coombs pozitifliği saptanan, ileri incelemelerde anne ile bebek arasında C minör kan grubu uygunuzluğu ve bebekte anti-C antikorlar pozitif saptanarak anti-C-minör kan grubu uygunuzluğuna bağlı indirekt hiperbilirubinemi tanısı konan bir yenidoğan sunulmuştur. Eş zamanlı Rh uygunuzluğu ve direkt Coombs pozitifliği ile beraber hafif-orta şiddette hiperbilirubinemi bulunan olgularda tanıda ilk akla gelen Rh uygunuzluğundan ziyade minör kan grubu uygunuzluğu gibi izoimmunizasyonun diğer nadir nedenlerinin araştırılmasının gerekliliği vurgulanmıştır.

Anahtar kelimeler: Yenidoğan sarılığı, anti-C, minör kan grubu uygunuzluğu, Rh uygunuzluğu

GİRİŞ

Yenidoğan bebeklerin en sık karşılaşılan sorunlarından birisi zamanında doğan bebeklerin yaklaşık %60'ı, prematüre bebeklerin ise %80'i kadarında görülebilen indirekt hiperbilirubinemidir (1).

Yenidoğanın hemolitik hastalığı, yenidoğan eritrositleri üzerinde yer alan antijenlere karşı oluşan maternal antikorların intrauterin dönemde fetüse geçmesi nedeni ile meydana gelen bir hastalıktır. Eritrositler üzerinde hemolitik anemiyeye neden olabilecek 270 kadar antijen grubu vardır (2). Bu grup içindeki antijenler Kell, Duffy, Kidd, MNSs ile Rh sistemi içinde D'ye ilaveten yer alan E, e, C, c antijenleridir ve yenidoğanın hemolitik hastalıklarının %3-5'inden sorumludurlar (3-5).

Minör kan grubu uyumsuzluğuna bağlı olgularda subklinik hemoliz bulgularından aktif hemoliz ve kan değişimi gerektiren yenidoğan sarılığına kadar değişkenlik gösteren tablolar oluşabilir (5-7).

Minör kan grubu uyumsuzluklarının nispeten daha nadir görülmesi öncelikle eritrosit antijenlerinin düşük antijenite özelliğinin bir sonucudur. Doğum öncesi tarama programları ile gebe kadınların %0,24-1'inde klinik olarak anlamlı antikorlar gösterilmiştir. Anlamlı antikor yanıtına neden olan bu minör kan grupları arasında en sık görülenler non-D Rh antikorları (c, C, E, e), Kell, Duffy, Kidd ve MNS'dir (8).

ABSTRACT

In this article a newborn in whom the diagnosis of anti-C minor blood group incompatibility was established in further detailed analysis is towards the exact etiology of hyperbilirubinemia after initial detection of Rh incompatibility and direct Coombs test positivity is presented. The other causes of isoimmunization such as minor blood group incompatibility should be investigated in newborns presenting with simultaneously Rh incompatibility plus direct Coombs test positivity and mild to moderate hyperbilirubinemia rather than the initially suspected diagnosis of Rh incompatibility.

Keywords: Neonatal jaundice, anti-C, minor blood group incompatibility, Rh incompatibility

Bu yazıda indirekt hiperbilirubinemi tanısı ile tetkik edilen, etiolojiye yönelik ilk incelemelerde Rh uygunuzluğu ve direkt Coombs pozitifliği saptanan, ileri incelemelerde anne ile bebek arasında C minör kan grubu uygunuzluğu ve bebekte anti-C antikorlar pozitif saptanarak anti-C minör kan grubu uygunuzluğuna bağlı indirekt hiperbilirubinemi tanısı konan bir yenidoğan sunulmuştur. Eş zamanlı Rh uygunuzluğu ve direkt Coombs pozitifliği ile beraber hafif-orta şiddette hiperbilirubinemi bulunan olgularda tanıda ilk akla gelen Rh uygunuzluğundan ziyade minör kan grubu uygunuzluğu gibi izoimmunizasyonun diğer nadir nedenlerinin araştırılmasının gerekliliği vurgulanmıştır.

OLGU SUNUMU

Yirmi dokuz yaşında A Rh (-) annenin 36 haftalık ikinci gebeliğinden ikinci yaşayan çocuk olarak normal spontan vajinal yol ile 3070 gram ağırlığında başka bir merkezde doğan erkek bebek, postnatal altıncı günde ikterik görünümü nedeniyle yapılan laboratuvar incelemelerinde hemoglobini 17 g/dl, total serum bilirubini 16.5 mg/dl, direkt bilirubini 0.75 mg/dl, kan grubu A Rh (+) ve direkt Coombs pozitif bulunmuş olarak merkezimize sevk edildi. Rh uygunuzluğu, direkt Coombs testi pozitifliği ve hafif şiddette hiperbilirubinemi nedeniyle etiolojiye yönelik olarak yapılan ileri incelemelerde bebek minör kan grubu D(+), C(+), c(+), e(+) ve anne minör kan grubu D(-), C(-), c(+), e(+) olarak saptandı. Olgu ve annesinin serumunda minör kan grubu antikorlarının tespitine yönelik yapılan incelemede anti-C antikorları pozitif olarak saptandı.

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:

Lütfiye İdil EMRAL

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

E-mail: idilgozeri@gmail.com

Başvuru tarihi : 20.01.2020

Kabul tarihi : 28.03.2020

Klinik ve laboratuvar bulguları göz önüne alınarak görünürde Rh uygunsuzluğu da olan olguda anti-C minör kan grubu uygunsuzluğuna bağlı hafif indirekt hiperbilirubinemi tanısı konuldu. Yaklaşık 20 saat süre ile fototerapi sonrası ikterik görünümü gerileyen, total serum bilirubin değeri 8.6 mg/dl'e düşen olgu taburcu edildi. Bir gün sonraki kontrolünde transkütan bilirubin değeri 9.4 mg/dl olarak saptanan olgu total serum bilirubini ölçümüne gerek kalmadan hiperbilirubinemi açısından takipten çıkarılmıştır.

Vaka sunumu için gerekli onamlar alındı.

TARTIŞMA

Yenidoğanın hemolitik hastalığı, annede oluşan ve plasentadan geçen antikorlar nedeniyle eritrositlerin hemolize olması ve eritrositlerin yaşam süresinin kısalması ile oluşan bir hastalıktır. Olgumuzda Rh uygunsuzluğu ve direkt Coombs testi pozitifliği ile ve fakat hafif şiddette hiperbilirubinemi varlığı nedeni etiyojolojiye yönelik olarak yapılan ileri incelemelerde anne-bebek minör kan grupları karşılaştırılarak anti-C uygunsuzluğu saptandı.

Minör kan gruplarından anti-c daha ciddi hemolitik hastalık tablosuna neden olmakta ve en yüksek bilirubin düzeyleri anti-c antikoruna bağlı hemolitik hastalığı olan olgularda görülmektedir (9,10).

Byers ve ark. fetal dönemde anemi tanısı konulan ve hem intrauterin transfüzyon hem de yenidoğan döneminde kan değişimi ile anemisi tedavi edilen anti-C antikorlarına bağlı ağır hemoliz olgusunu bildirmişlerdir (11). Filbey ve ark. ise anti-C izoimmunizasyonu olan ve hafif-orta anemi ile seyreden 17 olgunun hiçbirinde kan değişimine gerek duyulmadığını bildirmişlerdir (12). Olgumuzun kısa süreli fototerapi tedavisi sonrası total serum bilirubin değeri normal sınırlara geriledi ve sorunsuz bir şekilde taburcu edildi.

Subgrup uygunsuzluğu saptanan olguların yaklaşık %33'ünde direkt Coombs testi pozitif bulunmuştur. Hemolitik anemi bulgusu olan olgularda bile direkt Coombs testi pozitifliği her zaman eşlik etmeyebilir. Direkt Coombs testinin negatif bulunması da subgrup uygunsuzluğu olmayacağının bir göstergesi değildir. Bu durumun minör eritrosit antijenlerinin zayıf antijenik özelliklerinden kaynaklanmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (13).

Sonuç olarak eş zamanlı Rh uygunsuzluğu ve direkt Coombs pozitifliği ile beraber hafif-orta şiddette hiperbilirubinemi bulunan olgularda tanıda ilk akla gelen Rh uygunsuzluğundan ziyade minör kan grubu uygunsuzluğu gibi izoimmunizasyonun diğer nadir nedenlerinin araştırılması gerektiği akıldadır.

REFERANSLAR

- 1.Sarıcı SU, Serdar MA, Korkmaz A, Erdem G, Oran O, Tekinalp G, Yurdakök M, Yiğit Ş. Incidence, course, and prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term newborns. *Pediatrics* 2004; 113: 775-780.
- 2.Sarıcı SÜ. Sarılık. In: Yurdakök Pediatri. Ankara. Güneş Kitabevi. 2017: 1060-1074.
- 3.Özcan M, Sevinç S, Boz Erkan V, Yurdugül Y, Sarıcı SÜ. Yenidoğanda minor kan grubu (anti-E) uygunsuzluğuna bağlı hiperbilirubinemi: olgu sunumu. *Türk Pediatri Arşivi* 2017; 52: 162-164.
- 4.Özcan M, Akpınar M, Altun D, Sarıcı SÜ. Anti-E ve Rh uygunsuzluğu birlikteliği: İmmünizasyondan hangisi sorumlu? *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2016; 59: 61-63.
- 5.Can E, Özkaya H, Meral C, et al. Anti-C'ye bağlı yenidoğanın hemolitik hastalığı ve uzamış sarılığı: Üç vaka takdimi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2009; 52:88-90.
- 6.Zipursky A, Bowman JM. Isoimmune hemolytic diseases. In: Nathan DG, Oski FA (eds). *Hematology of Infancy and Childhood*, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1993: 44-73.
- 7.Sarıcı SÜ, Alpaz F, Yeşilkaya E, Özcan O, Gökçay E. Hemolytic disease of the newborn due to isoimmunization with anti-E antibodies: a case report. *Turk J Pediatr* 2002; 44: 248-250.
- 8.Moise KJ. Fetal anemia due to non-Rhesus-D red-cell alloimmunization. *Semin Fetal Neonatal Med* 2008; 13: 207-214.
- 9.Geifman-Holtzman O, Wojtowycz M, Kosmas E, Artal R. Female alloimmunization with antibodies known to cause hemolytic disease. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 272-275.
- 10.Van Dijk BA, Hirasig RA, Overbeeke MA. Hemolytic disease of the newborn and irregular blood group antibodies in the Netherlands: prevalence and morbidity. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999; 143: 1465-1469.
- 11.Byers BD, Gordon MC, Higby K: Severe hemolytic disease of the newborn due to anti c. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 1180-1182.
- 12.Filbey D, Hanson U, Wesstrom G: The prevalence of red cell antibodies in pregnancy correlated to the outcome of the newborn. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74: 687-692.
- 13.Thakral B, Agrawal SK, Dhawan HK, Saluja K, Dutta S, Marwaha N. First report from India of haemolytic disease of newborn by anti-c and anti-E in Rh (D) positive mothers. *Hematology* 2007; 12: 377-380.

DOI: 10.38136/jgon.665794

Yenidoğan Döneminde Tanı Alan Asfiktik Torasik Distrofi (Jeune Sendromu) Vakası
A Case of Asphytic Thoracic Dystrophia Syndrome Diagnosed in Neonatal PeriodFevzi KAHVECİ¹
Evrım Alyamaç DİZDAR¹
Fatma Nur SARI¹ORCID ID:0000-0002-5176-1040
ORCID ID:0000-0001-8956-0917
ORCID ID:0000-0003-4643-7622¹ Ankara Şehir Hastanesi, Yenidoğan Yoğun Bakım Kliniği, Ankara, Türkiye**ÖZ**

Jeune sendromu nadir görülen otozomal resesif kalıtım gösteren bir iskelet kondrodistrofisi. Hastalar genellikle solunum yetmezliğinden erken süt çocukluğu döneminde kaybedilirler. Hastalık renal displazi, hepatik ve pankreatik fibrozisi içeren geniş bir klinik tabloya sahiptir. Burada toraks ön arka ve transvers çapta daralma, asetabular tavanda düzleşme saptanarak tanı konulan Jeune sendromlu bir olguyu sunduk. Ani ölüm riski taşımaları nedeniyle erken tanınip yakından takip edilebilmesi gerekliliğini vurgulamayı amaçladık.

Anahtar kelimeler: Neonatoloji, dar göğüs, Jeune Sendrom**GİRİŞ**

Jeune Sendromu olarak da bilinen asfiktik torasik distrofi dar bir göğüs, kısa kaburgalar, prenatal ultrasonografide teşhis edilebilen kol ve bacaklarda kısa kemikler, kısa boy, el ayaklarda polidaktili ile karakterize, otozomal resesif olarak kalıtılan bir kemik büyüme bozukluğu iskelet siliopatisidir (1, 2). Başta IFT80, DYNC2H1, WDR19 ve TTC21B olmak üzere çok sayıda genle ilişkilidir (3). Hastalığın görülme sıklığı 1/126.000 doğumdur (4). Ek iskelet anomalileri; olağandışı şekilli köprücük kemiği ve pelvik kemikler, koni şeklinde sonlanan el ve ayaklardaki uzun kemiklerdir. Bu sendromdaki bebeklerin çoğu akciğerlerin büyümesini ve genişlemesini kısıtlayabilen, dar çan şeklinde bir göğüs kafesi ile doğar. Asfiktik torasik sendromu olup daha hafif iskelet anomalisine sahip olan bazı hastaların hızlı nefes alma ve nefes darlığı sıkıntıları olup, etkilenme oranına göre ergenlik ve yetişkinliğe kadar yaşayabilirler. Bebeklik döneminden sonra böbrek fonksiyon bozukluğu ve yetmezliği, kalp problemleri ve hava yollarında darlık görülebilir. Karaciğer hastalığı, pankreasta kistler, diş problemleri, görme kaybı ile beraber giden retinal distrofi, asfiktik torasik sendromu ile beraber daha nadir görülen antitelardir (5).

Solunum sıkıntısı nedeniyle kliniğimize başvuran ve Jeune Sendromu tanısı koyulan hasta, nadir görülen bir hastalık olması nedeniyle sunuldu.

OLGU SUNUMU

Gebelik yaşına göre küçük, 40 hafta, 3.1 kilo olarak doğan hasta solunum sıkıntısı nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabul edildi. Öyküsünde aralarında 3. dereceden akrabalık olan anne babanın ilk çocuğu olduğu, annesinin gebelikte hastalık öyküsü ve ilaç kullanım öyküsünün olmadığı, prenatal ultrasonografi takiplerinde ekstremitte kısalığı tespit edildiği ancak

ABSTRACT

Jeune syndrome is a skeletal chondrodystrophy, which is rarely seen in autosomal recessive inheritance. Patients usually die from respiratory failure in early infancy. The disease includes a broad clinical picture, including renal dysplasia, hepatic, and pancreatic fibrosis. Here we present a case with Jeune syndrome diagnosed by detecting thoracic anterior, posterior, and transverse diameter narrowing, flattening in the acetabular ceiling. We aimed to emphasize the necessity of early diagnosis and follow-up, as they carry the risk of sudden death.

Keywords: Neonatology, narrow chest, Jeune Syndrome

aile onay vermediği için amniyosentez yapılmadığı öğrenildi. Hastanın fizik incelemesinde genel durumu orta, solunum sıkıntısı dışında vital bulgular stabil idi. Vücut ağırlığı doğum haftasına göre 10 percentilin altında iken boy ve kilosu 25-50 percentildeydi. Hastanın göğüs çevresi karın çevresi oranı 0.74, göğüs çevresi baş çevresi oranı 0.78 idi. Pektus ekscavatumu ve 1/6 sistolik üfürümü, dar, uzun göğüs kafesi, interkostal retraksiyonları, üst ve alt ekstremitelerde rizomelik kısalık ve batında distansiyonu mevcuttu (Resim 1).

Resim 1. Olgunun çan şeklinde dar göğüs kafesi, şişkin karını

Hastanın solunumu 5 gün invaziv olmayan ventilasyonla desteklendi. Tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyonları, tam idrar tetkiki normal idi. Akut faz reaktanlarında yükseklik olan hastaya antibiyotik tedavisi başlandı.

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:Fevzi Kahveci
Ankara Şehir Hastanesi, Yenidoğan Yoğun Bakım Kliniği, Ankara, Türkiye
E-mail: feyzikahveci@outlook.com

Başvuru tarihi : 27.12.2019

Kabul tarihi : 20.04.2020

Abdominal ve transfontanel ultrasonografi ve ekokardiyografi normal bulundu. Fenotipik olarak bir hastalığın bulgusu olabileceği düşünülen stigmalara sahip olan hasta çocuk genetik bölümüne danışıldı. Genetik tetkikleri planlandı. Takibinde belirgin akciğer patolojisi gözlenmeyen, izole takipnesi gerilemeyen, kan gazında sınırdan hiperkarbisi olan hastanın mevcut bulgularıyla iskelet displazisi açısından kemik grafleri incelendiğinde çan şeklinde dar göğüs kafesi, kısa kaburgaları, bisiklet gidonu şeklinde klavikulası, pelvik asetabular tavanda kemik çıkıntısı (trident asetabulum) gözlemlendi (Resim 2,3).

Resim 2. Olgunun dar göğüs kafesi, kısa kaburgaları, bisiklet gidonunu andıran klavikulası



Resim 3. Olgunun asetabular tavanda kemik çıkıntıları (trident asetabulum)



Mevcut klinik ve radyolojik bulgularla hastaya Jeune Sendromu tanısı koyuldu. Pediatrik göğüs hastalıklarına konsülte edildi ve takip önerildi. Postnatal 20. gününe kadar oksijen ihtiyacı devam etti. Solunum sıkıntısı düzelen, oksijen ihtiyacı kalmayan hasta postnatal 23.gününde takibinde aralıklı oksijen ihtiyacı olabileceği öngörülerek oksijen konsantratörü ile taburcu edildi. Gelişebilecek diğer sistem tutulumları açısından ilgili bölümlere poliklinik takibine yönlendirildi. Hastamızın poliklinik kontrolünde postnatal 50. gününde aralıklı oksijen ihtiyacı olduğu görüldü.

Vaka sunumu için gerekli onamlar alındı.

TARTIŞMA

Jeune Sendromuna tanı klinik ve radyolojik olarak koyulmaktadır. Hastalar genellikle doğumdan hemen sonra göğüs kafesi çevresinin baş çevresinden daha kısa olması ile tanınır. Jeune Sendromunda anormal göğüs gelişimi, interkostal kasların solunum sistemine katkıda bulunmasını önler ve hastaların yarısı solunum yetmezliğine bağlı olarak 6 aylıktan önce hayatını kaybeder. Göğüs duvarı rekonstrüksiyonu için cerrahi, sınırlı sayıda olgu serisinde 1 yaşından sonra gerçekleşirse sonuçlar umut vadeden tarzda olmakla beraber 1 yaşından önceki olgularda mortalite %50 civarındadır (6). Üç yaşından sonra böbrek yetmezliği Jeune Sendromlu hastalarda en önemli önde gelen ölüm nedenidir. Doğum sonrası solunum sıkıntısı olan hastamızda da çan şeklinde göğüs kafesi, trident pelvik kemik, kostalarda kısalık olduğu tespit edildi. Hastamızın ayırıcı tanısında kalp bulgularının, tırnak displazisinin olmaması toraks bulgularının belirgin olması nedeniyle Ellis Van Creveld Sendromundan, laringeal stenozu olmaması nedeniyle de Barnes sendromundan uzaklaşıldı (7, 8). Yarı damak ve dudak olmaması ile Majewski sendromundan uzaklaşıldı. Genitoüriner ve gastrointestinal anomalisinin olmaması ile Saldino-Noonan sendromundan uzaklaşıldı (9). Jeune Sendromuna eşlik edebilecek renal ve göz bulguları yoktu. Hastamızın prenatal ultrasonunda ekstremité kısalığının saptanmış olması bu hastalarda Jeune Sendromunun da ayırıcı tanılar arasında değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Hafif formlarda yenidoğan devresinde hiç solunum semptomlarının olmadığı ve solunum yetmezliğinin süt çocukluğuna kadar gecikebildiği bildirilmiştir. Bu çocuklarda göğüs kafesi darlığı, akciğer gelişiminin yetersiz olması, tekrarlayan akciğer enfeksiyonları ve atelettazi solunum yetmezliğinin başlıca nedenidir (10). Bizim hastamızda da başlangıçta solunum sıkıntısı olmuş, kısa süreli invaziv olmayan solunum desteği uygulanmış ancak hastamız oksijensiz olarak taburcu edilebilmiştir. Gelişebilecek olası akciğer sorunları açısından göğüs hastalıkları takibine yönlendirilmiştir.

Tedavide sternum uzunlamasına ikiye ayrılarak intratorasik hacmi artırmak için her iki hemitoraks arası mesafe genişletilmektedir. Bu cerrahi girişimlerin başarılı alta yatan pulmoner hipoplazinin derecesine göre değişmektedir (11).

Jeune Sendromu nadir rastlanan bir anomali olduğundan klinisyenlerce tanınmamakta ve tanı gecikmektedir. Hafif deformitesi olan hastalarda erken tanı sağlanabilirse sınırlı da olsa cerrahi girişimden fayda görülebileceği ve olası akciğer, karaciğer ve böbrek komplikasyonlarının önlenebileceği unutulmamalıdır.

REFERANSLAR

- 1.Emiralioglu N, Wallmeier J, Olbrich H, Omran H, Ozcelik U. DYNC2H1 mutation causes Jeune syndrome and recurrent lung infections associated with ciliopathy. Clin Respir J. 2018;12(3):1017-20.
- 2.de Vries J, Yntema JL, van Die CE, Crama N, Cornelissen EA, Hamel BC. Jeune syndrome: description of 13 cases and a proposal for follow-up protocol. Eur J Pediatr. 2010;169(1):77-88.
- 3.Waters AM, Beales PL. Ciliopathies: an expanding disease spectrum. Pediatr Nephrol. 2011;26(7):1039-56.
- 4.CHRISTINE A. GLEASON, S.E.J, Avery's Diseases of the Newborn, 2018. TENTH EDITION (jeune syndrome): p. 1257.
- 5.Ipek MS, Uçar Ş, Demirçeken FG, Çalışkanöztürk E, Çiftçi A, Zorlu P. A Rare Cause of Cholestatic Liver Disease: Jeune Syndrome. Türkiye Klinikleri J Pediatr. 2009; 18Türkiye Klinikleri J Pediatr. 2009;18(1):45-8.

- 6.Sacco Casamassima MG, Goldstein SD, Salazar JH, Papandria D, McIltrout KH, O'Neill DE, et al. Operative management of acquired Jeune's syndrome. *J Pediatr Surg.* 2014;49(1):55-60; discussion
- 7.Digoy GP, Greenberg M, Magit A. Congenital stridor secondary to an upper airway cyst in a patient with Ellis-van Creveld syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2005;69(10):1433-5.
- 8.Patel SH, Banzali FM Jr, Post RJ, Nguyen CV, Benoit RM, Tieu DD, et al. Parturient With Barnes Syndrome (Thoracolumbar Dysplasia) Undergoing Cesarean Delivery of a Neonate With Barnes Syndrome: A Case Report. *AA Pract.* 2018;11(6):151-4.
- 9.Balci S, Altınok G, Tekşen F, Eryılmaz M. A 34-week-old male fetus with short rib polydactyly syndrome (SRPS) type I (Saldino-Noonan) with pancreatic cysts. *Turk J Pediatr,* 2003. 45(2): p. 174-8.
- 10.Çelik Y, Akbaş B, Keçeli M, Arslanköylü AE. A Rare Cause of Respiratory Failure in a Newborn: Jeune Syndrome. *Turk Thorac J* 2013; 14: 161-163.
- 11.Park S, Kang CH, Park IK, Kim YT. Successful recovery from respiratory failure by external distraction sternoplasty in a patient with Jeune syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg,* 2015. 149(3): p. e53-5.

DOI: 10.38136/jgon. 631766

Neonatal Supraventriküler Taşiaritmi Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar: Olgu Serisi**Current Approaches In The Treatment of Neonatal Supraventricular Tachyarrhythmia: Case Series**Rumeysa ÇİTLİ¹Dilek DİLLİ¹Senem ÖZGÜR²Hasan AKDUMAN¹İrfan TAŞOĞLU³Utku Arman ÖRÜN²Seda AYDOĞAN¹İsmet Faruk ÖZGÜNER⁴Ayşegül ZENCİROĞLU¹

ID Orcid ID:0000-0002-0793-6608

ID Orcid ID:0000-0003-2634-2562

ID Orcid ID:0000-0001-7533-832X

ID Orcid ID:0000-0002-3101-1496

ID Orcid ID:0000-0001-7714-0296

ID Orcid ID:0000-0003-4039-2902

ID Orcid ID:0000-0002-6144-4225

ID Orcid ID:0000-0002-6144-4225

ID Orcid ID:0000-0002-3488-4962

¹ Dr.Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara² Çocuk Kardiyolojisi Kliniği, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara³ Çocuk Kardiyovasküler Cerrahi Kliniği, Ankara Şehir Hastanesi, Ankara⁴ Çocuk Cerrahisi Kliniği, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara**ÖZ**

Amaç: Yenidoğanlarda kardiyak aritminin bütün şekilleri görülebileceği gibi, en sık görülen aritmi tipi supraventriküler taşikardilerdir (SVT). Bu makalede henüz ortak bir yaklaşım olmayan bu taşiaritmi tipinde güncel tedavi seçeneklerinin tartışılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Bu retrospektif çalışmada yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan ve SVT tanısı ile izlenen hastalar incelendi. Ekim 2017-Ekim 2019 tarihleri arasında 11 hasta aritmi tanısı ile izlendi. Bu hastalar arasından SVT saptanan yedi olgu (%63,6) çalışmaya alındı.

Bulgular: Hastalarda ortalama SVT gelişme yaşı 7,4 gün ve kalp tepesi atımı (KTA) 234/dk idi. Tüm olgular medikal tedaviye cevap vermiş olup elektrofizyolojik çalışma gerekmemiştir. Serimizde, tüm olgularda SVT atağında tedavide ilk seçenek olarak adenozin uygulanmış olup tekrarlayan SVT atakları için ek medikal tedavilere gereksinim doğmuştur. Olgularımızdan altı (%85,7) hastaya yineleyen SVT atakları nedeniyle propranolol tedavisi gerekmiştir. Adenozine yanıtız SVT gelişen bir olgumuzda amiodaron infüzyonunun tedricen azaltılması sırasında propranolol tedavisine ek olarak flekainid eklenmiştir. Tedavi sonrası SVT atağı gözlenmemiştir.

Sonuç: Yenidoğanlarda uzun süre devam eden SVT ataklarının kalp yetmezliği ve multiorgan disfonksiyonuna sebep olabileceği göz önüne alınarak tedavide kullanılan farklı ilaçlar servislerde hazır bulundurulmalı ve hastalar yoğun bakım şartlarında multidisipliner bir yaklaşımla izlenmelidir.

Anahtar kelimeler: Supraventriküler taşikardi, yönetim, yenidoğan

ABSTRACT

Aim: As all forms of cardiac arrhythmia can be seen in newborns, the most common arrhythmia type is supraventricular tachycardia (SVT). In this article, it is aimed to discuss current treatment options in this type of tachyarrhythmia which has not a common approach yet.

Methods: In this retrospective study, the patients hospitalized in the neonatal intensive care unit and followed up with the diagnosis of SVT were examined. From October 2017 to October 2019, 11 patients were followed up with the diagnosis of arrhythmia. Among these patients, seven cases (63.6%) with SVT were included in the study.

Results: The mean age of SVT development in our patients was 7,4 days and heart rate was 234 /bpm. All patients responded to medical treatment and no electrophysiological study was required. In our series, adenosine was applied as the first choice treatment of SVT in all cases and additional medical treatments were needed for recurrent SVT attacks. Six (85,7%) of our patients required propranolol treatment due to recurrent SVT attacks. In a patient who did not respond to adenosine, flecainide was added in addition to propranolol treatment. SVT attack was not no longer observed after treatment.

Conclusion: In newborns, considering that long-standing SVT attacks may cause heart failure and multiorgan dysfunction, different drugs used in the treatment should be made available in the services and cases should be monitored with a multidisciplinary approach under intensive care conditions.

Keywords: Supraventricular tachycardia, management, newborn

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:

Rumeysa Çitli

Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

E-mail: rumeysa-1985@hotmail.com

Başvuru tarihi : 10.10.19

Kabul tarihi : 12.05.20

GİRİŞ

Yenidoğanlarda kardiyak aritminin bütün şekilleri görülebileceği gibi, en sık görülen aritmi tipi supraventriküler taşikardilerdir (SVT) (1). Supraventriküler taşikardi hızlı ve düzenli bir taşiaritmi olup, dar QRS komplekslerinden oluşur. Supraventriküler taşikardi, atrioventriküler (AV) nodun üzerinden kaynaklanan bir grup aritmi mekanizmasını kapsayan genel bir terimdir. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde (YYBÜ) SVT insidansı 1/250 ila 1/100 arasında değişmekle birlikte, konjenital kalp hastalığı (KKH) olan yenidoğanlarda bu oran 1/10'a kadar yükselmektedir (2-7). Supraventriküler taşikardi, yenidoğan döneminde diğer yaş gruplarına göre daha nadir görülse de, daha ağır seyredebilir (8). Bu nedenle acil yaklaşım çok önemlidir. Vagal uyarı (yüze buz uygulaması), ilaç tedavisi (adenozin, esmolol, digoksin, sotalol, propranolol, amiodaron), ilaç tedavilerine yanıtız ve hemodinamik olarak instabil hastalarda direkt akım senkronize kardiyoversiyon, transözefageal veya atrial pil uyarısı uygulamaları da diğer tedavi seçenekleridir (9-11). Bu yazıda ünitemizde izlenen SVT olguları aracılığı ile SVT yönetimi tartışılmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu retrospektif çalışmada Ekim 2017-Ekim 2019 tarihleri arasında YYBÜ'de yatan ve SVT tanısı ile izlenen hastalar incelendi. Sunulan olgulardan gerekli onamlar alındı. Ünitemizde, belirtilen tarihler arasında toplam 552 hasta yatarak izlendi, bu olgulardan 11'inde aritmi gözlemlendi. Supraventriküler taşikardi saptanan yedi olgu çalışmamıza dahil edildi. Buna göre yatan hastalar arasında SVT insidansı %1,2, aritmiler arasındaki SVT sıklığı ise %63,6 idi.

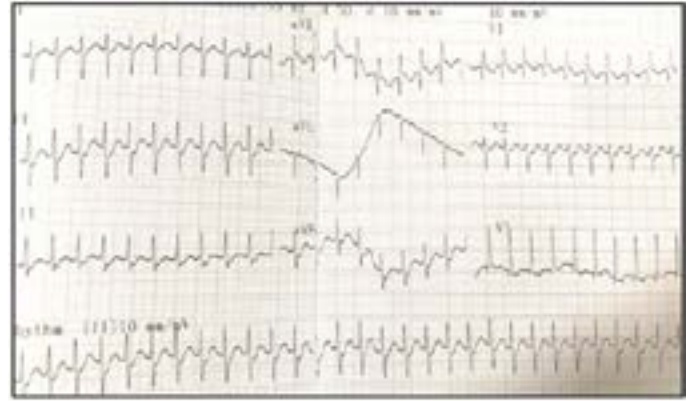
BULGULAR

Hastaların ortalama gebelik haftası $38 \pm 0,8$ hafta ve doğum ağırlığı 3362 ± 246 g, erkek/kız oranı 6/1 idi. Olguların hiçbirinde ailede aritmi öyküsü yoktu. Ortalama SVT gelişme yaşı 7,4 gün ve kalp tepe atımı (KTA) 234/dk idi. Tüm olgular medikal tedaviye cevap vermiş olup elektrofizyolojik çalışma gerekmemiştir. Serimizde, tüm olgularda SVT atağında tedavide ilk seçenek olarak adenozin uygulanmış olup tekrarlayan SVT atakları için ek medikal tedavilere gereksinim doğmuştur. Olgularımızdan altı (%85,7) hastaya yineleyen SVT atakları nedeniyle propranolol tedavisi gerekmiştir. Adenozine yanıtız SVT gelişen bir olgumuzda amiodaron infüzyonunun tedricen azaltılması sırasında propranolol tedavisine ek olarak flekainid eklenmiştir. Tedavi sonrası SVT atağı gözlenmemiştir.

OLGU-1

Dış merkezde 28 yaşındaki annenin ikinci gebeliğinden 38. haftada 3464 gram ağırlığında normal spontan yol ile doğan kız bebek, postnatal 18. gününde emmede azalma, hızlı nefes alıp verme şikayetleriyle acil servise başvurmuştu. Hasta septik şok, KKH ön tanısıyla YYBÜ'ye yatırıldı. Başvuru esnasında taşikardik (KTA:180/R), solunum taşipneik/düzensiz (solunum sayısı:60/dk) ve periferik dolaşımı bozuk olan (kapiller dolun zamanı: 4 sn) hasta entübe edilerek mekanik ventilatöre bağlandı. Hemogram incelemesinde lökosit sayısı:16.000/mm³, hemoglobin:10,9 g/dL, trombosit sayısı: 114 000/mm³, C reaktif protein (CRP) 32,5 mg/L, periferik yaymada immatür/toplam nötrofil oranı 0,34 idi. Akciğer ve ayakta karın grafileri normaldi. Elektrokardiyografi sinüzal taşikardi olarak değerlendirildi. Biyokimyasal parametreler normaldi. Genel durumu kötü, tekrarlayan apneleri ve yüzeysel solunumu olması nedeni ile lomber ponksiyon yapılmadı. Septik şok düşünülerek intravenöz sıvı (İV) ve inotrop tedavisi başlandı. Kan ve idrar kültürü alındıktan sonra ampirik antibiyoterapi (ampisilin+sefotaksim) başlandı. Ekokardiyografide (EKO) patent duktus arteriozus (PDA) ve mitral yetmezlik (MY) saptandı. İzlemde taşiaritmi (KTA: 220/dk) gelişmesi üzerine çekilen EKG'de SVT saptandı.

Resim-1: Olgu 1; Supraventriküler taşikardiyle uyumlu elektrokardiyografi, adenozin tedavisi öncesi



Acil olarak, inotrop ilaçlar kesilerek adenozin İV puşe (100 µg/kg) uygulandı. Tekrar adenozin yapılmasına rağmen (150 µg/kg) SVT bulguları devam eden hastaya İV amiodaron infüzyonu ve oral propranolol başlandı. İleri tetkik ve tedavi için hastanemize sevkedilen hasta postnatal 21. gününde YYBÜ'ye alınarak mekanik ventilatöre bağlandı. Yatış fizik muayenesinde SVT (KTA: 230/dk) saptanması üzerine adenozin İV puşe yapıldı; sinüs ritmi (KTA: 120/dk) sağlandı (**Resim 2**)

Resim-2: Aynı olgunun adenozin tedavisi sonrası elektrokardiyografisi, normal sinüs ritmi



Antibiyotik ve antiaritmik tedavilerine devam edildi. Yatışının 4. gününden sonra amiodaron infüzyonu kademeli azaltılarak kesildi ve oral propafenon tedavisine geçildi. Ancak, izlemde aralıklı SVT ataklarının gözlenmesi nedeniyle tedaviye oral amiodaron eklendi. Yatışının 17. gününde yapılan holter elektrokardiyografide (EKG) Wolf Parkinson White (WPW) paterni saptanan hastanın amiodaron tedavisi azaltılarak kesildi. Amiodaron ilişkili tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk gelişmesi üzerine (Tiroid stimulan hormon (TSH):19,8 µIU/mL, Serbest T4 (sT4):1,76 ng/dL) levotiroksin başlandı; kontrol altına alındı. Bir hafta süreyle SVT atağı tekrarlamayan hasta propafenon ve propranolol tedavisi altında taburcu edildi. Halen 3 aylık olan hastanın kontrol muayenelerinde SVT gözlenmemiştir.

OLGU-2

Yirmi sekiz yaşındaki annenin birinci gebeliğinden 39. haftada 3470 gram ağırlığında fetal taşiaritmi nedeniyle sezaryen ile doğan erkek bebek dış merkezde taşikardi ve takipne nedeni ile postnatal 1. saatinde YYBÜ'ye yatırıldı. Hood ile oksijen desteği verilen hastanın EKG'sinde SVT (KTA:245-280/dk) saptandı ve sırasıyla 50,100 ve 100 µg/kg olmak üzere 3 doz adenozin İV puşe yapıldı. Supraventriküler taşikardi atağı kontrol edilemeyen hasta ileri tetkik ve tedavi için hastanemize sevkedildi. İlk yatış muayenesinde taşikardi saptanan hastanın EKG'si SVT ile uyumlu; 100 µg/kg adenozin İV hızlı puşe yapıldı ve kalp hızı 130/dk'ya geriledi. İdame tedavi olarak oral propranolol başlandı.

İzlemede bir kez daha SVT atağı geçiren hastaya tek doz adenozin (100 µg/kg) İV hızlı puşe yapıldı. EKO bulguları normal olarak raporlandı. Mevcut tedavileri altında SVT gözlenmeyen hasta postnatal 10. gününde taburcu edildi. Halen 40 günlük olan bebek düzenli olarak propranolol ve propafenon kullanmakta ve SVT atağı geçirmemektedir.

OLGU-3

Otuz dört yaşındaki annenin ikinci gebeliğinden üçüncü yaşayan olarak 37. haftada sezaryen ile 3550 gram ağırlığında doğan erkek bebek postnatal 18. gününde indirekt hiperbilirubinemi nedeniyle dış merkezde izlenmekte iken SVT gelişmesi üzerine hastanemize sevk edildi. İlk EKG'de SVT (KTA: 220/dk) görülmesi üzerine 2 kez 200 mcg/kg adenozin İV hızlı puşe yapıldı. Supraventriküler taşikardi atağının devam etmesi üzerine hastaya amiodaron (5 mg/kg) İV verildi. Supraventriküler taşikardi bulguları devam eden hastaya sırasıyla 0,5 j/kg ve 1 j/kg olacak şekilde iki kez kardiyoversiyon uygulandı. Sinüs ritmi (KTA:140/dk) sağlandı. İdame tedavi için oral propranolol başlandı. Yatışının 2. gününde genel durumu giderek bozulan hasta entübe edilerek mekanik ventilatörde izleme alındı. EKO incelemesinde küçük atriyal septal defekt (ASD) dışında bulgu saptanmadı. Klinik ve laboratuvar bulguları nekrotizan enterokolit/sepsis ile uyumlu hastaya geniş spektrumlu İV antibiyotiklerle birlikte destek tedaviler başlandı. Aritmi olmaması ve enteral beslenmeye ara verilmesi nedeniyle propranolol kesildi. Ayakta direk batin grafisinde diyafram altında serbest hava görülmesi üzerine bağırsak perforasyonu düşünüldü; peritoneal drenaj uygulandı. Yatışının 4. gününde hasta opere edilerek geniş barsak rezeksiyonu yapıldı. Kısa barsak gelişmesini önlemek amacıyla İV mezenkimal kök hücre (MKH) tedavisi uygulandı. Genel durumu giderek düzelen, SVT atağı gözlenmeyen ve tam enteral beslenen hasta yatışının 72. gününde taburcu edildi. Halen 6 aylık olan hastada antiaritmik tedavi almamaktadır.

OLGU-4

Otuz dört yaşındaki annenin dördüncü gebeliğinden üçüncü yaşayan olarak 38. haftada sezaryen ile 3435 gram ağırlığında doğan erkek bebek postnatal 6. gününde dakriyosistit nedeniyle dış merkezde YYBÜ'ye yatırıldı. Solunumu düzenli (46/dk), KTA:140/dk, kapiller dolum zamanı 2 sn idi. Hemogram incelemesinde lökosit 16.500/mm³, hemoglobin 12,9 g/dL, trombosit sayısı:164.000/mm³, CRP:14,5 mg/L, periferik yaymada immatür/toplam nötrofil oranı:0,22 saptandı. Akciğer ve ayakta karın grafilerinde özellik yoktu. İzlemede SVT (KTA: 240/dk) gelişmesi üzerine adenozin İV puşe uygulandı; sinüs ritmi sağlandı ve hastanemize sevk edildi. Ünitimize alınan hastanın genel durumu orta, yenidoğan refleksleri aktif, sinüs taşikardisi (KTA:175/dk) mevcut olup diğer sistem muayeneleri normaldi. Holter EKG'de WPW paterni gözlemlendi; oral propranolol başlandı. EKO'da anatomik bulgular normaldi. İzlemede SVT atağı tekrarlamayan hasta yatışının 7. gününde taburcu edildi. Halen 4 aylık olan hastada propranolol tedavisine devam edilmektedir.

OLGU-5

Yirmi dört yaşındaki annenin ikinci gebeliğinden 39. haftada normal spontan yol ile 3270 gram ağırlığında hastanemizde doğan erkek bebek taşikardi (KTA:210/dk) saptanması üzerine postnatal 1. günde YYBÜ'ye yatırıldı. Genel durum iyi, yenidoğan refleksleri aktif, diğer sistem muayeneleri normaldi. Holter EKG'de uzun QT saptanan hastaya oral propranolol başlandı. EKO'da küçük sekundum ASD saptandı. İzlemede aritmi gözlenmeyen hasta postnatal 8. gününde taburcu edildi. Halen 3 aylık olan hasta oral propranolol tedavisi almaktadır.

OLGU-6

Yirmi üç yaşındaki annenin birinci gebeliğinden 38 hafta normal spontan vajinal yol ile 3510 gram ağırlığında doğan erkek bebek yenidoğan geçici takipnesi ön tanısıyla YYBÜ'ye yatırıldı. Annede 18 saatlik erken membran rüptürü

(EMR) öyküsü mevcuttu. Yatış muayenesinde taşipne (solunum sayısı: 54/dk) taşikardi (KTA: 190/R) saptanan hasta monitorize edildi. Laboratuvar incelemesinde lökosit sayısı:18.000/mm³, hemoglobin:13,9 g/dL, trombosit sayısı: 134 000/mm³, CRP:12,5 mg/L, periferik yaymada immatür/toplam nötrofil oranı:0,24 idi. Akciğer grafisinde konjesyon bulguları vardı. Hastanın EKG'sinde KTA:275/dk olup SVT ile uyumluydu; 100 µg/kg dozunda 2 kez adenozin İV hızlı puşe yapıldı. Sinüs ritmi görüldü, KTA: 140/dk'ya geriledi. Oral propranolol (1mg/kg/gün) tedavisi başlandı. İzlemede iki kez SVT atağı olan hastaya 100 µg/kg/doz, 2 doz adenozin İV puşe yapıldı. EKO bulguları normaldi. Oral propranolol dozu (2 mg/kg/gün) artırıldı. İzleminde SVT atağı olmayan hasta postnatal 7. gününde taburcu edildi. Halen 40 günlük olan hastanın propranolol tedavisi altında yakın izlemine devam edilmektedir.

OLGU-7

Yirmi altı yaşındaki annenin üçüncü gebeliğinden 37. haftada sezaryen ile 2840 gram ağırlığında dış merkezde doğan erkek bebek antenatal KKH (büyük arter transpozisyonu; BAT) tanılı olması nedeniyle YYBÜ'ye yatırıldı. Yatış fizik muayenesinde sternum solunda 2/6 pansistolik üfürümü olan hastanın diğer sistem muayeneleri doğaldı. Hastaya prostaglandin E1 (PGE1) infüzyonu başlandı. EKO'da BAT, sekundum ASD ve geniş duktus açıklığı saptandı. Postnatal 7. günde "arteriyel switch" operasyonu yapıldı. Postoperatif dönemde SVT (KTA: 215/dk) gelişti; 100 µg/kg adenozin İV puşe yapıldı. İzlemede SVT atakları devam eden hastaya 150 ve 200 µg/kg dozunda adenozin İV tekrar yapıldı ve ardından amiodaron infüzyonu başlandı. Supraventriküler taşikardi kontrol altına alındı, KTA: 150/dk'ya geriledi ve sinüs ritmi elde edildi. Eş zamanlı propranolol başlanan hastanın izleminde amiodaron infüzyonu azaltılarak kesildi ve tedaviye flekainid eklendi. Sonrasında SVT atakları tekrarlamayan hasta postnatal 44. gününde taburcu edildi. Halen iki aylık olan hasta propranolol ve flekainid tedavisi altında yakın izlenmektedir.

TARTIŞMA

Neonatal aritmiler, YYBÜ'de nadir karşılaşılan sorunlardır. Ülkemizde yapılan üç farklı çalışmada neonatal aritmi insidansı %0,4-%0,7 arasında bildirilmiştir (11-13). Bu hastalar içinde SVT sıklığı ise %57,1, %30 ve %40 olarak saptanmıştır. Kliniğimizde yapılan başka çalışmada neonatal aritmi insidansı %0,8 iken, bu hastalar içindeki SVT sıklığı %64,2 olarak saptanmıştır (13). Bu çalışmamızda yatan hastalar arasında SVT insidansı %1,2, aritmiler arasındaki SVT sıklığı ise %63,6 idi. Cinsiyet dağılımına bakıldığında, genelde erkek-kız oranı 1.2-3.2/1 olarak bildirilmektedir (11). Serimizde ise erkek/kız oranı 6/1 idi.

Supraventriküler taşikardi huzursuzluk, emme bozukluğu, taşipne ve kalp yetersizliği bulguları ile ortaya çıkabilir. Yenidoğan dönemindeki SVT'lerin %50'si idiyopatikdir; %24'ünde sepsis, miyokardit, ateş veya ilaç kullanımı gibi (sempatomimetikler) gibi hazırlayıcı faktörler vardır. Hastaların %23'ünde KKH (Ebstein anomalisi, düzeltilmiş transpozisyon) söz konusudur, %22'sinde ise WPW sendromu görüldüğü bildirilmektedir (14). Bu yazıda sunulan olgularda saptanan hazırlayıcı faktörler sepsis (%42,8), WPW (%14,2), uzun QT sendromu (%14,2) ve KKH (BAT) (%14,2) olarak belirtildi.

Birçok yenidoğan SVT'yi ilk saatlerde tolere etmekle birlikte 6-12 saatten daha fazla süren vakalarda kalp atım hacminin azalması sonucunda kalp yetersizliği gelişebilmektedir (15). Diyastol süresindeki azalmaya bağlı olarak koroner arteriyel dolaşım etkilenir, kardiyak debi kısmen azalır, nadiren de kardiyojenik şok gelişebilir. Supraventriküler taşiaritmi nedeniyle takip ettiğimiz bir (%14,2) hastamızda SVT atağı sonrası olası bağırsak perfüzyon bozukluğu sonucu NEK tablosu gelişmiştir.

Supraventriküler taşikardili olguların %10-20'sinde EKG'de WPW paterni mevcuttur. Bizim bir olgumuzda WPW paterni mevcuttu. Bazı doğumsal kalp anomallilerinde (Ebstein anomalisi, tek ventrikül, BAT) SVT'ye eğilim vardır

(15). Arteriyel switch operasyonu yapılan hastamızda da postoperatif dönemde SVT atakları gözlenmişti. Gilljam ve ark. SVT tanısı ile yatırılan 109 yenidoğanı retrospektif olarak inceleyerek SVT'nin başlangıç zamanının median yaşının 1 gün (1-30 gün), ortalama KTA'nın 270 ± 27 /dk. olduğunu bildirmişlerdir (17). Yazarlar, hastaların %48) ilk başvuru sırasında kalp yetersizliği saptandığını ve %17'sinin tedaviye dirençli olduğunu ve elektrofizyolojik çalışma gerektiğini belirtmişlerdir. Hastalarımızda ortalama SVT gelişme yaşı 7,4 gün ve KTA $234,2$ /dk idi. Tüm olgular medikal tedaviye cevap vermiş olup elektrofizyolojik çalışma gerekmemiştir.

Supraventriküler taşikardi tedavisinde vagal uyarılar bir re-entran taşikardinin sonlandırılması için en kolay ve güvenli yoldur. Bu uygulamaya yanıt alınmadığında tercih edilecek ilk ilaç adenoindir (9,16). Yenidoğanlarda adenoinin başlangıç olarak $50 \mu\text{g}/\text{kg}$ dozunda İV hızlı puşe şeklinde verilmesi ve yanıt alınmadığında ise her defasında $50 \mu\text{g}/\text{kg}$ doz artışı yapılarak en yüksek $300 \mu\text{g}/\text{kg}$ 'a kadar uygulanması önerilmektedir (16,17). Gilljam ve ark. hastaların %7'sinin kendiliğinde düzeldiğini ve %44'ünün vagal manevralara yanıt verdiklerini bildirmiştir (17). Etheridge ve ark. yaptıkları çalışmada, 32 SVT'li bebeğin (yaş ortalaması 28 gün) beşinin (% 15,6) spontan, üçünün (%9,4) vagal uyarı ile, birinin (%3,1) yüze buz koyma ile, 14'ünün (% 43,8) adenozin ile, dokuzunun (%28,1) birden fazla ilaçla tedavi edilebildiğini ve SVT'nin tekrarlamadığını bildirmişlerdir (19). Benzer bir çalışmada, SVT nedeniyle izlenen 61 hastadan oluşan seride, hastaların % 75'inin medikal tedavi gerektirdiği, %36,8'inin ilk tedavi seçeneği olarak kullanılan adenozine yanıt verdiği rapor edilmiştir (20). Bizim serimizde, tüm olgularda SVT atağında tedavide ilk seçenek olarak adenozin uygulanmış olup tekrarlayan SVT atakları için ek medikal tedavilere gereksinim olmuştur.

Beta adrenerjik blokörler katekolaminlerin etkilerini bloke ederek ve KTA'yı düşürerek etki ederler; yenidoğanda ilk aşama tedavilere yanıtız olgularda kullanılabilirliği bildirilmektedir (16). Olgularımızda da propranolol tedavisine başarılı yanıt alındı.

Amiodaron sodyum, potasyum ve kalsiyum kanalları üzerine α - ve β -adrenerjik blokerlere benzer etkisi olan ve refrakter SVT tedavisinde önerilen, kompleks bir klas III antiaritmik ilaçtır (9,16). Aksiyon potansiyelinin süresini uzatarak ve refrakter periyodun etkisini artırarak kardiyak kan akımını artırır, kalbin işini ve miyokardiyal oksijen tüketimini azaltır. Kısa dönemde sinus bradikardisi, polimorfik ventriküler taşikardi, hipotansiyon, ventriküler fibrilasyon uzun dönemde ise tiroid fonksiyon bozukluğu, pulmoner fibrozis ve optik nörit gibi yan etkileri görülebilmektedir. Birçok çalışmada yenidoğanlarda SVT tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (19,21). Olgularımızın birinde amiodaron sonrası kısa süreli levotiroksin kullanılması gerekti.

Yenidoğanda SVT'nin uzun dönem tedavisinde henüz ortak bir görüş olmakla birlikte çoğu merkezde uzun dönem tedavide beta blokerler tercih edilmektedir (21). Etheridge ve ark. SVT tanısı alan 33 hastada uzun dönemde antiaritmik tedavi sonuçlarını karşılaştırmıştır. Hastaların 12'sini akut tedavi sonrası ilaçsız izlemişler, altı hastada ise (%50) SVT'nin yinelemesi nedeniyle propranolol ile idame tedavi uygulamışlardır (19). Olgularımızdan altı (%85,7) hastaya yineleyen SVT atakları nedeniyle propranolol tedavisi gerekmiştir.

Ferlini ve ark. yapısal bir kalp hastalığı olmayan ve SVT saptanan 20 yenidoğandan 17'sinde (%85) flekainid ile atakların kontrol altına alındığını bildirmiş, flekainidin ilk tedavi seçenekleri arasında kullanılabilirliğini öne sürmüşlerdir. Üç (%15) hastada refrakter aritmilerin olması sebebiyle tedaviye propranolol eklenmiştir (22). Arteriyel switch operasyonu yapılan ve postoperatif dönemde adenozine yanıtız SVT gelişen bir olgumuzda amiodaron infüzyonunun tedricen azaltılması sırasında propranolol tedavisine ek olarak flekainid eklenmiştir. Tedavi sonrası SVT atağı gözlenmemiştir.

Yenidoğanda SVT tedavide refrakter olabilmekle birlikte akut atak tedavisinde

seçilecek yöntem ve ilaçlarla ilgili ortak bir yaklaşım henüz yoktur. Uzun süre devam eden SVT ataklarının kalp yetmezliği ve multiorgan disfonksiyonuna sebep olabileceği göz önüne alınarak tedavide kullanılan farklı ilaçlar servislere hazır bulundurulmalı ve hastalar yoğun bakım şartlarında yenidoğan, pediatrik kardiyoloji ve kalp-damar cerrahisi bölümleri ile birlikte multidisipliner bir yaklaşımla izlenmelidir.

REFERANSLAR

1. Moak JP. Supraventricular tachycardia in the neonate and infant. *Prog Pediatr Cardiol* 2000; 11:25-38.
2. Nadas AS, Daeschner CW, Roth A, Blumenthal SL. Paroxysmal tachycardia in infants and children: study of 41 cases. *Pediatrics*. 1952;9:167-81. [PubMed]
3. Lundberg Å. Paroxysmal tachycardia in infancy: a clinical and experimental study. *Acta Paediatr*. 1963;52:192-5. [PubMed]
4. Garson A, Gillette PC. Electrophysiologic studies of supraventricular tachycardia in children. I. Clinical-electrophysiologic correlations. *Am Heart J*. 1981;102:233-50. [PubMed]
5. Weindling SN, Saul JP, Walsh EP. Efficacy and risks of medical therapy for supraventricular tachycardia in neonates and infants. *Am Heart J*. 1996;131:66-72. [PubMed]
6. Tanel RE, Walsh EP, Friedman JK, Epstein MR, Bergau DM, Saul JP. Five-year experience with radiofrequency catheter ablation: implications for management of arrhythmias in pediatric and young adult patients. *J Pediatr*. 1997;131:878-87. [PubMed]
7. Tripathi A, Black GB, Park YM, Jerrell JM. Factors associated with the occurrence and treatment of supraventricular tachycardia in a pediatric congenital heart disease cohort. *Pediatr Cardiol*. 2014;35:368-73. [PubMed]
8. Lewis L, Poojari G, Sanoj KM, Kamath SP, Kachane YP. Neonatal arrhythmia with diaphragmatic eventration. *Indian J Pediatr* 2008; 75:1083-5.
9. International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR). International Guidelines 2005 for CPR and ECG-a consensus on science. *Circulation* 2005; 112; III-73-III-90.
10. American Heart Association (AHA) Guidelines for CPR and ECG. *Circulation* 2005; 112; IV-67-IV-77. 11. Park MK. Cardiac arrhythmias. In: Park MK. *Pediatric Cardiology for Practitioners*. 5th ed. Philadelphia, USA: Mosby Elsevier Pres, 2008: 417-444
11. Satar M, Narlı N, Özbarlas N, Yıldıztaş HY. Yenidoğan döneminde aritmi gelişen 21 olgunun değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2006; 49: 107-11.
12. Canpolat E, Korkmaz A, Yurdakök M, ve ark. Neonatal aritmiler: yenidoğan yoğun bakım ünitesinde on yıllık deneyim. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2002; 46: 187-94
13. Kundak AA1, Dilli D, Karagöl B, Karadağ N, Zenciroğlu A, Okumuş N, Doğan V, Uzunalıç N. Non benign neonatal arrhythmias observed in a tertiary neonatal intensive care unit. *Indian J Pediatr*. 2013 Jul;80(7):555-9. doi: 10.1007/s12098-012-0852-3. Epub 2012 Oct 4.
14. Kantoch MJ. Supraventricular tachycardia in children *Indian J Pediatr* 2005; 72:609-19.
15. Park MK. Cardiac arrhythmias. In: Park MK. *Pediatric Cardiology for Practitioners*. 5th ed. Philadelphia, USA: Mosby Elsevier Pres, 2008: 417-444.
16. American Heart Association (AHA) Guidelines for CPR and ECG. *Circulation* 2005; 112; IV-67-IV-77.
17. Gilljam T, Jaeggi E, Gow RM. Neonatal supraventricular tachycardia: outcomes over a 27-year period at a single institution. *Acta Paediatr* 2008; 97:1035-9. 9.

18. Dixon J, Foster K, Wyllie J, Wren C. Guidelines and adenosine dosing in supraventricular tachycardia. *Arch Dis Child* 2005; 90(11):1190-1
19. Etheridge SP, Judd VE. Supraventricular tachycardia in infancy: evaluation, management, and follow-up. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999; 153:267-71.
20. Balaguer Gargallo M, Jordán García I, Caritg Bosch J, Cambra Lasosa FJ, Prada Hermogenes F, Palomaque Rico A. Supraventricular tachycardia in infants and children. *An Pediatr* 2007; 67:133-8
21. Yildirim SV, Tiker F, Cengiz N, Kiliçdağ H. Recurrent Supraventricular Tachycardia in a Newborn Treated with Amiodarone: Is Hyperkalemia the Apparent Cause?. *Pediatr Cardiol* 2005; 26:879-80
22. Ferlini M, Colli AM, Bonanomi C, Salvini L, Galli MA, Salice P, Ravaglia R, Centola M, Danzi GB. Flecainide as first-line treatment for supraventricular tachycardia in newborns. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2009 May;10(5):372-5. doi: 10.2459/JCM.0b013e328329154d.

DOI: 10.38136/jgon.639944

Kozmetik Ürünlerdeki Bazı Kimyasalların Gebe, Fetüs ve Yenidoğan Sağlığına Etkisi**Effects Of Some Chemicals in Cosmetic Products on Pregnant, Fetus and Newborn Health**Gülüzar SADE¹
Hava ÖZKAN¹Orcid ID:0000-0002-8132-8811
Orcid ID:0000-0001-7314-0934¹ Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Ebelik Bölümü, Erzurum/ Türkiye**ÖZ**

İnsanlar tarih boyunca güzelleşmek, bakımlı olmak, kötü kokuları uzaklaştırmak, dış görünüşlerinin bir kısmını değiştirmek için kozmetik ürünler kullanmışlardır. Başlangıçta insanlar aromatik bitkiler, yağlar, çeşitli bitki özleri ve boyaları kullanmışlardır. Teknolojinin gelişimiyle doğallıktan uzaklaştırılmış, kimyasallarla kalıcılığı ve kullanım süresi artırılmış ürünler kullanmaya başlamışlardır. Kozmetik ürünlerdeki çeşitliliğin artması insanların kimyasal ürünlere maruziyetini de arttırmıştır. İnsanlar kozmetik ürünlerdeki kimyasalları vücutlarına genelde deri yoluyla alırlar ancak bazen ağız yoluyla ve inhalasyon şeklinde de almaktadırlar. Bir kimyasal maddenin zararlı etkilerinin ortaya çıkması için hayatın hangi döneminde kullanıldığı, kullanım süresi ve miktarının ne kadar olduğu, diğer maddelerle etkileşimi ve vücutta kalma süresinin bilinmesi önemlidir. Kozmetik ürünlerin kullanımında en riskli dönem gebelik, yenidoğan ve adölesan dönemleridir. Bu dönemlerde kozmetik ürün kullanımı süreklilik arz eder ve içindeki kimyasallar belli bir eşik değeri üzerine çıkarsa gebe, fetüs, yenidoğan ve adölesan dönemindeki bireyin sağlığını olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Kozmetik ürünlerdeki kimyasallar abortusa, ölü doğuma, düşük doğum ağırlığına, intrauterin gelişim geriliğine, doğumsal defektlere, erken doğuma, bazı kanserlere, kadın ve erkeklerde infertiliteye, pubertenin gecikmesine, endokrin sistem bozuklukları ile bazı sistemik hastalıklara neden olabilmektedir. Kozmetik ürünlerin gebe, fetüs ve yenidoğan sağlığına etkisinin zararsız olduğu ispatlanana kadar her türlü kozmetik ürüne şüpheyle yaklaşılmalı ve gerekmedikçe kullanılmamalıdır. Konu ile ilgili daha fazla çalışmalar yapılarak kanıt düzeyleri oluşturulmalıdır. Gebelikte kozmetik ürün kullanımı konusunda sağlık profesyonelleri tarafından halk bilinçlendirilmelidir. Bu derlemede kozmetik ürünlerdeki bazı kimyasalların gebe, fetüs ve yenidoğan sağlığına etkilerine dikkat çekmek amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Gebe, fetüs, kozmetik ürün, kimyasal madde, yenidoğan sağlığı

ABSTRACT

Throughout history, people have used cosmetic products to flourish, to be well-groomed, to remove bad odors and to change part of their appearance. Initially people used aromatic plants, oils, various plant extracts and dyes. With the development of technology, they have started to use products that have been removed from naturalness and whose durability and usage time have been increased with chemicals. The increase in the variety of cosmetic products has increased the exposure of people to chemical products. People usually take chemicals from cosmetics into their bodies through the skin however, they sometimes take by mouth and inhalation. For the harmful effects of a chemical substance, it is important to know what period of life it is used, how long it is used and how much it is used, its interaction with other substances and the duration of its stay in the body. The most risky period in the use of cosmetic products is pregnancy, newborn and adolescent periods. During these periods, the use of cosmetic products is continuous and if the chemicals in it rise above a certain threshold value, it may adversely affect the health of the individual during pregnancy, fetus, newborn and adolescence. Chemicals in cosmetic products can cause abortion, stillbirth, low birth weight, intrauterine growth retardation, congenital defects, preterm labor, some cancers, infertility in women and men, delayed puberty, endocrine system disorders and some systemic diseases. Until the effect of cosmetic products on pregnant, fetus and newborn health is proved to be harmless, any cosmetic product should be approached with suspicion and should not be used unless necessary. Further studies should be conducted to establish evidence levels. Health professionals should raise public awareness of the use of cosmetic products during pregnancy.

In this review, it is aimed to draw attention to the effects of some chemicals in cosmetic products on pregnant, fetus and newborn health.

Keywords: Pregnant, fetus, cosmetic product, chemical substance, newborn health

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:

Gülüzar SADE

Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Ebelik Bölümü, Erzurum/ Türkiye

E-mail: bukogen@hotmail.com

Başvuru tarihi :30.10.2019

Kabul tarihi : 17.04.2020

GİRİŞ

Türkiye'de 2005 yılında yayınlanan 5324 sayılı kozmetik yönetmeliğine göre kozmetik ürün; "insan vücudunun epiderma, tırnaklar, kıllar, saçlar, dudaklar ve dış genital organlar gibi değişik dış kısımlarına, dişlere ve ağız mukozasına uygulanmak üzere hazırlanmış, tek veya temel amacı bu kısımları temizlemek, koku vermek, görünümünü değiştirmek ve/veya vücut kokularını düzeltmek ve/veya korumak veya iyi bir durumda tutmak olan bütün preparatları veya maddeleri kapsar." şeklinde tanımlanmaktadır (1).

Kozmetik ürünler; uygulama bölgesine, ürünün kullanım amacı ve yapısına göre üç grupta sınıflandırılmaktadır (2-3). (Tablo 1)

Tablo 1: Kozmetik Ürünlerin Sınıflandırılması2-3

Kozmetik Ürünler		
Uygulama Bölgesi	Kullanım Amacı	Ürün Yapısı
<ul style="list-style-type: none"> İnsan vücudunun dış kısmına uygulananlar Deriye uygulananlar Saç, kıl ve tırnaklara uygulananlar Dış genital organlara uygulananlar Dişler ve ağız boşluğuna uygulananlar 	<ul style="list-style-type: none"> Temizleyiciler Nemlendirici ve yumuşatıcılar Besleyiciler Kırıksıklık gidericiler Leke gidericiler Bronzluk vericiler Güneşten koruyucular Bebek kozmetikleri 	<ul style="list-style-type: none"> Çözeltiler Süspansiyonlar Emülsiyonlar Kremeler Patlar Jeller Tozlar

İnsanlar tarih boyunca kozmetik ürünleri temizlemek, güzelleşmek, çekici görünmek, vücudun belli bir kısmının görüntüsünü değiştirmek, vücudun görünen kısmının sağlığını korumak ve kötü kokuları uzaklaştırmak amacıyla kullanmışlardır (2,4). Amacına uygun şekilde kullanılan kozmetik ürünler ise bireylerin güven duygusunu arttırmakta, fizyolojik ve psikolojik olarak sağlıklarını olumlu yönde etkilemektedir (4). Ancak son zamanlarda yaygınlaşan kozmetik ürün kullanımı ve ürünlerdeki çeşitlilikle birlikte, hayatımıza binlerce kimyasal maddenin girmesi, günlük kozmetik ürün kullanımında ki artış kimyasal maddelere maruz kalma durumunu da arttırmıştır (5). Kozmetik ürünlerin geneli ciltten emilerek, bazıları mukozal yüzeye uygulanarak bazıları ağız yoluyla bazıları ise solunum yoluyla vücuda girerek maruziyet oluştururlar (6-7).

Kozmetik ürünlerin içerisinde bulunmaması gereken maddeler konusunda ülkemizde ve Avrupa Birliği ülkelerinde yasal sınırlamalar getirilmiştir. Ülkemizdeki kozmetik kanununa göre; kullanıma hazır bir kozmetik ürününün uygun kullanım şartlarında insan sağlığına zarar vermeyecek özellikte olması gerekmektedir (8). Ancak yasalarla belirtilmesine rağmen, kozmetik ürün kullananlar üzerinde yapılan bir çalışmada yaklaşık %12'sinin istenmeyen etkilere maruz kaldığı belirlenmiştir (9). Kozmetik ürünlerin istenmeyen etkileri ise; "kozmetik intolerans sendromu, kontakt dermatitler, fotokontakt dermatit, kontakt ürtiker, akne/follikülit, deri ve eklerinde renk değişikliği, diğer lokal yan etkiler, sistemik yan etkiler"dir (10). Günümüzde kozmetik ürünlerin içeriğinin oluşturulması için yaklaşık on bin kimyasal maddenin kullanıldığı bildirilmektedir (11-13). Ancak bu kimyasal maddelerin düşük toksisiteye sahip ve güvenli olduğu bildirilse de zararlı etkilerin ortaya çıkması için belli bir eşik değerini üzerine çıkması gerekmektedir. Bunun içinde kimyasal maddenin alınma şekli, kullanım süresi, diğer maddelerle etkileşimi, vücutta kalma süresine bağlı sağlık üzerinde farklı etkileri gözlenmektedir (4-5,14).

Kozmetik ürünlerin içeriklerinde etken maddeyle birlikte birçok kimyasal madde de yer alır. İçerilerinde bulunan kimyasallar ise "koruyucular, parfümler, fitalatlar ve diğer yumuşatıcılar, bisfenol A, parabenler, benzofenonlar, polisiklikmikler, triklosan, dioksan, organik çözücüler, pigmentler, formaldehit, ağır metaller, etkinliği ve etki süresini artıracak diğer katkıları"dır (7). Yapılan

çalışmalarla sağlığı olumsuz etkileyen ve en sık kullanılan maddeler ise; "formaldehit, fitalat, paraben, sodyum lauril sülfat (SLS) ve sodyum lauril eter sülfat (SLES), parafin, benzofenon, etanolamin, 1,4-dioksan, fenilenediamin, rezorsinol, silikon, kömür katranı, alüminyum, kurşun, civa ve koku kimyasalları"dır (5).

Günlük yaşamda kullanımı oldukça artan kozmetik ürünler ve içeriğindeki kimyasallar kanser, infertilite ve doğum defektleri gibi birçok sağlık sorununun etiolojisinden sorumlu tutulmaktadır (15). Kimyasal maddelerle temasın insan sağlığına en zararlı olduğu dönemler gebelik, süt çocuğu ve adolesan dönemdir (4). Nordeng ve ark. tarafından 2004'te gebelikte kozmetik ürün kullanımı incelemek için yaptıkları çalışmada; gebelerin %36'sının gebelik süresince ortalama 1,7 kozmetik ürün kullandığı bildirilmektedir (16). Gebelik ve emziliklik döneminde kozmetik ürünleri bazı kadınlar "akne vulgaris, stria gravidarum, kloazma, postpartum telogen effluvium, hirsutizm, palmar eritem, kserozis gibi" gebelikte ortaya çıkan ya da daha önceden var olan dermatozların giderilmesinde ayrıca bakımlı, sağlıklı ve güzel görünebilmek için kullanmaktadır (17). Gebelikte maruz kalınan kimyasallar abortusa, ölü doğuma, plasenta tarafından zararsız hale getirilemediği için fetusta birçok defekte, düşük doğum ağırlığına, endokrin ve diğer sistemlerde gelişim bozukluklarına neden olabilmektedir (4,18).

Bu çalışmada kozmetik ürünlerde bulunan bazı kimyasalları ve hangi ürünlerde bulduklarını incelemek, bu kimyasalların gebe, fetüs ve yenidoğan sağlığına etkilerine dikkat çekmek amaçlanmıştır.

Ağır metaller: Vücutta birikerek zehirlenmelere neden olabilmektedir.

Kurşun; Üretilen rujların %61'inin içeriğinde mevcut, özellikle rengin uzun süre kalıcı olduğu rujlarda miktarı daha fazladır. Sindirim sistemine geçmediği sürece sorun yaratmayacağı düşünülmektedir (19). Bir gebenin kanındaki ya da kord kanındaki kurşun düzeyi %10 mikrogramın altında olması beklenmektedir. Ancak gebelikte maruz kalınan kurşun miktarı minimal bile olsa plasenta bariyerini geçerek fetüsün mental fonksiyonu olumsuz etkilemektedir. Eğer doz yüksekse abortuslara, erken membran rüptürüne ve erken doğuma neden olabilmektedir (20). Emzirme döneminde ise anne sütüne geçerek yenidoğanın sağlığını olumsuz etkilemektedir (19). Kurşun maruziyeti ayrıca konuşma ve öğrenme güçlüğüne, davranış sorunlarına, hem kadın hem erkeklerde infertiliteye neden olabilmekte ve kızlarda puberte başlangıcını geciktirebilmektedir (6).

Kadmiyum: Renk vericilerde ve rujlarda bulunur. İnsan vücudunda normalde 40 mg kadar kadmiyum bulunabilir (21). Eşik değerini üzerinde olması, DNA yanlış eşleşmelerinin düzeltilmesini inhibe ederek malignitelere yol açabilmekte (6), böbrekleri etkilemekte, kalsiyum metabolizma bozukluğuna, böbrek taşlarına ve gebelikte hipertansiyona neden olmaktadır (15). Prenatal dönemde yapılan hayvan çalışmalarında kadmiyum temasının düşük doğum ağırlığı, iskelet anomallileri, nörotoksitate, davranış ve öğrenme problemlerine neden olduğu bildirilmektedir (22). Ayrıca çocuklarda yapılan birkaç çalışmada saç kadmiyum düzeyi ile zekâ puanı arasında ters bir ilişki olduğu belirtilmektedir (23). Gebelikte kadmiyum plasentada birikerek fetüste gelişim geriliğine ve düşük doğum ağırlığına neden olmaktadır (24).

Krom: Rujlarda ve renk vericilerde bulunur. Bazı besin öğeleri ile de vücuda alınır. Vücutta eksik bulunması da sağlık sorunlarına neden olmaktadır. Genellikle +6 değerli krom zehirlenmeye sebep olmaktadır (25). Krom zehirlenmesi ise ciltte döküntüye, böbrek ve karaciğer hasarına, akciğer kanserine, solunum yolu hastalıklarına ve ölüme neden olabilmektedir (26).

Endokrin Bozucular: Genel olarak birçok kimyasal maddeyi kapsar. En çok plastik sanayi, kişisel bakım ürünleri, endüstriyel ürün ve atıklarda bulunmaktadır. Ayrıca işlenmiş veya paketlenmiş bitkisel ürünlerde de bulunabilmektedir (27). Bisfenol A (BFA), fitalatlar (Dietilhekzil fitalat (DEHP), monobütilfitalat

(MBP), monoetil fitalat (MEP)), parabenler zararlı olduğu bilinen endokrin bozuculardır (28-29). Endokrin bozuculara maruz kalındığında; insanlarda sperm sayısını azalttığı, testis ve meme kanseri görülme sıklığının arttığı, yardımcı üreme teknikleriyle olan doğumların arttığı, erkek yenidoğanlarda inmemiş testis ve hipospadiasa neden olduğu bildirilmektedir (30-31). Endokrin bozucuların zararlı etkilerinin ortaya çıkmasında maruz kalınan doz ve etkilenme süresi önemli olan faktörlerdir. Etkilenme süresi ne kadar uzarsa ya da doz miktarı ne kadar artarsa oluşabilecek zararlı etki şiddeti artmakta ve aynı anda birçok sistemi etkileyebilmektedir.

Bisfenol A; Kozmetiklerin içerisinde bulunan, östrojeni taklit eden bir endokrin bozucudur (31). En çok bebek biberonlarında ve konserve kutularını iç kısmında bulunmaktadır (32). Bebekler için anne sütüyle alınarak ta maruz kalmak mümkündür (33). Özellikle üreme sağlığına zararlı etkilerinden dolayı bebekler için üretilen ürünlerde (biberon, emzik, bez gibi) BPA'nın kullanımı birçok ülkede yasaklanmıştır (27).

Fitalatlar: DEHP kozmetiklerde en çok kullanılan fitalat türüdür (29). Oje, losyon, sabun, temizleyiciler, saç bakım ürünleri, oda spreyleri gibi pek çok kozmetik ürünün içerisinde mevcuttur (4). Endokrin bozuculara yaşamın hangi döneminde maruz kalındığı sekelleri açısından önemlidir (34). Özellikle intaruterin dönemdeki maruziyet fetüste üreme sistemi anomalilerine neden olmaktadır (35). Ayrıca fitalatlar germ hücrelerine zarar vermekte, testesteron ve epididimal spermatozoa seviyesini azaltmakta, başışıklık ve solunum sistemini de olumsuz yönde etkilemektedir (4,36). İkinci trimesterdeki gebelerle yapılan çalışmada; MBP, MEP ve MEHP konsantrasyonları ile serbest ve total T4 arasında negatif ilişki saptanmıştır. Gebelerde fitalat türlerine maruziyetin tiroid aktivitesini değiştirebileceği bildirilmektedir (27-28). İçeriğinde fitalat bulunan saç spreyi ve tırnak cilalarının fetüs ve insanlarda zararlı etkileri görülmemiştir. Ancak yapılan hayvan çalışmalarında erkek cinsel gelişimini etkilediği bildirilmekte ve kullanımı önerilmemektedir (37).

Parabenler: Kozmetik ürün, ilaç ve gıdalarda antimikrobiyal etkileri nedeniyle kullanılan koruyucu kimyasallardır. Ekonomik ve toksite düzeylerinin düşük olması tercih sebebidir (15). Parabenler östrojenik etki gösterdikleri için meme kanseri ve erkek infertilitesi etiolojisinde sorumlu tutulmaktadır. Yapılan invitro çalışmalarda insan meme kanser hücrelerinin büyümesini tetiklediği, meme kanserlerinin sıklıkla antiperspirant (ter önleyici) uygulanan dış bölgede ortaya çıkması, parabenlerin meme kanserini tetiklediği ya da başlattığını öne sürmelerine neden olmuştur (6,38). Propil, metil ve butil parabenlerin erkek infertilitesine neden olabileceği düşünülmektedir (6,39).

Uçucular: Saç spreyi, aseton, deodorant, tırnak cilası gibi kozmetik ürünlerin içeriğinde bulunmaktadır. Bu ürünlerin gebelikte kullanılması ise intrauterin dönemde başlayan ve doğum sonrası devam eden gelişme geriliği, fetal alkol sendromuna benzeyen dismorfik değişikliklere neden olmaktadır (40).

Fenilendiamin, aminofenos, etanolamin: Saç boyalarının içeriğinde bulunan saç kimyasallardır. Bu maddelerin yüksek doz kullanımı deney hayvanlarında teratojenite riskini arttırmaktadır (41). Ancak saç boyalarının deriden emilim miktarları düşük düzeydedir ve bu doz fetüs için zararsızdır. Bu durum ACOG (American Congress of Obstetrician and Gynecologists) tarafından da onaylanmıştır. Fakat kalıcı boyaların içerdiği kimyasalların insanlar üzerindeki etkileri test edilmediği için özellikle birinci trimester olmak üzere gebelikte kullanımı önerilmemektedir. Gebelikte bu dönemde saç boyalarının önerilmemesinin nedeni emilimiyle ilgili değil etrafa dağılan amonyum buharının solunmasının fetüsü daha çok risk altına sokmasıyla ilgilidir. Boyama işlemi iyi havalandırılan bir ortamda yapılmalı ancak gerekmiyorsa da yapılmamalıdır (42).

Peroksit: Diş beyazlatıcıların içerisinde bulunur, yutulması durumunda yetişkine zarar vermezken fetüse etkisi bilinmediği için gebelikte diş beyazlatma işlemi önerilmez (37).

Triklosan ve Triklokarban: Sabunlarda ve bazı diş macunlarının içeriğinde bulunur. Antimikrobaldır. Üreme hormonlarını ve tiroit fonksiyonlarını olumsuz etkilemektedir (37).

Formaldehit: Sabun, deodorant, şampuan, ağız hijyen ürünlerinde koruyucu, tırnak sertleştiricilerde katkı maddesi olarak bulunan kimyasaldır. Bu kimyasal; üreme hücrelerine zarar vermekte, primer ve sekonder infertiliteye neden olmakta (43), gebelik ve embriyonal gelişimi olumsuz etkilemekte (44), spontan abortus, anemik ve düşük doğum ağırlıklı bebek gibi anomalilere (45), sperm sayısı ve miktarında azalmaya neden olmaktadır (46). Formaldehit kansorejen bir kimyasaldır ve IARC (International Agency for Research on Cancer) tarafından kabul edilmiştir. Ayrıca solunum, sinir, immün sistem, kardiyovasküler sistem, cilt, göz üzerine de zararlı etkileri olduğu bildirilmiştir (47-48).

Oksibenzon: Güneş koruyucu ve ultraviyole engelleyici kozmetiklerde bulunan bir kimyasaldır. Yapılan bir çalışmada oksibenzonun düşük doğum ağırlığına neden olduğu bildirilmiştir ancak ileri düzey çalışmalar yapılarak kanıtlanmamıştır. Gebelikte hormonlar cildin güneşe hassasiyetini artırmaktadır, güneşten korunmak için şapka, elbise vs. kullanılmalıdır. Bronzlatıcı ürünlerin gebelikte kullanımı ile ilgili çalışma mevcut değildir ve bu dönemde kullanımı önerilmemektedir (37).

Magnezyum silikat: Pudraların (talk) içeriğini oluşturmaktadır. Perineal bölgeye uygulanan pudranın over kanser riskinde artışa neden olduğu bildirilmiş ancak net doz ve risk ilişkisi saptanamamıştır. Perineal talk kullanımının kanserojenik olduğu 2006 yılında IARC tarafından bildirilmiştir (6).

SONUÇ

İnsanlar arasında cinsiyet, yaş, kültürel yapı, ekonomik durum gözetmeksizin kullanılan kozmetik ürün çeşidi ve miktarı artmaktadır. İki ucu keskin bir bıçağa benzeyen kozmetik ürünler bir yandan güzelleştirip, değiştirip, kötü kokuları baskımlarken bir yandan da içeriklerinde kimyasallarla insan sağlığında geri dönüşümsüz tahribatlara neden olabilmektedir. Kozmetik ürünlerin içerisinde bulunan ağır metaller, endokrin bozucular, formaldehit, oksibenzon, uçucular, magnezyum silikat, peroksit, triklosan, triklokarban, fenilendiamin, aminofenos ve etanolamin gibi kimyasalların özellikle gebe, fetüs ve yenidoğan sağlığına birçok olumsuz etkisi vardır. Bu kimyasallar; abortusa, ölü doğuma, düşük doğum ağırlığına, intrauterin gelişim geriliğine, doğumsal defektlere, erken doğuma, bazı kanserlere, kadın ve erkeklerde infertiliteye, pubertenin gecikmesine, endokrin sistem bozuklukları ile bazı sistemik hastalıklara neden olabilmektedir.

Tüm bu bilgiler ışığında; kozmetik ürünlerin gebe, fetüs ve yenidoğan sağlığına etkisinin zararsız olduğu ispatlanana kadar her türlü kozmetik ürüne şüphayle yaklaşılmalı, gebelikte zorunlu haller dışında kullanımı önerilmemelidir. Gebelikte endokrin etkilenmeye ve zararlı etkilere neden olabilecek kozmetik ürünlerin kullanımı konusunda farkındalığın artırılması için sağlık profesyonellerinin (doktor, ebe, hemşire, eczacı) konu hakkında bilgilendirilmesi gerekmektedir. Sağlık profesyonelleri ise eğitici rollerini kullanarak konu hakkında toplumu bilinçlendirebilir. Daha doğru ve güvenilir bilgi verebilmek için kozmetik ürünlerin zararlı etkileri üzerine iyi planlanmış ve geniş kapsamlı daha fazla deneysel çalışma yapılmalıdır.

REFERANSLAR

1. TC Sağlık Bakanlığı. Kozmetik Yönetmeliği. Erişim Tarihi: 08.10.2019. Available from: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2005/05/20050523-3.htm>
2. Türk Eczacılar Birliği-Eczacılık Akademisi. Kozmetik Ürünlerin Tanımı. Erişim Tarihi:08.10.2019. Available from: http://e-kutuphane.teb.org.tr/pdf/tebakademi/ilac_disi/1.pdf
3. TC Milli Eğitim Bakanlığı. Güzellik ve Saç Bakım Hizmetleri, Temel Kozmetik. Erişim Tarihi: 08.10.2019. Available from: http://megep.meb.gov.tr/mte_program_modul/moduller_pdf/Temel%20Kozmetik.pdf




- 4.Kocaöz S, Eroğlu K. Kozmetik ürünler ve kadın sağlığı. TAF Prev Med Bull. 2014;13(5):413-20. DOI:10.5455/pmb1-1369226059.
- 5.Özden S, Saygılı M, Sütütemiz N. Kozmetik ürünlerin tüketiminde sağlık bilincinin rolü. IBANESS Kongreler Serisi; 9-10 Mart 2019; Tekirdağ, Türkiye. XI. Kongre Özel Dergisi, 2019; 791-892.
- 6.Çağlar AB, Saral S. Kozmetolojide toksisite sorunu. Turk J Dermatol. 2014; 4: 248-51.
- 7.Arica DA, Selçuk LB, Aran T, Ateş E, Yaylı S, Bahadır S. Gebelikte kozmetik ve kişisel bakım ürünü kullanımı. Turk J Dermatol. 2017;11:22-7. DOI: 10.4274/tdd.3210.
- 8.Köse Ö, Sabuncuoğlu S, Erkekoğlu P, Gümüşel BK. Kozmetovijilans: Avrupa ve Türkiye'deki güncel durumu, uygulamaları ve kozmetovijilans anketleri. FABAD J. Pharm. Sci. 2018;43(1):79-90.
- 9.Vigan M, Castelain F. Cosmetovigilance: definition, regulation and use in practice. Eur J Dermatol. 2014;24(6):643-9. DOI: 10.1684 / ejd.2014.2493.
- 10.Kaymak Y, Tırmaksız F. Kozmetik ürünlere bağlı istenmeyen etkiler. Dermatose. 2007;1:39-48.
- 11.Brzóška M, Borowska S. Metals in cosmetics: implications for human health. Journal of Applied Toxicology. 2015;35(6):551-72. DOI: 10.1002 / jat.3159.
- 12.Borlu M. Kozmetiklerle oluşan kontakt alerji paternleri. Türkiye Klinikleri Journal of Cosmetic Dermatology Special Topics. 2012;5(1): 87-93.
- 13.Castaneda-Tardan MP, Zug KA. Patterns of cosmetic allergy. Dermatologic Clinics. 2009;27(3):265-80. DOI: 10.1016 / j.det.2009.05.014.
- 14.Scheman A. Adverse reactions to cosmetic ingredients. Dermatologic Clinics. 2000;18(4): 685-98. DOI: 10.1016 / S0733-8635 (05) 70.220-5.
- 15.Bülez A, Uçtu AK. Kozmetolojide kullanılan bazı kimyasalların gebelik, yenidoğan ve genel sağlık üzerine etkileri. STED. 2018;27(6):421-26.
- 16.Nordeng H, Havnen GC. Use of herbal drugs in pregnancy: a survey among 400 Norwegian women. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2004;13(6):371-80. DOI: 10.1002 / pds.945.
- 17.Yıldız H, Abuaf ÖK. Gebelik ve emzirme döneminde kozmesötik kullanımı. Türkderm. 2013;47(4):194-9. DOI: 10.4274/turkderm.04557.
- 18.Silbergeld EK, Patrick TE. Environmental exposures, toxicologic mechanisms, and adverse pregnancy outcomes. Am J Obstet Gynecol. 2005;192(5):11-21. DOI: 10.1016 / j.ajog.2004.06.117.
- 19.Yalvaç S, Kandemir NÖ. Gebelikte kozmetoloji: yüz-cilt bakımı, makyaj ve saç boyalarının gebeliğe etkisi. Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst-Special Topics. 2013;6(3):46-50.
- 20.Bilir N. Çalışma hayatı ve üreme sağlığı. STED. 2002;11(3):86-90.
- 21.Demir N, Göktürk T, Akçay O. Bazı kozmetik ürünlerde ağır metal (pb, cd) tayini. SDU Journal of Science (E-Journal). 2014;9(2):194-200.
- 22.Örün E, Yalçın SS. Kurşun, civa, kadmiyum: çocuk sağlığına etkileri ve temasın belirlenmesinde saç örneklerinin kullanımı. Ankara Üniversitesi Çevrebilimleri Dergisi. 2011;3(2):73-81. DOI: 10.1501 / Csaum_0000000056.
- 23.Viaene MK, Masschelein R, Leenders J, De Groof M, Swerts LJ, Roels HA. Neurobehavioural effects of occupational exposure to cadmium: a cross sectional epidemiological study. Occup Environ Med. 2000;57(1):19-27. DOI: 10.1136 / oem.57.1.19.
- 24.Yang Q, Wen SW, Smith GN, Chen Y, Krewski D, Chen XK. et al. Maternal cigarette smoking and the risk of pregnancy-induced hypertension and eclampsia. International Journal of Epidemiology. 2005;35(2):288-93. DOI: 10.1093 / ije / dyi247.
- 25.WHO. Trace Elements in Human Nutrition and Health. Erişim Tarihi: 08.10.2019. Available from: <https://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/9241561734/en/>
- 26.Ayenidoğan JG, Yusuf AM, Adekunle AS, Makinde OW. Heavy metal exposure from personal care products. Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology. 2010;84(1):8-14. DOI: 10.1007 / s00128-009-9867-5.
27. Yaman Ü, Erkekoğlu P, Gümüşel BK. Endokrin bozucu kimyasal maddeler ve tiroid üzerine etkileri: poliklorlu bifeniller, ftalat ve bisfenol a. Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy. 2015;35(1):1-19.
- 28.Huang PC, Kuo PL, Guo YL, Liao PC, Lee CC. Associations between urinary phthalate monoesters and thyroid hormones in pregnant women. Human Reproduction. 2007;22(10):2715-22. DOI: 10.1093 / humrep / dem205.
- 29.Frederiksen H, Skakkebaek NE, Andersson AM. Metabolism of phthalates in humans. Mol Nutr Food Res. 2007;51(7):899-911. DOI: 10.1002 / mnfr.200600243.
- 30.Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. BMJ. 1992;305(6854):609-13. DOI: 10.1136 / bmj.305.6854.609.
- 31.Toppari J, Larsen JC, Christiansen P. Male reproductive health and environmental xenoestrogens. Environ. Health Perspect. 1996;104(Suppl 4):741-803. DOI: 10.1289 / ehp.96104s4741.
- 32.Von Goetz N, Wormuth M, Scheringer M, Hungerbühler K. Bisphenol a: how the most relevant exposure sources contribute to total consumer exposure. Risk Analysis. 2010;30(3):473-87. DOI: 10.1111 / j.1539-6924.2009.01345.x.
- 33.Sun Y, Irie M, Kishikawa, N, Wada M, Kuroda N, Nakashima K. Determination of bisphenol A in human breast milk by HPLC with columnswitching and fluorescence detection. Biomed Chromatogr. 2004;18(8):501-7. DOI: 10.1002 / bmc.345.
- 34.Ye X, Kuklenyik Z, Needham LL, Calafat AM. Measuring environmental phenols and chlorinated organic chemicals in breast milk using automated on-line columnswitching high performance liquid chromatography isotope dilution tandem mass spectrometry. J. Chromatogr. B Biomed. Sci. 2006;831(1-2):110-5. DOI: 10.1016 / j.jchromb.2005.11.050.
- 35.Weuve J, Saïnchez BN, Calafat AM, Schettler T, Green RA, Hu H. et al. Exposure to phthalates in neonatal intensive care unit infants: urinary concentrations of monoesters and oxidative metabolites. Environ Health Perspect. 2006;114(9):1424-31. DOI: 10.1289 / ehp.8926.
- 36.Durmuş E, Özmert EN. Fitalatlar ve çocuk sağlığı. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2010;53(4):305-17.
- 37.Koniecki D, Wang R, Moody RP, Zhu J. Phthalate in cosmetic and personal care products: concentrations and dermal exposure. Environmental Research. 2011;111(3): 329-36. DOI: 10.1016 / j.envres.2011.01.013.
- 38.Tanrıverdi HA. Gebelikte toksisite ve teratojenitenin temelleri. Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst-Special Topics. 2013;6(3):1-6.
- 39.Castelain F, Castelain M. Parabens: a real hazard or a scare story? European Journal of Dermatology. 2012;22(6):723-7. DOI: 10.1684 / ejd.2012.1835.
- 40.Crinnion WJ. Toxic effects of the easily avoidable phthalates and parabens. Alternative Medicine Review. 2010;15(3):190-6.
- 41.Kaya B, Özcan ME. Uçucu bağımlılığı ve kötüye kullanımı: epidemiyoloji, risk grupları ve önleme programlarının gerekliliği. Klinik Psikiyatri. 1999;2(3):189-96.
- 42.Eken ZE, Taşkın T, Alper S. Saç kozmetikleri ve kamufaj teknikleri. Türkderm. 2014;48: (Özel Sayı 1): 64-9. DOI: 10.4274/turkderm.48.s15.

43. Blackmore-Prince C. Chemical hair treatments and adverse pregnancy outcome among Black women in central North Carolina. *American Journal of Epidemiology*. 1999;149(8):712-6. DOI: 10,1093 / oxfordjournals.aje.a009879.
44. Thrasher JD, Kilburn KH. Embryo toxicity and teratogenicity of formaldehyde. *Archives of Environmental Health: An International Journal*. 2001;56(4):300-11. DOI: 10,1080 / 00039890109604460.
45. Halperin WE, Goodman M, Stayner L, Elliot LJ, Keenlyside RA, Landrigan PJ. Nasal cancer in a worker exposed to formaldehyde. *JAMA*. 1983;249(4):510-16. DOI: 10,1001 / jama.1983.03330280056031.
46. Taskinen H, Kyyronen P, Hemminki K, Hoikkala M, Lajunen K, Lindbohm ML. Laboratory work and pregnancy outcome. *J Occup Med*. 1994;36(3):311-9. DOI: 10,1097 / 00043764-199403000-00008.
47. Chowdhury AR, Gautam AK, Patel KG, Trivedi HS. Steroidogenic inhibition in testicular tissue of formaldehyde exposed rats. *Indian J Physiol Pharmacol*. 1992;36(83):162-8.
48. IARC. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, No. 88 Formaldehyde, 2-Butoxyethanol and 1-tert-Butoxypropan-2-ol. Erişim Tarihi: 08.10.2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326468/>

DOI: 10.38136/jgon.677251

İnfertilite ve Mikrobiyota Arasındaki İlişki Üzerine Bir Literatür Derleme A Literature Review On Relationship Between Infertility and Microbiota

Meryem ÖNGEN¹
Nurcan KIRCA¹
İlkay BOZ¹

 Orcid ID:0000-0001-8708-3336
 Orcid ID:0000-0003-1856-4026
 Orcid ID:0000-0002-3259-9351

¹ Akdeniz Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği

ÖZ

Mikrobiyotanın kadın ve erkek fertilitesi üzerinde önemli etkilere sahip olduğu düşünülmektedir. Bu derlemenin amacı mikrobiyota ile infertilite arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarını incelemek ve bu konuda sağlık bakım profesyonellerinin farkındalığını arttırmaktır. Yapılan çalışmalar kadın ve erkek genital organlarında birçok patojen ve nonpatojen etkenin yer aldığını ve baskın florayı oluşturan *Lactobacillus*'un fertilitenin korunmasında önemli etkileri olduğunu kanıtlamaktadır. Ayrıca ovaryen follikül sıvısındaki mikrobiyal etkenlerin gebelik sonuçlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bunun yanı sıra oral sağlığın da üreme sağlığı, gebeliğin oluşması ve fetal gelişim üzerine etkileri olduğu ortaya çıkarılmıştır. Erkek genitouriner sistemine ait mikrobiyotanın üreme sistemi sağlığı ve fertilité üzerine etkileri olduğu çalışmalarda görülmüştür. Ancak seminal mayide yer alan patojenlerin kökeni net bir şekilde açıklanamamıştır. Üreme sağlığı açısından probiyotiklerin kullanımının fayda sağlayabileceği çalışmalarla desteklenmektedir. Mikrobiyotanın fertilité üzerine etkileri konusunda sağlık profesyonellerinin farkındalığının artması ve toplumun eğitilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Fertilité, infertilite, *Lactobacillus*, mikrobiyota

GİRİŞ

Mikrobiyotanın kadın ve erkek fertilitesi üzerinde önemli etkilere sahip olduğu düşünülmektedir. Mikrobiyota terim olarak bakteri, mantar ve virüs gibi prokaryot ve ökaryot mikroorganizmaları tanımlamaktadır (1). İnsanlarda deri, barsak, oral kavite, vajina ve üretrada çok sayıda ve farklı türlerde mikrobiyotaların yer aldığı, patojen ve nonpatojen özellik gösteren bu mikrobiyotaların miktar, tür ve dağılımlarının farklılık teşkil ettiği belirtilmektedir (2). Kadın ve erkekte genitouriner sisteminde yapılan sekanslama çalışmalarında patojen etkenlerin genlerine rastlanmış ve bu etkenlerin üreme sistemi sağlığı üzerine olumsuz etkileri olduğu belirtilmiştir (3).

ABSTRACT

It is thought that microbiota has important effects on female and male fertility. The aim of this review is to examine the studies on the relationship between microbiota and infertility and to raise awareness of health care professionals. Studies have shown that there are many pathogenic and non-pathogenic agents in the male and female genital organs and *Lactobacillus*, which constitutes the dominant flora, has important effects on the preservation of fertility. Furthermore, microbial factors in ovarian follicular fluid were associated with pregnancy outcomes. In addition to this, it was revealed that oral health has effects on reproductive health, formation of pregnancy and fetal development. Studies have shown that microbiota of male genitourinary system has effects on reproductive system health and fertility. However, the origin of pathogens in the seminal fluid can't be clearly explained. The use of probiotics in reproductive health is supported by studies. Health professionals should be aware of the effects of microbiota on fertility and the community should be educated.

Keywords: Fertility, infertility, *Lactobacillus*, microbiota

Ülkemizde yapılan bazı çalışmalar, özellikle kadınların üreme sağlığı üzerinde olumsuz etkilere neden olabilecek yanlış davranışlar sergilediğini göstermektedir. Yapılan bazı çalışmalar sonucunda üniversite düzeyindeki kız öğrencilerin genital hijyen konusunda bilgi eksikliklerinin ve hatalı uygulamalarının olduğu görülmüş, ayrıca cinsel sağlığı korumanın önemi ile ilgili farkındalıklarının ve yardım arama davranışlarının da yetersiz olduğu saptanmıştır. (4-6). Cinsel sağlığa yönelik eğitim eksikliği 15-49 yaş arasında çoğu kadında görülmektedir. Birçok kadının perine hijyenine gerekli önemi vermediği, kadınların yaklaşık dörtte birinin tuvaletten sonra el yıkama alışkanlığının olmadığı ve genel itibarıyla doğru el yıkamanın uygulanmadığı belirtilmiştir (7).

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:

Doç.Dr. İlkay BOZ
Akdeniz Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği Antalya, Türkiye
E-mail: ilkayarlan@akdeniz.edu.tr

Başvuru tarihi : 20.01.2020

Kabul tarihi : 24.02.2020

Bu konuda sağlık profesyonellerinin mikrobiyotaya konusunda farkındalığının oluşması, bireylerin eğitiminde büyük önem kazanmaktadır. Ülkemizde sağlık personellerinin mikrobiyotaya ve probiyotikler konusunda farkındalıklarını değerlendirmek amacıyla 340 sağlık personeli (225 doktor, 115 hemşire) ile yapılan bir çalışmanın sonucunda sağlık personellerinin mikrobiyotaya konusunda yeterince bilgi sahibi olmadıkları (%58) görülmüştür. Ayrıca 272 (%80) katılımcının probiyotikleri besin veya tedavi amacıyla hastalarına önerdikleri belirtilmiştir. Sonuç olarak hizmet içi eğitimlerde ve mezuniyet öncesinde mikrobiyotaya ve probiyotik konuları ile ilgili eğitimlerin yapılması önerilmiştir (8).

Bu anlamda toplumun bilinçlendirilmesi ve üreme sağlığı hizmetlerinin kalitesinin artırılması bakımından sağlık profesyonellerine önemli sorumluluklar düşmektedir. Bu derlemenin amacı infertilite ile mikrobiyotaya arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaları incelemek ve bu konuda sağlık bakım profesyonellerinin farkındalığını arttırmaktır. Bu makalede kadın ve erkek infertilitesi ile mikrobiyotaya arasındaki ilişki iki bölümde derlenmiştir.

Kadın İnfertilitesi ve Mikrobiyotaya Arasındaki İlişki

Kadın genital sistemi mikrobiyotası incelendiğinde baskın mikrobiyotanın *Lactobacillus* türleri olduğu gösterilmiştir. Kadında üreme sisteminin sağlığı, enfeksiyonları, hastalığı ve infertilite sorunları ile *Lactobacillus* türlerinin dominantlığı arasında ilişki olduğu belirtilmektedir. Fertiliteye etkisinin yanı sıra mevcut gebeliğin sağlıklı bir şekilde devam edebilmesinde de mikrobiyotanın ve *Lactobacillus* türlerinin önemli bir yeri olduğuna işaret edilmektedir(9). Üreme çağındaki kadınların vajinal mikrobiyotasında *Lactobacillus* türlerinden en az beş türün bulunduğu ve bu türlerin dördünün laktik asit sentezinde rol aldığı, diğer türün ise anaeroblardan oluştuğu belirtilmektedir (10). Laktik asit üretimi, patojenler ve konak savunması üzerindeki etkileri nedeniyle vajinanın genel sağlığına katkıda bulunmakla ilişkilendirilmiştir (11). *Lactobacillus* dominantlığının olmadığı, vajinal mikrobiyotaya ile ilişkili bazı türler, konakçı mukozayı bozmanın yanı sıra bağışıklık tepkilerini tetikleyebilmekte ve bu durum enfeksiyonlara karşı duyarlılığı arttıran ve infertilite ve preterm doğum gibi olumsuz üreme sonuçlarına neden olabilmektedir (12). Vajinal mikrobiyotanın konakçı fizyolojisini nasıl etkilediğinin fonksiyonel alt yapısını daha iyi anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır, fakat aynı zamanda konakçı fizyolojisinin vajinal mikrobiyotayı nasıl etkilediğinin anlaşılması da önemlidir (13). İnsan Mikrobiyom Projesi vajinal kanalda birçok *Lactobacillus* türünün varlığını göstermektedir. Ayrıca progesterona dirençli bir endometriumun anormal vajinal mikrobiyotaya artışına neden olabileceğine işaret edilmiştir (14).

Kadın infertilitesi ve mikrobiyotaya arasındaki ilişkiyi inceleyen 12 adet çalışmaya ulaşılmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Kadınlarda infertilite ve mikrobiyotaya ilişkisi ile ilgili yapılan çalışmalar

Yazar	Çalışmanın Amacı	Yöntem	Sonuç
Wee ve ark. 2017 (15)	Fertilite ve infertilite öyküsüne sahip kadınlarda vajinal, servikal ve endometriyal mikrobiyotaları arasındaki farklılıkları karşılaştırmak	Retrospektif bir vaka-kontrol çalışması n=31	Üst genital sistemde vajina ve serviksle kıyaslandığında bazı farklılıklar gözlenmiştir. Fertil grubun <i>Laktobasil</i> türlerinin; <i>L. crispatus</i> , <i>L. gasseri</i> , <i>L. iners</i> ve <i>L. jensenii</i> 'nin ağırlıkta olduğu, infertil gruptaki kadınlarda ise vajinada <i>Ureaplasma</i> , servikste ise <i>Gardnerella</i> 'nin çoğunlukta olduğu belirtilmiştir.
Haahr ve ark. 2016 (16)	Anormal vajinal mikrobiyotanın IVF* tedavi sonucuna etkisini değerlendirmek	Prospektif kohort çalışması n= 130	<i>G. vaginalis</i> ve <i>A. vaginae</i> 'nin Bakteriyel Vajinozis ile ilişkili olduğu görülmüş. <i>L. crispatus</i> , <i>L. jensenii</i> ve <i>L. gasseri</i> 'nin normal bir mikrobiyotaya ile ilişkili olduğu ve patojenlerin IVF hastalarında kli-

Tamarelle ve ark. 2018 (17)	Vajinal mikrobiyotaya ve <i>Human Papilloma Virus</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> ve <i>Mycoplasma genitalium</i> enfeksiyonları arasındaki ilişkinin incelenmesi	Meta-analiz çalışması (2000-2016) 1054 makale	<i>C. trachomatis</i> , <i>N. gonorrhoeae</i> ve <i>M. Genitalium</i> 'un pelvik inflammatuar hastalık (PIH) gelişimi ile ilişkili olduğu
Pelzer ve ark. 2013 (18)	Foliküler sıvıyı mikroorganizma varlığı açısından test etmek ve bu bulguları IVF sonuçları ile ilişkilendirmek	Deneyisel bir çalışma n=263	Overian foliküler sıvılarında <i>Lactobacillus</i> türlerinin varlığının embriyo olgunlaşması ve transferi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Sonuç olarak overian foliküler sıvıdaki mikroorganizmaların IVF tedavilerinde istenmeyen gebelik sonuçlarının oluşmasında potansiyel bir neden olabileceği belirtilmiştir.
Moreno ve ark. 2016 (19)	Endometriumun vajinadakinden farklı bir mikrobiyotaya sahip olup olmadığını test etmeyi, hormonal regülasyonunu değerlendirmeyi ve IVF uygulanan infertil hastalarda endometriyal mikrobiyal topluluğun üreme sonuçları üzerindeki etkisini analiz etmek	Üç prospektif pilot çalışma n=70	İnfertilite tedavisi gören kadınlardan alınan örneklerde dört tür mikrobiyal topluluk gözlenmiş (<i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Gardnerella</i> ve <i>Streptococcus</i>). Ayrıca endometriumun steril bir alan olmadığı fikri desteklenmiş, <i>Lactobacillus</i> ile implantasyon şansı, gebelik oranlarında artış ve canlı doğum başarısı arasında pozitif ilişkinin olduğu gösterilmiştir.
Tsypurdeeva ve ark. 2018 (20)	IVF tedavi başarısızlığı deneyimleyen hastalarda, farklı kronik endometritis derecelerinde endometrial mikrobiyotalarının taksonomik profillerini belirlemek	Tanımlayıcı bir çalışma n=107	Kronik endometritisin işaretlerinin görülmediği hastalarda <i>Lactobacillus</i> ve <i>Eubacterium</i> 'un endometrial floraya hakim olduğu ve endometriyumdaki kronik inflamasyonun, <i>Streptococcus</i> , <i>Staphylococcus</i> ve <i>Enterobacteriaceae</i> familyasının bakterilerinin sıklığında artış ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.
Kyono ve ark. 2018 (21)	Endometriumda <i>Lactobacillus</i> türlerinin baskın olup olmamasının gebelik sonuçlarına etkisini incelemek	Tek merkez pilot çalışması n=92	<i>Lactobacillus</i> türlerinin endometriyumda baskın olmasının gebelik sonucu açısından net bir yararının olduğu kanıtlanamamış, ancak infertil hastaların endometriyal mikrobiyal durumunun araştırılmasında önemini olduğu ve <i>Lactobacillus</i> 'un baskın olduğu endometriumun implantasyona fayda sağlayabileceği ifade edilmiştir.
Graspeuntner ve ark. 2018 (22)	Enfeksiyöz infertilite tanımlı kadınlarda bakteriyel yük ve topluluklar hakkında ayrıntılı bir bakış sağlamak ve erken tarama ile risk altındaki kadınları tanımlamayı sağlayacak için bir tanı algoritması önermek	Prospektif bir çalışma n=210	İnfeksiyöz grup ve noninfeksiyöz grup arasında da <i>C. trachomatis</i> sıklığı açısından anlamlı bir farklılık görülmüş. İnfeksiyöz infertilitesi olan ve fertil kontrol grubunda <i>Gardnerella</i> 'nin nispi okuma sayısında da önemli farklılıklar olduğu belirtilmiştir (%10.08 vs %5.43).
Akcalı ve ark. 2014 (24)	Tükürükte yer alan putatif (varsayılan) patojenlerin düzeylerinin ve serumdaki antikor yanıtının PKOS***'da yükseldiği hipotezini doğrulamak	Tanımlayıcı bir çalışma n= 125	Gingival inflamasyonun, özellikle PKOS'da tükrükte çalışılan taksonun seviyeleri ile pozitif ilişki gösterdiği belirtilmiştir. PKOS veya başka sebeplerle bozulan oral hijyen mikrobiyotada değişikliklere, bu değişikliklerde sekonder bakteriyel enfeksiyonlara ve infertiliteye sebep olabilir.
Nwhator ve ark. 2014 (25)	Periodontitisin gebe kalma zamanı ile ilişkisini incelemek	Kesitsel bir çalışma n=128	İyi oral hijyene sahip kadınların konsepsiyon zamanının bir yıldan daha kısa olduğu görülmüştür ve kronik periodontitis ile gebe kalma süresi arasında pozitif bir ilişkinin olduğu gösterilmiştir.
Shanthi ve ark. 2012 (26)	Gebe kadınlarda periodontal durumların erken doğum ve düşük doğum ağırlığı ile ilişkisini açıklamak	Sistemik derleme	Periodontitis düşük doğum ağırlığı, preterm eylem ve infertilite ile ilişkili olduğu görülmüş.
Santos ve ark.	<i>Lactobacillus</i> türlerini	İn Vitro çalışma	<i>Lactobacillus</i> türünden sekiz

Wee ve ark. (2017) yaptıkları retrospektif bir vaka-kontrol çalışmasında; fertilitite (16 kadın) ve infertilite (15 kadın) öyküsüne sahip kadınlarda vajinal, servikal ve endometriyal mikrobiyota incelenmiştir. Endometriyal fonksiyonları bilinen seçilmiş genlerin ekspresyonu her iki grupta değerlendirilmiş ve önemli bir farklılık bulunamamış (IL-1alfa, IL-6, IL-8, Tenascin C, TNF α ve SDC1). İnfertil gruptaki kadınlarda vajinada Ureaplasma, servikte ise Gardnerella'nın çoğunlukta olduğu belirtilmiştir. Ureaplasma kolonizasyonu olan infertilite öyküsüne sahip beş kadından dördünde L. iners'in baskın Lactobacillus popülasyonunu oluşturduğu belirtilmiştir. Sonuç olarak infertilite öyküsü olan ve olmayan kadınlarda gebeliğin oluşması, gebelik yaşı ve canlı doğum sayısı arasında önemli ölçüde farklılık olduğu görülmüştür ($p<0.05$) (15). Hahr ve ark. (2016) in vitro fertilizasyon (IVF) tedavisi gören 130 infertil kadının posterior forniksinden vajinal sürüntü olarak vajinal mikrobiyota ve bakteriyel vajinozis (BV) arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Bu incelemenin sonucunda G. vaginalis ve A. vaginae'nin BV ile ilişkili olduğu görülmüştür. Anormal vajinal mikrobiyotanın sıklığının %28 (36/130) ve BV'si olan grubun anormal vajinal mikrobiyota sıklığının %93 (25/27) olduğu saptanmıştır. Ayrıca normal vajinal floraya sahip grubun vajinal pH değeri anormal gruba göre önemli derecede düşük bulunmuştur. Sonuç olarak anormal vajinal mikrobiyotanın IVF hastalarında klinik gebelik oranlarını olumsuz yönde etkileyebileceği ifade edilmiştir (16). Vajinal mikrobiyota ve Human Papilloma Virus, Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae ve Mycoplasma genitalium enfeksiyonları arasındaki ilişkinin incelendiği bir meta analiz çalışmasında; 2000-2016 yılları arasında 1054 makale analiz edilmiştir. Bu incelemeler sonucunda; C. trachomatis, N. gonorrhoeae ve M. Genitalium'un pelvik inflamatuvar hastalık (PIH) gelişimi ile ilişki olduğu ve sonrasında infertilite sorununun meydana gelmesine sebep olabileceği belirtilmiştir (17).

Over foliküler sıvılarında da mikroorganizmaların varlığına işaret edilmiştir. Pelzer ve ark. (2013) yılında yaptıkları deneysel bir çalışmada; infertilite sebebiyle IVF siklusuna giren kadınlardan foliküler sıvı ve vajinal sürüntü alınmıştır. Ovarian follikül sıvılarında Lactobacillus'un varlığının embriyo olgunlaşması ve transferi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Foliküler sıvıda bulunan patojenlerin çiftlerin IVF sonuçlarını, idiopatik infertilitesi olan kadınlarda canlı doğum oranlarını olumsuz etkilediği ve embriyo transferinde başarı şansını düşürdüğü bildirilmiştir. Sonuç olarak folikül sıvısında fırsatçı bakteriler olarak bulunduğu düşünülen Propionibacterium, Streptococcus, Actinomyces, Staphylococcus ve Bifidobacterium türü bakterilerin, kendilerinin veya metabolitlerinin oluşturduğu hasarların oosit veya embriyo kalitesini olumsuz etkileyerek, fertilizasyon başarısızlığına veya embriyo oluşsa bile, implantasyon başarısızlığına neden olabileceği iddia edilmiştir. Ayrıca folikül sıvılarında Lactobacillus saptanan kadınların IVF sonuçlarının, saptanmayan kadınlara oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha başarılı olduğu bildirilmiştir (18).

Moreno ve ark. (2016) endometrial mikrobiyotanın implantasyona etkisini değerlendirmek için üç ayrı prospektif pilot çalışma gerçekleştirmiştir. Farklı bir endometrial mikrobiyotanın varlığını analiz etmek için öncelikle, eş zamanlı olarak benzer menstrual siklusa sahip 13 fertil kadından endometrial sıvı (EF) örnekleri ve vajinal aspiratlar (VA) alınmış, ardından hormonal döngünün endometrial mikrobiyotanın düzenlenmesine etkisini araştırmak için 22 fertil kadından EF ve VA alınmıştır. Son olarak endometrial mikrobiyotanın implantasyona, abortusa, gebeliğin elde edilmesine ve canlı doğum oranlarına etkisini incelemek amacıyla IVF tedavisi alan 35 kadından EF ve VA örnekleri alınmıştır. EF örneklerinin alımı ET'den önce gerçekleştirilmiştir. Sonuç olarak bu çalışma endometriumun steril bir alan olmadığı fikrini desteklemiş ve Lactobacillus ile implantasyon şansı, gebelik oranlarında artış ve canlı doğum başarısı arasında pozitif ilişkinin olduğunu göstermiştir (19).

Endometriumda kolonize olan mikroorganizmaların, kronik endometrial inflamasyona neden olarak endometriyal reseptivite bozukluğuna sebep olmakta

ve böylece hem infertilite patogenezinde rol oynamakta hem de IVF tedavisinde başarısızlığa neden olmaktadır. Bununla ilgili olarak Tsyurdeeva ve ark. (2018) IVF tedavi başarısızlığı deneyimleyen hastalarda, farklı kronik endometritis derecelerinde endometrial mikrobiyotaların profillerini belirleme amaçlamışlar. Kronik endometritis şiddetine bağlı olarak üç grup oluşturulmuş: Grup I belirtisi olmayan, grup II hafif belirtileri olan ve grup III orta ve şiddetli belirtileri olan kadınlardan oluşturulmuştur. Çalışmanın sonucunda kronik endometritisin işaretlerinin görülmediği hastalarda Lactobacillus ve Eubacterium'un endometrial floraya hâkim olduğu görülmüştür. Ayrıca endometriyumdaki kronik inflamasyonun, Streptococcus, Staphylococcus ve Enterobacteriaceae familyasının bakterilerinin sıklığında artış ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (20). Endometriumda Lactobacillus türlerinin baskın olup olmamasının gebelik sonuçlarına etkisini incelemek amacıyla Kyono ve ark. (2018) yaptıkları çalışmada, IVF tedavisi gören 92 kadın çalışmaya dâhil edilerek endometriumun bakteriyel durumu ve gebelik sonuçları analiz edilmiştir. İlk analizde 47 hastada (% 51.1) Lactobacillus türleri baskın, 45 hastada (% 48.9) ise Lactobacillus türlerinin baskın olmadığı görülmüştür. Gruplar arasında vitrifiye edilip ısıtılmış blastosist transferleri ile gebelik oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirtilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda, infertil kadınlarda endometriyal mikrobiyotanın durumunun araştırılmasının önemli olduğu ve endometriumda Lactobacillus türlerinin baskınlığının implantasyona fayda sağlayabileceği belirtilmiştir (21).

Graspeuntner ve ark. (2018) yaptıkları prospektif bir çalışmada; 210 kadın çalışmaya dâhil edilmiş ve İnfeksiyöz infertilite (İNINF) tanısı olan kadınların (n=21) servikal sürüntülerini infeksiyöz paterni olmayan infertil kadınlar (nİNINF) (n=26), seks işçileri (Sİ) ve fertil kadınlardan alınan örneklerle karşılaştırılmıştır. nİNINF kadınlarda uterin myomlar, polikistik over (PKOS), endometriozis mevcut iken, infeksiyöz grupta ise PIH tablosu grubun büyük çoğunluğunda mevcut olduğu görülmüştür. İNINF tanısı alan kadınlarda, fertil kadınlara kıyasla C. trachomatis proteinlerine karşı IgG antikorlarının seroprevalansında anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p<0.01$). Aynı şekilde İNINF ve nİNINF gruplar arasında da C. trachomatis enfeksiyonu sıklığı açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p<0.05$). Sonuç olarak servikal mikrobiyotaların infeksiyöz infertilite patogenezindeki etkisini ve yaşamın erken dönemlerinde risk altındaki kadınları belirleme potansiyelini ortaya çıkarmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir (22).

PKOS'un infertilite ile ilişkisi olduğu bilinmektedir. PKOS gelişimine neden olabilecek, gonadotropin salınım bozuklukları, steroidogenetik değişiklikler, genetik faktörler, insülin salınımı ve etki bozuklukları gibi birçok faktör yer almaktadır (23). Bu noktada gen ekspresyonunda değişimler önemlidir ve dolaylı yoldan patojenler bu genlerde fonksiyon değişikliğine neden olabilir. Bununla ilgili olarak Akcalı ve ark. (2014) yaptıkları bir çalışmada oral mikrobiyotanın ve sistemik antikor yanıtının PKOS ile ilişkisini incelemişlerdir. Sonuç olarak gingival inflamasyonun, özellikle PKOS'da salivada çalışılan taksonun seviyeleri ile pozitif ilişki gösterdiği belirtilmiştir (24). Buradan yola çıkarak PKOS veya başka sebeplerle oral mikrobiyotada meydana gelen değişiklikler, sekonder bakteriyel enfeksiyonlara ve infertiliteye sebep olabileceği yorumu yapılabilmektedir. İyi bir oral hijyenin fertilitite üzerine etkilerini inceleyen Nwhator ve ark. (2014) yaptığı bir çalışmada; fertilitite kliniğine başvuran 58 kadın ile 70 gebe kadın çalışmaya dâhil edilmiştir. İyi oral hijyene sahip kadınların konsepsiyon zamanının bir yıldan daha kısa olduğu görülmüş ve kronik periodontitis ile gebe kalma süresi arasında pozitif bir ilişkinin olduğu gösterilmiştir (25). Yapılan başka bir sistematik derlemenin sonucunda ise kronik periodontitisin düşük doğum ağırlığı, preterm eylem ve infertilite ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (26). Son birkaç yıldır bilim insanları, normal ya da ilaçla desteklenmiş infertilite tedavilerin ve IVF gibi yöntemlerle tedavide periodontal hastalığın gebeliğin elde edilmesinde sorun teşkil edebilecek maternal ya da fetal bak-

teriyemik etkilerine odaklanmışlardır. Her ne kadar kötü periodontal sağlık ve fertilitate problemleri arasında doğrudan bir ilişkiyi gösteren sınırlı sayıda araştırma olsa da, subklinik enfeksiyonlara bağlı sistemik bakteriyemi üreme fonksiyonlarını etkileyebilir (27).

Ayrıca belirli *Lactobacillus* türlerini içeren probiyotiklerin uygulanmasının, vajinal enfeksiyonların önlenmesi için etkili bir strateji olabileceği öne sürülmüştür (28). Bu amaçla Küba'da yapılan bir çalışmada; sağlıklı kadınların vajinal floralarından izole edilen 23 *Lactobacillus* türünün in vitro probiyotik potansiyeli değerlendirilmiştir. Sekiz suş, *Gardnerella vaginalis* ve *Candida albicans*'a antagonist potansiyeline göre seçilmiş ve in vitro analizlerde tüm bu suşların patojenlerin sayısında azalmayı sağladığı görülmüştür (28).

Tablo 1. Kadınlarda inferilite ve mikrobiyotaya ilişkisi ile ilgili yapılan çalışmalar
Erkek İnferilitesi ve Mikrobiyotaya Arasındaki İlişki

Erkeklerde patojen mikrobiyotaya inferilitateye sebep olmaktadır ve bu alanda çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Özellikle genitouriner sistemdeki patojen etkenlerin kadınlarda olduğu gibi erkeklerde de üreme sistemi sağlığı ve fertilitate üzerine önemli etkileri olduğu belirtilmiştir (3).

Erkek inferilitesi ve mikrobiyotaya arasındaki ilişkiyi inceleyen üç adet çalışmaya ulaşılmıştır (Tablo 2)

Tablo 2. Erkeklerde inferilite ve mikrobiyotaya arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar

Yazar Yıl	Amaç	Yöntem	Sonuç
Weng ve ark. 2014 (3)	Semendeki bakteriyel toplulukların semen kalitesine ve erkek fertilitatesini etkisini incelemek	Tanımlayıcı bir çalışma n=96	Seminal bakteriyel toplulukların <i>Lactobacillus</i> , <i>Pseudomonas</i> ve <i>Prevotella</i> olmak üzere baskın üç ana gruba ayrıldığı görülmüştür. <i>Lactobacillus</i> 'un sadece semen kalitesinin korunması için potansiyel bir probiyotik olabileceği belirtilmiştir.
Mander ve ark. 2018 (29)	Genç erkeklerde ilk cinsel deneyimin seminal mikrobiyotaya etkisini incelemek	Prospektif bir çalışma n=68	Örneklerde en sık rastlanan bakteriyel etkenlerin <i>Staphylococci</i> , <i>Streptococci</i> , <i>Coryneform bacteria</i> ve diğer anaerobik bakteriler olduğu belirtilmiştir. Hiç cinsel deneyimi olmayan erkeklerde cinsel deneyimi olan erkeklerle kıyasla bakteri konsantrasyonu ve çeşitliliğinin daha az olduğu görülmüştür. Sonuç olarak ilk cinsel deneyim, seminal mikrobiyotanın miktarı ve çeşitliliği ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.
Hou ve ark. 2013 (30)	Seminal sıvıdaki komensal bakteriyel toplulukların bileşimini ve yapısını belirleyerek erkek inferilitatesinin potansiyel nedenlerini araştırmak	Kesitsel bir çalışma n = 77	Bakterilerin çoğunun anaerobik bakteriler olduğu ve vajinada bulunan ve bakteriyel vajinozis ile ilişkili olan <i>Clostridiales</i> üyeleri dahil olmak üzere yakından ilişkili olduğu ifade edilmiştir. Ancak gruplar arasında bakteriyel toplulukların oranı ile ilgili önemli bir farklılık görülmediği belirtilmiştir.

Mander ve ark. (2018) genç erkeklerde ilk cinsel deneyimin seminal mikrobiyotaya etkisini araştırmak için 17-22 yaş arasında 68 erkeği çalışmaya dâhil etmişler. Katılımcıların 12'sinin cinsel deneyimi olmaması, 11'i tek partnerli cinsel yaşama sahip ve 45'i çok partnerli cinsel yaşama sahip olduğu belirtilmiştir. Örneklerin temel semen parametreleri tüm alt gruplar için benzerlik gösterdiği ve semende cinsel deneyim ve lökosit sayımı arasında ilişki olmadığı bulunmuştur. Örneklerde en sık rastlanan bakteriyel etkenlerin *Staphylococci*, *Streptococci*, *Coryneform bacteria* ve diğer anaerobik bakteriler olduğu belirtilmiştir. Cinsel deneyimi olmayan erkeklerde cinsel deneyimi olan erkeklerle kıyasla bakteri yoğunluğu ve çeşitliliğinin daha az olduğu görülmüştür ($p<0.05$). Ayrıca bu iki parametre arasında da anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r=0.54$, $p<0.0001$). Sonuç olarak ilk cinsel deneyim, seminal mikrobiyotanın miktarı ve çeşitliliği ile ilişkili olduğu, ancak lökosit aksı veya temel seminal parametrelerde değişiklik ile ilişkili olmadığı belirtilmiştir (29).

Ejakulasyon sırasında spermatozoonlar vas deferensten üretraya geçerek seminal veziküler, prostatik ve bulboüretal bezlerin sıvılarıyla karışmaktadır. Bu sebeple mayi içerisinde analiz edilen bakterilerin kökeni net bir şekilde açıklanamamaktadır. Semendeki bakterilerin çeşitli kökene sahip olabileceği belirtilmiştir (30). Cinsel deneyimle ilişkili olarak erkek kadın arasında patojen etkenlerin taşınması birinde hastalığa sebep olabilirken (örneğin inferilitate), diğerinde ise asemptomatik seyredebileceği ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır. Bazı çalışmalarda kadında BV ile ilişkili bazı türlere erkeklerin üretrası ve penis derisinde rastlanmıştır (31, 32). Hou ve ark. (2013) yaptıkları bir çalışmada 18-40 yaş arası, 19 sperm donörü ve 58 infertil erkek çalışmaya dâhil edilmiş ve sağlıklı ve infertil erkeklerden seminal sıvı örneği alınmıştır. İnferil grup kendi içinde üçe ayrılmak üzere toplam dört grup oluşturulmuştur. Seminal mayi örneklerinin çoğunda bakteriyel topluluklara rastlanmıştır ve elde edilen topluluklar altı kümeye ayrılmıştır. Seminal mayide saptanan bakterilerin çoğunun anaerobik bakteriler olduğu ve vajinada bulunan ve dört grup arasında bu bakteriyel toplulukların oranı ile ilgili önemli bir farklılık görülmediği belirtilmiştir. Çalışmanın sonucunda, infertil erkeklerin sağlıklı semen vericileri ile karşılaştırıldığında değişmiş ya da olağandışı semen bakteriyel topluluklara sahip olmadığı düşünülmüştür. Sadece *Anaerococcus*'un varlığının düşük sperm kalitesi için bir belirteç olabileceği ifade edilmiştir (30). Weng ve ark. (2014) semendeki bakteriyel toplulukların semen kalitesine ve erkek fertilitatesini etkisini incelemek amacıyla 96 semen örneğinin analizi yapılmıştır. Sonuç olarak tüm örneklerde en fazla bulunan türlerin *Lactobacillus* (% 19.9), *Pseudomonas* (% 9.85), *Prevotella* (% 8.51) ve *Gardnerella* (% 4.21) olduğu belirtilmiştir. Normal örneklerde *Lactobacillus* ve *Gardnerella*'nın oranı anlamlı olarak yüksek iken, düşük kaliteli örneklerde *Prevotella*'nın oranının anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca seminal bakteri topluluklarının semen sağlığı ile yüksek oranda ilişkili olduğu ve *Lactobacillus*'un sadece semen kalitesinin korunması için potansiyel bir probiyotik olabileceği değil aynı zamanda *Prevotella* ve *Pseudomonas*'ın olumsuz etkilerini önlemeye karşı da yardımcı olabileceği belirtilmiştir (3).

SONUÇ

Yapılan derlemede incelenen araştırmalar sonucunda inferilitate ve mikrobiyotaya arasında potansiyel bir ilişki olduğu ifade edilebilir. Bununla beraber bu alanda literatürde tam bir dil birliği oluşmadığı görülmektedir. Araştırmalardan bazıları kadın ve erkekte patojen organizmaların doğrudan ya da dolaylı etkilerle inferilitateye neden olabileceğine yönelik anlamlı düzeyde sonuçlar elde ederken, bazı çalışmalarda ise anlamlı ilişkiler kurulamamıştır. Üreme sisteminde meydana gelen enfeksiyonların fertilitate üzerine etkileri olduğu gibi, üreme sistemi dışında da meydana gelen enfeksiyonların üreme sistemini dolaylı yoldan etkileyebileceği üzerinde durulmalıdır. Vücudun başka bir bölgesinde meydana gelen enfeksiyon nedeniyle ilgili alandaki inflamatuvar yanıt sonucu salınan sitokinlerin ve üretilip dolaşıma verilen antikorların üreme sistemi fonksiyonlarına etkileri ile ilgili farkındalığın artırılması gerekmektedir. Sağlık bakım profesyonellerinin mikrobiyotanın üreme sağlığı üzerine etkilerine dair eğitilmesi, ardından kazanılan bilgi ve beceriler doğrultusunda çiftlere doğru bakımın ve eğitimin verilmesi gerekmektedir. Sadece üreme sağlığı alanında çalışan sağlık bakım profesyonellerinin değil tüm alanlarda çalışanların farkındalığının artırılması, gelecekte meydana gelebilecek olası fertilitate kayıplarının azaltılmasında, çiftlerin beden ve ruh sağlığının iyileştirilmesi ve maliyet etkinliğinin artırılmasında önem teşkil etmektedir.

Çıkar Çatışması Beyanı

Bu çalışmada herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Kurumsal ve Finansal Destek Beyanı

Bu çalışmada herhangi bir kurum veya kuruluştan destek alınmamıştır.

REFERANSLAR

1. Consortium HMP. A framework for human microbiome research. *Nature*. 2012;486(7402):215-21.
2. Stumpf RM, Wilson BA, Rivera A, Yildirim S, Yeoman CJ, Polk JD, et al. The primate vaginal microbiome: comparative context and implications for human health and disease. *American journal of physical anthropology*. 2013;152 Suppl 57:119-34.
3. Weng SL, Chiu CM, Lin FM, Huang WC, Liang C, Yang T, et al. Bacterial communities in semen from men of infertile couples: metagenomic sequencing reveals relationships of seminal microbiota to semen quality. *PloS one*. 2014;9(10):e110152.
4. Bilgiç D, Yüksel P, Gülhan H, Şirin F, Uygun H. Üniversitede Yurtta Kalan Kız Öğrencilerin Genital Hijyen Davranışları ve Sağlık Sonuçları. *ACU Sağlık Bil Derg*. 2018.
5. Topuz Ş, Büyükkayacı-Duman N, Güneş A. Sağlık Bilimleri Fakültesi Birinci Sınıftaki Kız Öğrencilerin Genital Hijyen Uygulamaları. *Turkish Journal of Clinics and Laboratory*. 2015;6(3):85-90.
6. Aslan E, Bektaş H, Başgöl Ş, Demir S, Vural Pİ. Üniversite Öğrencilerinin Cinsel Sağlık Konusundaki Bilgi Düzeyleri ve Davranışları. *STED*. 2014;23(5):174-82.
7. Yurttaş A, Gültekin Ü, Ejder-Apay S. İdrar Yolu Enfeksiyonu Geçiren 15-49 Yaş Arası Kadınların Perine Bakımı Uygulamalarının İncelenmesi. *ACU Sağlık Bil Derg*. 2018;9(3):297-301.
8. Taş BG, Öztürk GZ, Maç ÇE, Egici MT, Toprak D. Sağlık Çalışanları İle Mikrobiyotaya ve Probiyotik Üzerine Kesitsel Çalışma. *JAREN*. 2018:1-7.
9. Kroon SJ, Ravel J, Huston WM. Cervicovaginal microbiota, women's health, and reproductive outcomes. *Fertility and sterility*. 2018;110(3):327-36.
10. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SS, McCulle SL, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2011;108 Suppl 1:4680-7.
11. Reid G, Younes JA, Van der Mei HC, Gloor GB, Knight R, Busscher HJ. Microbiota restoration: natural and supplemented recovery of human microbial communities. *Nature reviews Microbiology*. 2011;9(1):27-38.
12. O'Hanlon DE, Moench TR, Cone RA. Vaginal pH and microbicidal lactic acid when lactobacilli dominate the microbiota. *PloS one*. 2013;8(11):e80074.
13. Smith SB, Ravel J. The vaginal microbiota, host defence and reproductive physiology. *The Journal of physiology*. 2017;595(2):451-63.
14. Sirota I, Zarek SM, Segars JH. Potential influence of the microbiome on infertility and assisted reproductive technology. *Seminars in reproductive medicine*. 2014;32(1):35-42.
15. Wee BA, Thomas M, Sweeney EL, Frentiu FD, Samios M, Ravel J, et al. A retrospective pilot study to determine whether the reproductive tract microbiota differs between women with a history of infertility and fertile women. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*. 2018;58(3):341-8.
16. Haahr T, Jensen JS, Thomsen L, Duus L, Rygaard K, Humaidan P. Abnormal vaginal microbiota may be associated with poor reproductive outcomes: a prospective study in IVF patients. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2016;31(4):795-803.
17. Tamarelle J, Thiebaut ACM, de Barbeyrac B, Bebear C, Ravel J, Delarocque-Astagneau E. The vaginal microbiota and its association with human papillomavirus, Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae and Mycoplasma genitalium infections: a systematic review and meta-analysis. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2018.
18. Pelzer ES, Allan JA, Waterhouse MA, Ross T, Beagley KW, Knox CL. Microorganisms within human follicular fluid: effects on IVF. *PloS one*. 2013;8(3):e59062.
19. Moreno I, Codoner FM, Vilella F, Valbuena D, Martinez-Blanch JF, Jimenez-Almazan J, et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2016;215(6):684-703.
20. Tsyurdeeva ND, Shipitsyna EV, Savicheva AM, Gzgzyan AM, Kogan IY. Composition of endometrial microbiota and chronic endometritis severity in patients with in vitro fertilization failures. Is there any connection? *Journal Of Obstetrics and Women's Diseases*. 2018;67(2):5-15.
21. Kyono K, Hashimoto T, Nagai Y, Sakuraba Y. Analysis of endometrial microbiota by 16S ribosomal RNA gene sequencing among infertile patients: a single-center pilot study. *Reproductive Medicine and Biology*. 2018;17(3):297-306.
22. Graspentner S, Bohlmann MK, Gillmann K, Speer R, Kuenzel S, Mark H, et al. Microbiota-based analysis reveals specific bacterial traits and a novel strategy for the diagnosis of infectious infertility. *PloS one*. 2018;13(1):e0191047.
23. Mukherjee S, Maitra A. Molecular & genetic factors contributing to insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Indian J Med Res*. 2010;131:743-60.
24. Akcali A, Bostanci N, Ozcaka O, Ozturk-Ceyhan B, Gumus P, Buduneli N, et al. Association between polycystic ovary syndrome, oral microbiota and systemic antibody responses. *PloS one*. 2014;9(9):e108074.
25. Nwhator SO, Opeodu OI, Ayanbadejo PO, Umeizudike KA, Olamijulo JA, Alade GO, et al. Could Periodontitis Affect Time to Conception? *Ann Med Health Sci Res*. 2014;4(5):817-22.
26. Shanthi V, Vanka A, Bhambal A, Saxena V, Saxena S, Kumar SS. Association of pregnant women periodontal status to preterm and low-birth weight babies: A systematic and evidence-based review. *Dent Res J (Istanbul)*. 2012;9(4):368-80.
27. Hart R, Doherty DA, Pennell CE, Newnham IA, Newnham JP. Periodontal disease: a potential modifiable risk factor limiting conception. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2012;27(5):1332-42.
28. Santos CM, Pires MC, Leao TL, Hernandez ZP, Rodriguez ML, Martins AK, et al. Selection of Lactobacillus strains as potential probiotics for vaginitis treatment. *Microbiology (Reading, England)*. 2016;162(7):1195-207.
29. Mandar R, Turk S, Korrovits P, Ausmees K, Punab M. Impact of sexual debut on culturable human seminal microbiota. *Andrology*. 2018;6(3):510-2.
30. Hou D, Zhou X, Zhong X, Settles ML, Herring J, Wang L, et al. Microbiota of the seminal fluid from healthy and infertile men. *Fertility and sterility*. 2013;100(5):1261-9.
31. Zozaya M, Ferris MJ, Siren JD, Lillis R, Myers L, Nsuami MJ, et al. Bacterial communities in penile skin, male urethra, and vaginas of heterosexual couples with and without bacterial vaginosis. *Microbiome*. 2016;4:16.
32. Liu CM, Hungate BA, Tobian AA, Ravel J, Prodder JL, Serwadda D, et al. Penile Microbiota and Female Partner Bacterial Vaginosis in Rakai, Uganda. *mBio*. 2015;6(3):e00589.

DOI: 10.38136/jgon.694512

Şarbon: Gebelik, Postpartum Dönem ve Laktasyonda Aşılama ve Tedavi İlkeleri
Sharbon: Vaccination and Treatment Principles In Pregnancy, Postpartum Period and LactationMehmet Ferdi KINCI ¹
Özge ŞEHİRLİ KINCI ¹
Gamze ACAVUT ²
Meltem UĞURLU ²
Ramazan Erda PAY ²
İbrahim ALANBAY ³ORCID ID:0000-0002-6798-4281
ORCID ID:0000-0001-6439-0798
ORCID ID:0000-0001-5493-128X
ORCID ID:0000-0002-9183-219X
ORCID ID:0000-0001-7183-4246
ORCID ID:0000-0002-5511-6938¹ Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Muğla² Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara³ Lokman Hekim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, Turkey**ÖZ**

Şarbon gebelerde nadir görülen; enfekte hayvanlarla ya da kontamine hayvan ürünleriyle temas ile bulaşan zoonotik bir enfeksiyondur. En sık ciltte olmak üzere, akciğerde ve gastrointestinal sistemde tutulum yapmasına göre 3 farklı formu mevcuttur. Maternal ve fetal ölüm ile ilişkilidir. Uygun ilaç ve doğru doz seçiminin zor olması, uygulanan tedavinin güvenilirliği açısından riskli bir popülasyon olması nedeniyle; 2010 yılında CDC tarafından gebelikte ve doğum sonrası dönemdeki şarbon vakaları için alınacak önlemlerle ilgili bir kılavuz hazırlanmıştır. İlk basamak olarak mümkünse temasın engellenmesi için gereken önlemlerin alınması; maruziyetten sonra da toplum sağlığı merkezleri ile koordine olarak nitelikli sağlık hizmeti sunulmalıdır. Preterm doğumların önlenmesi önem taşımaktadır. Şarbon maruziyeti ihtimali kuvvetli olan gebelerde aşılama önerilmektedir. Maruziyet düşük ise aşılama doğum sonrasına bırakılabilir. Yüksek maruziyette siprofloksasin ve amoksisilin ile antibiyotik profilaksisi önerilir. Şarbon geçiren gebelerde fizyolojik değişikliklerden dolayı belirti ve bulgular yanıltıcı olabilmektedir; tanı yöntemleri yarar/zarar değerlendirilerek kullanılmalıdır. Şiddetli enfeksiyonlarda yoğun bakımda takip gerekmektedir her an doğum için hazırlıklı olunmalıdır; yapılması gereken girişimler ise gebe olmayan popülasyon ile aynı olmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Şarbon, aşılama, gebelik, postpartum dönem**ABSTRACT**

Anthrax, is a zoonotic infection which is rarely seen in pregnant and it is transmitted by contact with infected animals or contaminated animal products. There are three different forms, most commonly on the skin, in the lung and in the gastrointestinal tract. It is related with maternal and fetal death. Due to the fact that the appropriate medication and the correct dose selection are difficult and it is a risky population in terms of the reliability of the treatment applied; a guideline was prepared by the CDC in 2010 for preventions to be taken for pregnancy and postpartum episodes of anthrax. Taking the necessary measures to prevent contact, if possible, as a first step; after exposure, qualified health care should be provided in coordination with public health centers. Prevention of preterm births is important. Vaccination is recommended in pregnant women who have a high probability of exposure. If exposure is low, vaccination can be delayed to post-delivery. Antibiotic prophylaxis with ciprofloxacin and amoxicillin is recommended for high exposure. Symptoms and findings may be misleading due to physiological changes in pregnant women with anthrax; diagnostic methods should be used by assessing benefit / loss ratio. Severe infections should be monitored in intensive care units and should be prepared for birth at any time; interventions should be the same as non-pregnant populations.

Keywords: Anthrax, vaccine, pregnancy, postpartum period**GİRİŞ**

Şarbon, Bacillus anthracis ile meydana gelen ve ot yiyen hayvanlarda görülen zoonotik bir enfeksiyondur. Enfekte hayvanlarla ya da kontamine hayvan ürünleri ile temas sonucu direkt veya indirekt yolla bulaşabilmektedir (1,2). Şarbonun dünyada yıllık 20/100 bin kişide görüldüğü belirtilmektedir. Türkiye'deki olguların 1980'li yıllardan bu yana giderek azaldığı, hatta yılda 100 vakanın altına indiği kaydedilirken, 2018 yılında vakalarda artış olduğu

görülmektedir (3). Gebelerin Bacillus anthracis tarafından enfekte olması nadir görülen bir durumdur. Literatüre bakıldığında, gebelikte şarbon tanısı alan olgu sayısının sınırlı olduğu görülmektedir (4,5,6).

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:

Mehmet Ferdi KINCI

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Muğla

E-mail: drferdikinci@gmail.com

Başvuru tarihi : 25.02.2020

Kabul tarihi : 02.03.2020

Bu nedenle gebelikte şarbonun klinik seyri ve tedavisinin, gebe olmayanlar ile aynı olup olmadığını netleştirmek üzere Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) 2012 yılında bir toplantı düzenlemiştir. Toplantı, gebelik ve postpartum döneme ilişkin değerlendirmeler, kanıtların incelenmesi, uzman görüşü alınması ve obstetrik popülasyonlarda şarbon profilaksisi ve tedavisine yönelik klinik önerilerin tartışılması amacıyla yapılmıştır. Uzman görüşlerine ve kanıtlara dayalı olarak CDC tarafından bir kılavuz oluşturulmuştur. Bu kılavuzda korunma, aşılama, antibiyotik profilaksisi, klinik uygulama ve doğumun planlanmasına ilişkin genel ilkelere yer verilmiştir (7).

Epidemiyoloji

Şarbon, çoğunlukla sığır, koyun, keçi gibi otçullarda görülmektedir. Hayvanlara topraktan, su kaynaklarından sporlar yoluyla geçebilmektedir. Sıklıkla tarımsal kaynaklı olmakta ve kontamine etlerin işlenmesi ve tüketilmesi sonucu büyük popülasyonlara yayılabilmektedir. Özellikle Afrika ve Asya gibi aşılama programlarının yaygınlaşmadığı yerlerde hayvan popülasyonunda çok sık görülmektedir (8,9,10).

İnsanlarda ise cilt, akciğer ve gastrointestinal sistemde olmak üzere bulaşma şekline göre üç farklı formda bulunabilmektedir (10). Endemik vakaların %95'i kutanöz olarak ortaya çıkmakta ve insandan insana nadiren bulaşmaktadır (3,8). Ancak bu üç formdan en tehlikelisinin, biyolojik silah olarak da kullanılabilen akciğer şarbonu olduğu belirtilmektedir. 1980'li yıllarda çok ciddi salgınlar nedeniyle birçok insanın hastalık ile karşılaştığı ve çok fazla ölüm yaşandığı bildirilmektedir (9). Amerika Birleşik Devletleri'nin 2001 yılında posta yoluyla yayılan *Bacillus anthracis* sporları içeren bir biyoterör atağına maruz kaldığı ve önemli bir tehdit unsuru olması sebebiyle şarbona karşı ulusal acil durum hazırlık planlaması yapıldığı ifade edilmektedir. Özellikle hassas bir grup olan gebeleri, lohusaları ve emziren kadınları içeren ve şarbonun fetal risklerinin de değerlendirildiği, korunma ve tedaviye ilişkin genel ilkeleri içeren program oluşturulmuştur (7,10). CDC, yaptığı incelemeler sonucunda şarbon tedavisinin maliyetinin yüksek olduğunu hesaplamıştır. Buradan da yola çıkılarak iki kat risk taşıyan gebe ve lohusaların şarbona karşı korunması, koruyucu önlemlere ilişkin planlamalar yapılması ve tedavi ilkelerinin belirlenmesinin büyük önem taşıdığı düşünülmektedir.

Klinik Bulgular

Cilt Şarbonu

Kutanöz formu ciltteki kesiklerden veya sıyrıklardan subepidermal dokuya ulaşmaktadır. Sıklıkla ağrısız papül, nekrotik ülser ve siyah skar dokusu şeklinde bir görünümündedir. En çok etkilenen alanlar kol, el, yüz ve boyundur. Subepidermal dokuya yerleşmesinden 2-6 gün sonra kaşıntılı papüller ve lezyonlar ortaya çıkmakta ve içinde içi sıvı dolu olan veziküllere dönüşmektedir. Bu veziküller zamanla genişleyerek ve koyulaşarak mavi-siyah bir renk almaktadır (9,10). 1-2 hafta sonra skarlaşan doku kuruyup, dökülmektedir. Bazı hastalarda baş ağrısı, halsizlik ve ateş görülürken, bazılarında asemptomatik seyredebilmektedir. Mortalite nadir olmakla birlikte tedavi edilmeyen olgularda görülebilmektedir (9).

Akciğer Şarbonu

Spor taşıyan moleküllerin solunması ve alveollerde birikmesi sonucu ortaya çıkmaktadır. Sporlar makrofajlar tarafından alınır ve lenfatikler yoluyla mediasinal lenf düğümlerine taşınmaktadır. İnkübasyondan 1-6 gün sonra ateş, halsizlik, öksürük, kas, karın ve göğüs ağrısı gibi semptomlar görülebilmektedir. 2-3 sonrasında ateş, akut dispne, siyanoz ve şok belirtileri ortaya çıkmaktadır. Olguların büyük kısmı mortalite ile sonuçlanmakta, yoğun antibiyoterapi bile yetersiz kalabilmektedir (9,10).

Gastrointestinal Sistem Şarbonu

Şarbonun GIS formu, az pişmiş sporlar ile kontamine etin alınmasından sonra ortaya çıkmaktadır. Sindirimi izleyen 2-5 gün sonrasında bulantı, kusma, karın

ağrısı ve ateş görülmektedir. Ayrıca hematemez, masif asit, şiddetli diyare, hemorajik mezenterik lenfadenit ve sepsise eşlik edebilmektedir. Erken tanı ile tedavi etmek mümkün olduğunda mortalite düşüktür (9,10).

Tanı

Kan kültürü ve biyokimyasal testler ile tanı konulabilmektedir. Ayrıca deri lezyonundan alınan örnekte gram-pozitif kapsüllü basillerin gösterilmesi ve kültürde *Bacillus anthracis*'in çoğaltılması ile tanı konulabilmektedir. Tanı koymada Anti-PA IgG seviyeleri, PCR taraması ve ek olarak radyolojik testlerin kullanımı önerilmektedir (10).

Gebelikte Şarbon Neden Önemlidir?

Gebeler, postpartum dönemde olanlar ve emziren kadınlar; uygun ilaç ve doğru doz, uygulanan tedavinin güvenliği ve bunların fetal/neonatal etkilerinden dolayı riskli ve özellik arz eden bir popülasyonu oluşturmaktadır. Ayrıca bu popülasyonda ortaya çıkan şarbonun, yüksek oranda maternal ve fetal ölüm ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur. Bunun yanı sıra gebelikte ya da postpartum dönemde şarbonun tedavisine ve şarbona yönelik aşılamaya ilişkin çalışmaların yetersiz olması da bu konuyu üzerinde durulması gereken bir hale getirmiştir (7,11,12).

Yapılan bir sistematik derlemede; gebelik dönemindeki 17, postpartum dönemdeki 2 ve laktasyon dönemindeki 1 olgunun şarbon ile maruziyeti incelenmiş ve 12'sinin cilt, 4'ünün GIS ve 3'ünün akciğer şarbonu olduğu belirtilmiştir. Bu olguların gebelik sonuçları incelendiğinde; sıklıkla preterm eylem öyküsü, maternal ölüm ve fetal ölüm ile sonuçlandığı tespit edilmiştir. 20 olgunun 16'sı maternal ve 12'si fetal/neonatal ölüm ile sonuçlanmıştır. Gebe olan olgular sıklıkla canlı doğum yapmış, ancak ilerleyen günlerde neonatal sepsis sebebiyle yenidoğanların ölümü ile sonuçlanmıştır. Laktasyonda şarbonun etki ve sonucuna ilişkin incelenen bir vaka da ise herhangi bir sağlık problemi ile karşılaşmadığı belirtilmiştir. Bu olgularda uygun antibiyotik ile tedavi edilebilen olgularda sağkalımın yüksek olduğu ve canlı doğum yapabilme oranının yüksek olduğu ifade edilmiştir. Ayrıca bu olguların tedavi sürecine bağlı olarak 7-21 gün hospitalize edildiği belirlenmiştir (7).

Gebelikte, postpartum dönemde ve laktasyonda şarbona maruz kalmanın sonuçlarının büyük ölçüde olumsuz olması ve tedaviye yanıt açısından uzun süreli bakım ve ekstra maliyet gerektirmesinden dolayı bu gruba öncelikli bakım planlaması yapılması gerekmektedir. Doğru ve erken tanımlama, uygun tedavi ve sonrasında yakın takip edilmesi maternal-fetal sağlık açısından önemli olmakla beraber toplum sağlığı açısından da önem taşımaktadır. Bu nedenle şarbon ile mücadele sırasında obstetrik sağlık bakımı ve planlaması, toplum sağlığı ile doğrudan orantılı olduğundan, mümkünse şarbon ile maruziyet olmadan gerekli önlemler alınmalıdır. Toplum sağlığı ile ilgili tüm yerel ve ulusal kaynakların, sağlık bakımı hizmeti verenlerin eğitilmesi ve koordineli biçimde acil bakım hizmetinin sunulabilmesi önemlidir.

Gebelikte Şarbonun Korunma ve Tedavi

Şarbonun şiddeti göz önüne alındığında gebeler, postpartum dönemde olan ve emziren kadınların özel bir durumu olmadığı sürece, gebe olmayanlara benzer profilaksi ve tedavi rejimleri düzenlenmesi önerilmektedir. Bu tedavi rejimi klinik veya laboratuvar tanısı konmuş kadınlarda antimikrobiyal ilaç tedavisini ve aşıyı içermektedir. Gebelikte şarbonun yönetiminde; doğru klinik yaklaşım ve istenmeyen gebelik sonuçlarının özellikle de preterm doğumların önlenmesi önem taşımaktadır (4,7).

-Aşılama: 1970 yılında Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından şarbon aşısının lisansı verilmiştir. Sonrasında şarbonun biyolojik silah olarak kullanımı nedeniyle bazı alanlarda koruyucu olarak aşılama programları başlatılmıştır. Bu programlardan biri olan ve sonuçları 2002'de yayınlanan bir çalışmada orduda görevli 4092 kadından 3136'sına en az bir doz şarbon aşısı yapılmış ve aşının gebelik, doğum ve istenmeyen doğum sonuçları üzerine olumsuz bir

etkisi olmadığı belirlenmiştir (13). Başka bir çalışmada ise 115.169 doğumdan 33.675'inin gebelik öncesi aşılana, 3465'inin gebeliğin ilk trimester'ında aşılana kadınlara ait olduğu belirtilmiştir. İlk trimester'da aşılana kadınların bebeklerinde saptanan doğum defektlerinin, diğer zamanlarda aşılana kadınlarınkine oranla daha yaygın olduğu ifade edilmiştir. Özellikle Atriyal Septal Defekt ve Ventriküler Septal Defekt açısından oranların çok yüksek olduğu bildirilmiştir (14).

Anthrax Vaccine Adsorbed (AVA) isimli bu aşı, retrospektif bir çalışmanın sonuçları doğrultusunda FDA tarafından D Kategorisine alınmıştır. 2008 yılında mevcut tüm güvenlik verileri gözden geçirilmiş ve AVA'nın hamilelik sırasında şarbona maruz kalan kadınlara uygulanmasının güvenli olduğu sonucuna varılmıştır. Ancak şarbon ile maruziyeti düşük olan gruplarda aşılama önerilmektedir. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) bu konuda maruziyetin düşük olduğu durumlarda aşılamanın gebelik sonrasına bırakılmasını önermektedir. Ancak bazı kaynaklarda akciğer şarbonuna ilişkin bir şüphe varsa aşılamanın trimester'a bakılmaksızın yapılması gerektiği ifade edilmektedir. Özetle annenin risk altında olduğu durumlarda aşılama önerilmektedir (7,15,16,17). Emziren kadınlarda duruma bakıldığında bugüne kadar aşılama ilişkin herhangi bir kötü olay bildirilmemiş olup anne sütü ile beslenen bebeklerinde aşılanabileceği bildirilmiştir (7).

Antibiyotik Profilaksisi: Profilakside aşılama ek olarak antimikrobiyal ilaç kullanımının önemli olduğu düşünülmektedir. Ancak antimikrobiyal ilaç kullanımında fetüs ve anne açısından kar zarar oranı göz önünde bulundurulmalıdır. Bu ilaçların kullanımı genellikle gebe olmayan yetişkinler ile aynıdır. Gebelikte önemli bir ayrım da, siprofloksasinin gebelik kategorisi C olmasına rağmen, şarbon profilaksisinde doksisisikline göre tercih edilmesidir. Erken gebelikte doksisisilin ile ilişkili olarak fetüse yönelik bazı riskler belirtilmiştir. Siprofloksasine alternatif yeni fluorokinolonlar (levofloksasin ve moksifloksasin) kabul edilmektedir. Ancak fluorokinolonlarla ilgili veriler sınırlıdır ve retrospektif çalışmalar bu gibi ajanlarla artmış fetal malformasyon oranlarının ilgili olabileceğini düşündürmektedir. Bunun yanında yeni fluorokinolonlara maruz kalan gebe hayvanlarda embriyotoksite gözlenmiştir. Bir diğer alternatif klindamisin olarak belirlenmiştir. Biyoterör söz konusu olduğunda; B. anthracis suşunun penisiline duyarlı olduğu belirlenirse, gebe olmayan erişkinlere amoksisilin önerilmektedir. Bu öneri hamile ve emziren kadınlar için de geçerli olabilmektedir. Tetrasiklinlerin ise gebelik kategorisi D olarak belirlenmiştir. Ayrıca CDC, zorunlu olmadıkça gebelikte amoksisilin kullanımını önermemektedir (7). Bu konuda American Academy of Obstetrics and Gynecology (ACOG) yüksek risk oluşturacak biçimde maruziyet söz konusu olduğunda siprofloksasin veya amoksisilin kullanımını önermektedir (18).

Gebe ve postpartum kadınlarda fizyolojik değişiklikler nedeniyle, bazı durumlarda daha yüksek antimikrobiyal ilaç dozları gerekebilir. Ancak farmakokinetik verilerin yeterli olmayışı sebebiyle postpartum döneme yönelik alternatif doz önerileri yetersizdir. Bir çalışmada gebelik sırasında maternal serum siprofloksasin düzeyleri emziren kadınlara göre daha düşük bulunmuştur. Bununla birlikte, siprofloksasinin fetal kompartmanda birikebileceği düşünüldüğünde, ilaç dozunun artırılması konusunda dikkatli olunması gerekmektedir. Gebe olmayan yetişkinlerde doz artırılması ve tedavi süresinin uzatılması riskli durumlarda gerekli olabilmektedir. Ancak gebeler, postpartum dönemdekiler ve emzirenler için yeterli veri olmadıkça tedaviyi uzatmaya gerek görülmemektedir (7). Tedavi sürecinin genellikle 60 günlük kür şeklinde olması önerilmektedir (8).

Erkeklerde Şarbon Aşısının Semen Parametreleri, Embriyo Kalitesi ve Gebelik Sonuçlarına Etkisi:

Şarbon aşılama programı, biyoterör saldırısına karşı enfeksiyonu önlemek amacıyla Amerika'da kullanılmıştır. Catherino ve arkadaşlarının (2005) yaptıkları çalışmada erkeklerin şarbon aşısına maruz kaldığı ve kalmadığı çiftler

arasında sperm parametreleri, sperm konsantrasyonu, motilite, morfoloji, intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) ihtiyacı, yüksek dereceli embriyo transferi, blastosist transferi) ve klinik gebelik sonuçlarını değerlendirmişlerdir. Çalışmaya 254 şarbon aşısı uygulanan ve 791 aşılama olmayan erkek askerler dahil edilmiştir. Çalışma sonuçları incelendiğinde; tubal faktörlere bağlı infertilitenin şarbon aşısı yapılan grupta, aşılama olmayan gruba göre daha yaygın olduğu görülmüştür (%48.0-%35.2). Şarbon aşısı yapılan ve yapılmayan grup arasında anovulasyon yüzdesi, endometriozis ya da açıklanmayan infertilite tanıları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı belirlenmiştir. Ayrıca her iki gruptaki erkeklerin sperm konsantrasyonu, motilitesi ve morfolojisi arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur. Aynı zamanda her iki grup arasında ICSI ihtiyacı, üretilen embriyo yüzdesi ve klinik gebelik oranları açısından da anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır. Bu sonuçlara göre şarbon aşısının yardımcı üreme tekniklerine başvuran erkeklerin semen parametreleri, fertilitesi, embriyo kalitesi ve klinik gebelik oranlarını etkilemediği belirtilmiştir (19).

Gebelikte Şarbon ve Transplasental Geçiş: Dünya çapında gebelikte görülen şarbon vaka sayısı 17 ile sınırlı olmasına rağmen, antibiyotik öncesi dönemde hamile kadınlarda B. anthracis enfeksiyonu vakaları, bakterinin transplasental bulaşmasının meydana gelebileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, şarbon tedavisi için seçilen antimikrobiyal ilaçların en az biri plasentalı geçmelidir. Klindamisin, rifampin, doksisisiklin, imipenem, meropenem ve kloramfenikolün transplasental geçişi de gösterilmiştir, ancak veriler sınırlıdır. Hamilelik sırasında antibiyotiklerin ve antitoksinlerin transplasental geçişini belirlemek ve dozlamayı belirlemek için tasarlanmış farmakokinetik çalışmalar en yüksek öncelikli araştırılması gereken konular arasında yer almaktadır. Doksisisiklin ile tedavi edilen riketsiya gibi diğer enfeksiyonlar, gebelikte bu ilacın güvenliğini ve farmakokinetiğini daha iyi anlamak için bir fırsat sağlayabilir (7).

Gebelikte Şarbon ve Fetal Etkileri: Gebelik sırasında şarbon nadir görülen vakalar olduğundan yönetimi, maternal ve perinatal komplikasyonları çok net olarak bilinmemektedir. Kadanali ve arkadaşları (2003) gebelikte şarbon vakalarını inceledikleri derlemede; gebelikte 2 şarbon olgusunu gebe olmayan bir kadında olduğu gibi başarılı bir şekilde yönettiklerini belirtmişlerdir. Her iki olguda da perinatal sonuçlar açısından en önemli komplikasyonun preterm doğum olduğu ifade edilmiştir. Kadın doğum uzmanları bu komplikasyonun gerçekleşebileceğini göz önünde bulundurarak gebelikte şarbon vakalarında erken tokolizi sağlama konusunda değerlendirme yapmak isteyebilirler (4).

Gebelikte Şarbon ve Klinik Uygulama:

Gebelikte şarbonun klinik bulgu ve semptomlarının, gebeliğin meydana getirmiş olduğu fizyolojik değişikliklerin sonuçlarından farklılık gösterip göstermediği bilinmemektedir. Gebelikte diğer nedenlerden dolayı yanlış tanı konulduğu bildirilen şarbon vakaları bulunmaktadır. Bu nedenle gebelikte şarbon vakalarının klinik göstergeleri daha az güvenilir olabilmektedir. Şarbonun klinik göstergelerine ilişkin anormal laboratuvar değerleri gebeliğin diğer hastalıklarına ilişkin laboratuvar değerleri ile karıştırılabileceğinden tanı süreci zorlaşabilmektedir. Örneğin; inhalasyon şarbonu için önerilen radyolojik testler arasında göğüs radyografisi ve göğüs bilgisayarlı tomografi (BT) taraması yer almaktadır. Ancak gebe kadınlarda gebeliğin sonraki evrelerinde görülen göreceli kardiyomegali ve yükselmiş diyafram nedeniyle bir göğüs radyografisinin yorumlanması zor olabilmektedir. Tanısal işlemler sırasında yapılan bir BT taramasında gebe göğüs radyografisine göre daha yüksek düzeyde fetal radyasyona maruz kalmaktadır ancak BT taramasının tanısal yararlarının risklerinden daha ağır basacağı düşünülmektedir. Şarbon vakalarında preterm eylem ve fetal kayıp görülmüştür. Bu nedenle gebelik haftasının belirlendiği şekilde yapılan obstetrik izlem şarbonla enfekte gebe hastaların klinik yönetiminde kritik öneme sahiptir (7).

Gebelikte Şarbon ve Yoğun Bakım Uygulamaları:

Gebelikte şiddetli şarbon enfeksiyonlarında kadınlar yoğun bakımda takip edilmeli ve olası acil doğum durumları için hazırlıklı olunmalıdır. Gebelikte artan kilo ve ödeme bağlı gelişen anatomik değişiklikler nedeniyle entübasyon zorlaşabilmektedir. Yoğun bakımda gebelikte ve postpartum dönemde gerekli durumlarda yapılacak tüm girişimler (torasentez, parasentez, trakeostomi vb.) gebe olmayan erişkinlerle aynı olmalıdır (7).

SONUÇ

Gebelerde ve emziren kadınlarda şarbon vakaları yüksek oranda maternal ve fetal ölüm ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur. Uygun ilaç seçimi ve ilaç dozu, uygulanan tedavinin riskleri ve bunların fetal/neonatal etkilerinden dolayı özellik arz etmektedir. Fakat gebelikte ya da postpartum dönemde şarbonun tedavisine ve şarbona yönelik aşılama ile ilişkin çalışmaların yetersiz olması konu ile ilgili çalışmaların gerekli olduğunu göstermektedir.



REFERANSLAR

- 1.Ertek M. Şarbonun ülkemizdeki durumu. *Ankem Derg.*2011; 25(Suppl. 2): 88-91.
- 2.Yeşilbaş Z, Kader Ç. Deri Şarbonu: Bir Olgu Sunumu. *Klimik Dergisi* 2014; 27(3): 114-7.
- 3.Elçin Öİ. Potansiyel Tehlike: Şarbon. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi (sted)* 2001;10 (10):366-70.
- 4.Kadanali A, Tasyaran MA, Kadanali S. Anthrax during pregnancy: case reports and review. *Clin Infect Dis.* 2003 May 15;36(10):1343-6.
- 5.Ahfeld F, Marchand F. Ahfelds' Lehrbuch der Geburtshilfe. 1898, vol. 11 pg. 239
- 6.Kohour E, Sehat A, Asharf M. Anthrax: a continuous problem in Southwest Iran. *Am J Med Sci.* 1964 May;247:565-75.
- 7.Delman MD, Zotti ME, Rasmussen SA, Strasser S, Shadomy S, Turcios-Ruiz RM, et al. Anthrax cases in pregnant and postpartum women: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2012 Dec;120(6):1439-49.
- 8.Yıldız D. Gebe Kadınlar ve Çocuklar İçin Biyokimyasal Tehdit Durumu ve Yaklaşımlar. *TAF Prev Med Bull* 2010; 9(6) : 677-88.
- 9.Ghenghesh KS, Rezgalla T, El-Tobgi R. Anthrax: A Review. *Jamahiriya Medical Journal*• January 2002;2 (1):17-23.
- 10.World Health Organization (WHO). Anthrax in humans and animals. 4th ed. 2008. ISBN 978 92 4 154753 6 (NLM classification: WC 305).
- 11.Karaaslan O. Anthrax in pregnancy: Case Report. *East J Med* 2018; 23(3): 222-24.
- 12.Tomasiewicz K, Modrzewska R. Facial Cutaneous Anthrax in a Pregnant Woman: a Case Report. *Braz J Infect Dis.* 1998 Dec;2(6):304-7.
- 13.Wiesen AR, Littell CT. Relationship between prepregnancy anthrax vaccination and pregnancy and birth outcomes among US Army women. *JAMA.* 2002 Mar 27;287(12):1556-60.
- 14.Ryan MA, Smith TC, Sevick CJ, Honner WK, Loach RA, Moore CA, et al. Birth defects among infants born to women who received anthrax vaccine in pregnancy. *Am J Epidemiol.* 2008 Aug 15;168(4):434-42.
- 15.Wright JG, Quinn CP, Shadomy S, Messonnier N. Use of anthrax vaccine in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *MMWR Recomm Rep* 2010;59:1e30.
- 16.Rotz LD, Dotson DA, Damon IK, Becher JA, Advisory Committee on Immunization P. Vaccinia (smallpox) vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2001. *MMWR Recomm Rep* 2001;50:1e25. quiz CE1e7.
- 17.Rasmussen SA, Watson AK, Kennedy ED, Broder KR, Jamieson DJ. Vaccines and pregnancy: past, present, and future. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2014 Jun;19(3):161-9.
- 18.ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion number 268, February 2002. Management of asymptomatic pregnant or lactating women exposed to anthrax. *American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol* 2002; 99: 366- 368.
- 19.Catherino WH, Levi A, Kao TC, Leondires MP, McKeeby J, Segars JH. Anthrax vaccine does not affect semen parameters, embryo quality, or pregnancy outcome in couples with a vaccinated male military service member. *Fertil Steril.* 2005 Feb;83(2):480-3.

DOI: 10.38136/jgon.666569

Perinatal Alanda Çalışan Sağlık Bakım Profesyonellerinde Şefkat Yorgunluğu: Bakımın Bedeli

Compassion Fatigue at Health Care Professionals in Perinatal Area: Cost of Caring

İlkay BOZ¹
Şule KESBİÇ² Orcid ID:0000-0002-3529-9351 Orcid ID:0000-0003-1198-4618¹ Akdeniz Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği, Antalya, Türkiye² Akdeniz Üniversitesi Hastanesi, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi, Antalya, Türkiye

ÖZ

Şefkat, bakım alan ile gerçek bir iletişim, insan-insan arasındaki ilişki ve etkileşimi kapsamaktadır. Şefkat yorgunluğu-bakımın bedeli, hastalarla uzun süreli, sürekli ve yoğun temas, kendini kullanma ve strese maruz kalmanın yol açtığı bir süreç olarak tanımlanmaktadır. Bu makalenin amacı perinatoloji alanında çalışan sağlık bakım profesyonellerinde şefkat yorgunluğu ile ilgili yapılan çalışmaların analiz edilmesiyle farkındalık yaratmaktır. Bu amaçla öncelikle mesleki yaşam kalitesi, şefkat, şefkat memnuniyeti ve yorgunluğu, ikincil travmatik stres ile tükenmişlik olmak üzere ilgili kavramların açıklanması önemlidir. Perinatal alanda çalışan sağlık bakım profesyonellerinin şefkat yorgunluğuna ilişkin Afrika, Amerika, Avustralya, Japonya, İngiltere ve İsrail gibi farklı ülkelerden, bir sistematik derleme, bir karma desen ve sekiz kalitatif çalışma olmak üzere toplam 13 çalışmaya ulaşılmıştır. Yapılan çalışmalarda perinatal alanda çalışan sağlık bakım profesyonellerinin şefkat yorgunluğu, ikincil stres ve tükenmişlik açısından orta derecede risk altında olduğu anlaşılmaktadır. Perinatal alanda sağlık bakım kalitesini arttırmak için mesleki yaşam kalitesinin sürdürülmesi önemlidir. Ülkemizde bu alanda çalışan sağlık bakım profesyonellerinin şefkat yorgunluğu ve memnuniyet düzeylerinin ve risk gruplarının nicel çalışmaları ortaya çıkarılması, nitel çalışmaları yaşanan deneyimlerin derinlemesine anlaşılması önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: hemşirelik, mesleki yaşam kalitesi, perinatoloji, tükenmişlik, şefkat yorgunluğu

ABSTRACT

Compassion includes real communication with the care recipient, human-human relationship and interaction. Compassion fatigue-the cost of caring is defined as a process that is caused by long-term, continuous and intensive contact with patients, self-use and exposure to stress. The aim of this article is raise awareness by analyzing studies of compassion fatigue in health care professionals working in the field of perinatology. For this purpose, it is important to clarify related concepts such as professional quality of life, compassion, compassion satisfaction and fatigue, secondary traumatic stress and burnout. A total of 13 studies have been reached, with a systematic review, a mixed pattern and eight qualitative studies from different countries, such as Africa, America, Australia, Japan, UK and Israel, on healthcare professionals working in the perinatal area with compassionate fatigue. It is understood that healthcare professionals working in the perinatal area are at moderate risk of compassion fatigue, secondary stress and burnout during the studies conducted. It is important to maintain professional quality of life in order to improve the quality of care in the perinatal area. In our country, it is suggested that healthcare professionals working in this field have a deep understanding of the experiences of compassionate fatigue and satisfaction levels and quantitative studies of risk groups and qualitative studies.

Keywords: burnout, compassion fatigue, nursing, professional quality of life, perinatology.

GİRİŞ

Perinatoloji, maternal ve fetal açıdan riskli gebeliklerin tanı, tedavi ve bakımı ile ilgili bir alandır (1). Perinatolojide annenin ve bebeğin sağlığının korunması ve geliştirilmesi perinatal bakımla mümkündür. Kadında var olan ve gebeliğe bağlı oluşabilecek olumsuz durumları zamanında tanı ve tedavi etmek, gebeyi doğum ve doğum sonu döneme hazırlamak amacıyla yapılan tüm işlemler perinatal bakım kapsamına girmektedir. Perinatal alanda çalışan sağlık bakım profesyonelleri, kendisi ve bebeğin yaşamını tehlike altında olan kadın ve ailesi ile çalışmakta, onların en hassas ve mahrem

yönlerine, acılarına tanıklık etmekte ve gereksinimlerine yanıt vermeye çalışmaktadır (2). Dewar (2011)'göre şefkat hemşiresinin "hissi tarafı" dır (3). Watson'a göre iyi hemşireler erdemli ve şefkatli insanlardır. Başkalarının acısını anlamak tam olarak mümkün olmasa da onların acılarını hissetmek ve gerçek şefkati göstermek hemşirelerin büyük sorumluluğudur (4).

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:

Doç. Dr. İlkay BOZ

Akdeniz Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği Antalya, Türkiye

E-mail: ilkayarslan@akdeniz.edu.tr

Başvuru tarihi : 02-01-2020

Kabul tarihi : 23-02-2020

Perinatal alanda çalışan sağlık profesyonellerinin bakım yönetimiyle ilgili önemli sorumluluklarının olması, modern tedavilerle sahip oldukları rollerin artması ve kişilerarası ilişkilerin karmaşıklaşması fiziksel, ruhsal ve sosyal yönden çeşitli olumsuz etkiler yaratarak verilen hizmetin kalitesini düşürmektedir (2). Hemşirelerin bakım sürecinde yaşadıkları yoğun stres, duyarsızlaşma, hevesin kırılması, konsantrasyon güçlüğü, unutkanlık, hareketli olmayış, kendi kendine zihinsel uğraş içinde olma, rol çatışması ve çaresizlik gibi sorunlar Figley (2002 a) tarafından "şefkat yorgunluğu" olarak tanımlanmıştır (5). Bakım sürecinde meydana gelen şefkat yorgunluğu ise "bakımın bedeli" olarak betimlenmiştir (6, 7).

Perinatal alanda çalışan sağlık bakım profesyonelleri ancak her kadının özel olduğunu bilincile en iyi şefkatli bakımı nasıl verebilirim sorusunun cevabını arayarak şefkat memnuniyeti yaşayabilirler (2). Perinatal alanda çalışan sağlık bakım profesyonellerinin mesleki yaşam kalitelerinin olumsuz yönde etkilenmemesi ve bakım kalitesinin iyileştirilebilmesi için şefkat memnuniyetinin sağlanması, şefkat yorgunluğunun ve tükenmişliğin önlenmesi oldukça önemlidir (1). Bu makalenin amacı ülkemizde perinatoloji alanında çalışan sağlık bakım profesyonellerinde şefkat memnuniyeti, yorgunluğu ve tükenmişliğe ilişkin kavramların açıklanması ve çalışmaların analiz edilmesiyle farkındalık yaratmaktır. Bu amaçla öncelikle mesleki yaşam kalitesi, şefkat, şefkat memnuniyeti ve yorgunluğu, ikincil travmatik stres ile tükenmişlik olmak üzere ilgili kavramların açıklanması önemlidir. Literatürde bu kavramların tanımları, benzerlik ya da farklılıkları ile ilgili görüş birliği olmadığı, kimi zaman kavramların birbirinin yerine veya aynı anlama gelecek şekilde kullanıldığı ve bu durumun kavram karmaşasına yol açtığı görülmüştür (8). Bu nedenle öncelikle ilgili kavramlar incelenmiştir.

Mesleki Yaşam Kalitesi

Sağlık profesyonellerinin yaşam kalitesi, sağlık hizmetlerinin hayati ve aynı zamanda daha az anlaşılabilir bir yönüdür. Stamm 2005'te şefkat yorgunluğuyla ilişkilendirdiği 'mesleki yaşam kalitesi' terimini ortaya atmıştır (9). Stamm (2010), mesleki yaşam kalitesinin, olumlu şefkat memnuniyeti ve olumsuz şefkat yorgunluğu olmak üzere iki yönü olduğunu bildirmektedir. Bu ilişki Şekil 1'de şematize edilmiştir (10). Şefkat yorgunluğu, tükenmişlik ve ikincil travmatik stres ile ilişkilidir (11). Mesleki yaşam kalitesi şefkat memnuniyeti ile şefkat yorgunluğu arasındaki dengeyi kurabilmektir. McHugh ve ark. (2011) yaşam kalitesi yüksek olan sağlık profesyonellerinin bakımlarından hastaların daha fazla memnun olduklarını bildirmiştir (12). Hemşireler bireysel ve profesyonel yaşamları arasındaki dengeyi sağlayamadığında ve kendilerini ihmal ettiklerinde şefkat yorgunluğu belirtilerini tanılamakta güçlük çekebilirler ve hastalarına bakım verme konusunda yetersizlik yaşayabilirler (13).

Şekil 1. Mesleki Yaşam Kalitesi Modeli (Stamm (2010)'ın modelinden adapte edilmiştir. Yazardan izin alınmıştır.)



İkincil Travmatik Sendrom

İkincil travmatik sendrom (İTS), travma yaşayan bireylere yardım etmek ya da yardım etmeyi istemekten kaynaklanan stres olarak tanımlanmaktadır (14). İTS şefkat yorgunluğunun bir ögesidir. Yaşanılan sıkıntının altında vicdan travması yatmaktadır. İTS semptomları başlangıçta hızlıdır ve belirli bir

olay ile ilişkilidir. Sağlık bakım profesyonelleri, deneyimsiz genç çalışanlar ve çocukluk çağı travması geçirenler, İTS'den daha fazla etkilenmektedir (15). Leinweber ve Rowe (2010) perinatoloji alanında çalışan sağlık profesyonellerinde ikincil travmatik stresi kadınlarda birlikte olmanın bir bedeli olarak tanımlamışlardır (16). İngiltere'de ebelerin kadınlara bakım verirken karşılaştıkları travmatik perinatal olaylara ilişkin deneyimleri üzerine 421 ebe ile yapılan çalışmada, katılımcıların %33'ünde klinik travma sonrası stres bozukluğu ile uyumlu semptomlar saptanmıştır. Empati ve travmaya maruz kalma (kişisel ve kadınlara bakım sağlarken), daha şiddetli travma sonrası stres semptomları ile ilişkili bulunmuştur (17).

Tükenmişlik

Malliarou (2008) aktardığına göre, Freudenberger, "mesleki bir tehlike" olarak ilk klinik tanımlamasını yaptığı tükenmişliği, "başarısız olma, yıpranma, enerji ve güç kaybı ya da karşılanamayan istekler sonucu bireyin iç kaynaklarında tükenme durumu" şeklinde ifade etmiştir (18). İngilizce'de "job burnout" ya da "staff burnout" olarak kullanılan kavramlar Türkçe'de "tükenmişlik ve mesleki tükenmişlik" kelimelerini karşılamaktadır. Hemşirelikte tükenmişlik "kendini robot gibi ve boşlukta hissetme", "bir eziklik, bir ezilmişlik hissi", "bir hayal kırıklığı" şeklinde tanımlanmıştır (19).

Tükenmişlik sendromu davranışsal ve fiziksel olmak üzere birçok farklı belirtiy göstermektedir (19). Tükenmişliğin davranışsal belirtileri, çabuk öfkelenme, ani tepki gösterme ve engelleme belirtileri, alınganlık ve takdir edilmediğini düşünme, umutsuzluk, ilaç, alkol ve tütün vs. almaya eğilim ya da alımda artma, çalışmaya yönelmede direnç, başarısızlık hissi, iş doyumsuzluğu, işten nefret etme, işe geç gelmeler, görev ve kurallarla ilgili karışıklık, kuruma yönelik ilginin kaybı, öz saygı ve öz güvende azalma, rol çatışması, evlilik sorunları, aile ve arkadaşlardan uzaklaşma, duyarsızlaşma, suçluluk, teslimiyet, çaresizlik, kolay ağlama ve konsantrasyon güçlüğü, unutkanlık, hizmet verilen kişilere tek tip davranma ve değişime direnç olarak sayılmaktadır (5, 19). Tükenmişlikte uyusukluk, uykusuzluk, yorgunluk, baş ağrıları, mide-bağırsak hastalıkları ve solunum güçlüğü şeklinde fiziksel belirtileri bulunmaktadır (19). Sağlık bakım profesyonellerinde tükenmişliğin artması ile hastalara yapılan kişisel bilgilendirme azaltılmaktadır. Bunun sonucunda hasta-hemşire ilişkisi ve bakım kalitesi olumsuz etkilenmektedir (20).

Şefkat ve Bakım İlişkisi

Şefkat, sıcaklık, nezaket, incelik gibi özelliklerle ilişkilendirilen bir kavramdır. Şefkat yalnızca hoş, iyi, tatlı sıfatlarını içermez, içinde önemli ölçüde dürüstlük ve cesaret barındırmaktadır. Şefkat, duyguyu bir izleyici gibi dışarıdan gözlemek değil, ona katılmak, duygusal bir beraberliğe girmek anlamına gelir. Hasta bakımında şefkatsizlik, hastaları ve çalışanları olumsuz etkileyerek zarar vermektedir (21). Şefkat gösterilmeyen hastalarda bu durum ihmale yol açabilir (8).

Özkan (2011)'a göre hastanın başkalarından şefkat görme, kendisine eşlik edilme ve cesaret verilmesine ihtiyacı vardır. Şefkat, bakım alan ile gerçek bir iletişimdir, hasta-hemşire ilişkisinden çok insan-insan arasındaki ilişki ve etkileşimi kapsamaktadır. Şefkat bakım kalitesini artırmaktadır, çünkü bakımın bireysel, uygun ve doğru verilmesini ve anlaşılır sonuçlar alınmasını sağlamaktadır (22). Şefkat, kaliteli bakım vermek için hemşireyi motive eder ve hastaları cesaretlendirir. Şefkatli bakım hasta hakkında daha iyi bilgi edinmemizi ve nitelikli bakım planlarını uygulamamızı sağlar, dolayısıyla mesleki doyumu artırır (23).

Şefkatsiz bakım insancıl bir bakım sayılmamaktadır (14, 24). Watson'a göre bakım anında hemşire kendi duygularının ve bakım anının doğallığının farkında olmalıdır. Bakım anında, bakım alan ve veren arasında insan-insana iletişim ve etkileşim olmaktadır. Bakım anında şefkatli bakımı sağlamak, hastayı anlamak ve empati kurmaktır. Başkasının acısını tamamen anlayamamak da

stres yanıtları ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Çalışmada travmatik olaylara dolaylı maruz kalmanın, profesyonellerin refahını ve empatik yaklaşımdan kaçınma, ihlal gibi nedenlerle bakımın kalitesini olumsuz etkilediği anlaşılmıştır (17).

Afrika'da yapılan bir çalışmada çoğunluğu hemşirelerden oluşan perinatoloji alanında çalışan sağlık bakım profesyonelleri arasında meslektaşlarıyla ilişkilerinden memnun ve uzman hemşirelerin şefkat memnuniyeti yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada sağlık bakım profesyonellerinde orta düzeyde tükenmişlik ve ikincil travmatik sendrom saptanmıştır (27). Avustralya'da fetal anomali riski taşıyan çiftlerle çalışan sağlık bakım profesyonellerinin çoğu iş çevresinin kendilerini, günlük yaşamlarını olumsuz etkilediğini, hasta sonuçları üzerinde kabus gördüklerini ve uykuya dalmakta zorlandıklarını bildirmişlerdir. Aynı zamanda çalışanların çoğu, çalışmalarında büyük ölçüde desteklenmediklerini ve bu durumun şefkat yorgunluğu ve tükenmişliğe neden olduğunu ifade etmişlerdir (2).

Amerika'da fetal kayıp sonrası kadınlara bakım veren 24 hemşirenin deneyimlerini incelemek üzere yapılan kalitatif çalışmada, bu hemşirelerin kadınlara bakma ile ilgili olumlu ve olumsuz duygulara sahip olduğu, olumsuz duyguların şefkat yorgunluğunun belirtileri olduğu saptanmıştır. Çalışmanın sonunda fetal kayıp yaşayan anneler için bakım veren hemşirelerin şefkat yorgunluğu açısından riskli olup olmadıklarını belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu bildirilmiştir (28). Yine Amerika'da 473 hemşire-ebe ile yapılan karma çalışmada, grubun % 29' unda fetal ölüm / neonatal ölüm, omuz distosisi ve neonatal resüsitasyonu olmak üzere travmatik doğumlara bağlı şiddetli ikincil travmatik stres yaşadığı saptanmıştır. Araştırmanın kalitatif bölümünde altı tema ortaya çıkarılmıştır: 1) hastalarını korumak: güçsüzlük ve çaresizlik duygusunu acı verici, 2) hasara yol açıyor: post travmatik stres belirtileri üçlüsü, 3) vagonları gezmek: destek sağlamak için bir ekip olur ya da olmaz; 4) dava: ruhumuzu rahatlattık için gidecek bir yer yok, 5) doğum sürecine olan inancı sarstı: etkilenen ebelik uygulamasını ve 6) devam ediyor: buradan nereye giderim? (29). İsrail'de 93 ebe ile yapılan bir çalışmada ebelerin şefkat memnuniyeti oranının oldukça yüksek olduğu (%74), şefkat memnuniyetinin post travmatik strese bağlı şefkat yorgunluğunu azalttığı, uzmanlığın tükenmişlik ile olumlu yönde korelasyon gösterdiği saptanmıştır (30). Mesleki uzmanlık, kişinin yeterlilik duygusunu arttırırsa da büyük olasılıkla potansiyel travmatik olaylara daha fazla maruz kaldığını göstermektedir (17).

Japonya'da 255 obstetrik hemşire ve ebelerdeki kürtaj bakımına ilişkin yaşam kalitesi ve temel stres faktörleri arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada, katılımcıların kürtaja ilişkin olumsuz duyguların şefkat yorgunluğu ve tükenmişliğin en önemli yordayıcısı olduğu ortaya konmuştur. "Fetüsün yaşamayı hak ettiği" ve "kürtaj bakımı sırasında duyguları kontrol etme zorluğu" na ilişkin stres faktörlerinin şefkat yorgunluğuyla ilişkili olduğu bulunmuştur (31).

Avustralya'da ebelerin yaşadıkları travmatik doğum tanıklıkları üzeri bir çalışmada, ebelerin deneyimleri "iki felsefe arasında sıkışmış", "farklı bir şekilde ne yapabilirdim" ve "kadını hissetmek" ana temalarıyla açıklanmıştır. Katılımcılar duygusal streslerinin temelini "iki felsefe arasında sıkışmış" ebelik felsefesine göre pratik yapabilme ile tıbbi bakım modelinde çalışmanın gerçekliği arasında "takılıp kalma" olarak tanımlamışlardır. Kadına duyulan his/empati ve sorgulamalar ebelerin travmatik doğum tanıklığı deneyimlerinde önemli bir faktörler olarak ortaya çıkmıştır (32).

Perinatal alanda çalışan sağlık bakım profesyonellerinin şefkat yorgunluğuna ilişkin Afrika, Amerika, Avustralya, Japonya, İngiltere ve İsrail gibi farklı ülkelerden, bir sistematik derleme, bir karma desen ve sekiz kalitatif çalışma olmak üzere 13 çalışmaya ulaşılmıştır. Yapılan çalışmalarda perinatal alanda çalışan sağlık bakım profesyonellerinin tükenmişlik ve şefkat yorgunluğu açısından orta derecede risk altında olduğu anlaşılmaktadır. Ülkemizde bu alanda yapılmış herhangi bir çalışmaya ulaşılmamıştır.

SONUÇ

Perinatal alanda çalışan sağlık bakım profesyonellerinde şefkat memnuniyeti, şefkat yorgunluğu, ikincil travmatik stres ve tükenmişlikte farkındalık çok önemlidir. Şefkat yorgunluğunun erken saptanması ve önlenmesi sayesinde iş kayıpları, çalışan kayıpları ve ekonomik kayıplar azalabilir. Şefkat yorgunluğunda iyileştirmenin sağlanabilmesi için öncelikle bu durumlara neden olan faktörlerin üzerinde durulması gerekmektedir. Uluslararası çalışmalar Perinatoloji alanında çalışan sağlık bakım profesyonellerinin şefkat yorgunluğu, ikincil travmatik stres ve tükenmişlik açısından orta derecede riskli grup olduğunu ortaya koymuştur. Ülkemizde Perinatoloji alanında sağlık bakım kalitesini sağlamak için mesleki yaşam kalitesinin sürdürülmesi önemlidir. Bu alanda çalışan sağlık bakım profesyonellerinin şefkat yorgunluğu ve memnuniyetini nicel ve nitel çalışmalarla ortaya çıkarılması, risk gruplarının belirlenmesi önerilmektedir.

Çıkar Çatışması Beyanı

Bu çalışmada herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Kurumsal ve Finansal Destek Beyanı



Bu çalışmada herhangi bir kurum veya kuruluştan destek alınmamıştır.

REFERANSLAR

- Sevil Ü, Ertem G. Perinatoloji ve Bakım. Ankara Nobel Tıp Kitabevleri, İzmir, 1-35. 2016.
- Menezes MA, Hodgson JM, Sahhar M, Metcalfe SA. "Taking its toll": the challenges of working in fetal medicine. *Birth* 2013; 40(1):52-60.
- Dewar B, Pullin S, Tocheris R. Voluing compassion through definition and measurement. *Nurs Manag* 2011; 17(9): 32-7.
- Watson J. *Human Caring Science: A Theory of Nursing*. 2nd ed. Sudbury: MA: Jones & Bartlett Learning, 75-85. 2012.
- Figley CR. Compassion fatigue: Psychotherapists' chronic lack of self care. *J Clin Psychol* 2002 a; 58:1433-1441.
- Figley CR. *Treating compassion fatigue*. New York, NY: Brunner-Routledge; Psychological Stress Series. 107-122, 2002 b.
- Sinclair S, Raffin-Bouchal S, Venturato L, Mijovic-Kondejewski J, Smith-Macdonald L. Compassion fatigue: A meta-narrative review of the healthcare literature. *Int J Nurs Stud* 2017; 69:9-24.
- Coetzee SK, Laschinger HKS. Toward a comprehensive, theoretical model of compassion fatigue: An integrative literature review. *Nurs Health Sci* 2018; 20(1): 4-15.
- Stamm BH. *The ProQOL manual: the professional quality of life scale: compassion satisfaction, burnout & compassion fatigue/secondary trauma scales*. Brooklandville, MD, Sidran Press. 2005 a.
- Stamm BH. *The Concise ProQol manual*. 2nd ed. Pocatello, ID: ProQOL. org. 1-30. 2005 b.
- Pehlivan T, Güner P. Merhamet yorgunluğu: Bilinenler, bilinmeyenler. *J Psychiatric Nurs* 2018; 9(2):129-134.
- Mchugh MD, Kutney-Lee A, Cimiotti JP, Sloane DM, Aiken LH. Nurses' widespread job dissatisfaction, burnout, and frustration with health benefits signal problems for patient care. *Health Aff* 2011; 30:202-210.
- Meadors P, Lamson A. Compassion fatigue and secondary traumatization: provider self care on intensive care units for children. *J Pediatr Health Care* 2008; 22:24-34.
- Şirin M, Yurttaş A. Hemşirelik bakımının bedeli: merhamet yorgunluğu. *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi* 2015; 8:123-130.

15. Bride BE, Jones JL, Macmaster SA. Correlates of secondary traumatic stress in child protective services workers. *Journal of Evidence-Based Social Work* 2007; 4(3/4): 69-80.
16. Leinweber J, Rowe HJ. The costs of 'being with the woman': secondary traumatic stress in midwifery. *Midwifery* 2010; 26(1): 76-87.
17. Sheen K, Spiby H, Slade P. Exposure to traumatic perinatal experiences and posttraumatic stress symptoms in midwives: prevalence and association with burnout. *Int J Nurs Stud* 2015; 52(2): 578-87.
18. Malliarou MM, Moustaka EC, Konstantinidis TC. Burnout of nursing personnel in a regional university hospital. *Health Science Journal* 2008; 2(3): 140-152.
19. Çam O. Hemşirelerin mesleki yaşamları nasıl etkileniyor? tükenmişlik ne demek?. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*, 1992; 8(1): 65-72.
20. Ergin D, Şen CN, Akış Ş, Altan Ö, Bakırılıoğlu Ö, Bozkurt S. Dahili kliniklerde görev yapan hemşirelerin tükenme ve empatik beceri düzeyleri ve bunları etkileyen faktörlerin belirlenmesi. *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi* 2009; 4(1): 51-63.
21. Cornwell J, Goodrich J. Ensuing compassionate care in hospital. *Nurs Times* 2009; 105(15): 14-6.
22. Özkan Z. Sağlıkta iletişimin gücü. İstanbul: Optimist. 2011.
23. Cole-King A, Gilbert P. Compassionate care: the theory and the reality. *Journal of Holistic Healthcare* 2011; 8(3):29-37.
24. Uslu Y, Demir Korkmaz F. Yoğun bakımda hemşirenin hissi tarafı "şefkat" ve bakım. *Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi* 2016; 20(2):108-115.
25. Mashego T, Nesengani D, Ntuli T, Wyatt G. Burnout, compassion fatigue and compassion satisfaction among nurses in the context of maternal and perinatal deaths, *Journal of Psychology in Africa* 2016; 26(5): 469-472.
26. Showalter SE. Compassion fatigue: what is it? why does it matter? recognizing the symptoms, acknowledging the impact, developing the tools to prevent compassion fatigue and strengthen the professional already suffering from the effects. *Am J Hosp Palliat Care* 2010; 27:239-242.
27. Teffo ME, Levin J, Rispel LC. Compassion satisfaction, burnout and secondary traumatic stress among termination of pregnancy providers in two South African provinces. *J Obstet Gynaecol Res* 2018;44(7):1202-1210.
28. Hutti MH, Polivka B, White S, Hill J, Clark P, Cooke C, et al. Experiences of nurses who care for women after fetal loss. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2016; 45(1):17-27.
29. Beck CT, Logiudice J, Gable RK. A mixed-methods study of secondary traumatic stress in certified nurse-midwives: shaken belief in the birth process. *J Midwifery Womens Health* 2015; 60(1):16-23.
30. Cohen R, Leykin D, Golan-Hadar D, Lahad M. Exposure to traumatic events at work, posttraumatic symptoms and professional quality of life among midwives. *Midwifery* 2017; 50:1-8.
31. Mizuno M, Kinefuchi E, Kimura R, Tsuda A. Professional quality of life of Japanese nurses/midwives providing abortion/childbirth care. *Nurs Ethics* 2013; 20(5):539-50.
32. Rice H, Warland J. Bearing witness: midwives experiences of witnessing traumatic birth. *Midwifery* 2013; 29(9):1056-63.

DOI: 10.38136/jgon.775326

Yardımcı Üreme ve Fertilitenin Korunmasında Kriyoprezervasyon**Cryopreservation in Assisted Reproduction and Fertility Preservation**İnci KAHYAOĞLU^{1,2}Gülnur TAKE KAPLANOĞLU² Orcid ID:0000-0002-2283-9128 Orcid ID:0000-0002-4321-4709¹ University of Health Sciences, Department of Obstetrics and Gynecology, Ankara City Hospital² Gazi University, Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology, Ankara**ÖZ**

Kriyoprezervasyon, canlı hücre veya dokuların metabolik ve biyokimyasal aktivitelerinin durdurulduğu çok düşük derecelerde saklanmasıdır. Kriyoprezervasyon teknikleri oldukça ilgi çekici olup dünya çapında gittikçe artan oranlarda kullanılmaktadır. Sperm, oosit ve embriyoların dondurularak saklanması, yardımcı üreme teknikleri tedavilerinde potansiyel birçok kullanım alanı bulmuş olup başarı artışında önemli rol oynamaktadır. Embriyo kriyoprezervasyonu, özellikle freeze-all stratejisine olanak sağlayarak ovarian hiperstimülasyon sendromu gibi yardımcı üreme teknikleri tedavi komplikasyonlarının önlenmesi, preimplantasyon genetik taniya olanak sağlaması, tek embriyo transferi yapıp diğer embriyoların saklanmasına olanak sağlayarak çoğul gebeliklerin önüne geçilebilmesi gibi pek çok nedenden ötürü her geçen gün kullanımı artan bir prosedür haline gelmiştir. Sperm ve oosit dondurulması ise fertilité kaybı ile yüz yüze kalan hastalar için uzun dönem kendi gamet hücrelerinin saklanabilmesine olanak sağlar. Over ve testis dokusu dondurulması ise prepubertal dönemdeki kız ve erkeklerde fertilité prezervasyonu için tek tedavi seçeneğidir. Diğerleri ile kıyaslandığında daha yeni teknikler olsalar da, gelecek vadeden ve yakın gelecekte kullanımının daha artacağı düşünülen tedavi seçenekleri olarak değerlendirilmektedirler.

Anahtar Kelimeler: Kriyoprezervasyon, oosit, sperm, embriyo, testis, over.**INTRODUCTION**

Cryopreservation, is a state of suspended animation of the tissues or cells, which holds them at a temperature between -140 and -200 °C that no biological activity can occur. Cryopreserved cells and tissues can endure storage for over extended periods of time with almost no change in functionality or genetic information. These features make the method highly attractive and attribute a key role in reproductive medicine (1-3). It has provided solutions to a number of clinical as well as technical problems of conventional in vitro fertilization (IVF) cycles. First, cryopreservation supports the fertility preservation of both male and female who are at risk of infertility due to gonadotoxic treatments. Additionally, this technique

ABSTRACT

Cryopreservation is the technique of keeping living cells or tissues at ultralow temperature that no metabolic or biochemical activity can occur. The use of cryopreservation techniques is highly attractive and has been increasingly applied worldwide. Cryopreservation of sperm, oocytes and embryos have been central to improvements in the assisted reproduction treatment success with many potential applications. Embryo cryopreservation is an established procedure and has been increasingly used due to novel indications as freeze-all strategy to reduce complications of assisted reproduction as ovarian hyperstimulation syndrome, pre-implantation genetic screening or single embryo transfer and cryopreservation of the remaining embryos to minimize the risk of multiple pregnancies. Sperm and oocyte cryopreservation has permitted the long term storage of gametes for patients with anticipated fertility decline. Ovarian and testicular tissue cryopreservation is the treatment options for prepubertal girls and boys requiring fertility preservation. Although they are relatively new techniques compared to gamete or embryo cryopreservation, they are both very promising and expected to be more widely implemented into the clinic in the near future.

Keywords: Cryopreservation, oocyte, sperm, embryo, testis, ovary.

allows the postponement of embryo transfer during a treatment cycle to prevent ovarian hyperstimulation syndrome. Single embryo transfer and cryopreservation of surplus embryos is also an effective policy that diminishes the multiple pregnancy rates and enhances the cumulative pregnancy rates (2,4). Cryopreservation has facilitated the introduction of elective deferred embryo transfers in cases which necessitate pre-implantation genetic diagnosis or screening (5). By cooling of cells and tissues to subzero temperatures, it is intended to stop all their physiological processes taking place, so they can be stored almost indefinitely (6). Normally, cooling to such temperatures is not a physiological condition, causing stress and compromising survival of cells.

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:

İnci KAHYAOĞLU

Ankara Şehir Hastanesi, Üniversiteler Mahallesi 1604. Cadde No: 9 Çankaya/ANKARA

E-mail: mdincikahyaoglu@gmail.com

Başvuru tarihi :29.07.2020

Kabul tarihi : 17.08.2020

INTRODUCTION

Mechanical damage by ice crystal formation, osmotic stress, membrane permeability and cytoskeletal structural changes due to the cold shock are the major problems that may cause damage to the cells (4,6). Biological systems involved lack of efficient internal defense mechanisms against chilling and ice formation, but intracellular structures and membranes could be protected from cryoinjuries and could be stabilized by cryoprotectants (CPAs).

CPAs are grouped into two major categories as permeating (P-CPAs) (that penetrate through the cell membranes) and nonpermeating (NP-CPAs) agents. P-CPAs are generally small, nonionic compounds which can diffuse through cellular membranes and replace the bulk of intracellular water without overdehydrating the cell. They solidify at lower temperatures than water, thus subsequently reduce the amount of intracellular ice formation at a given temperature (7). They also help to stabilize the cell membranes and protect the cytoskeleton (6). NP-CPAs are generally long chain polymers. As they are too large to pass through the cell membrane, they increase osmolarity of the medium in extracellular space, helping cellular dehydration (6,7).

In assisted reproductive technology (ART), known P-CPAs are glycerol, ethylene glycol (EG), dimethylsulphoxide (DMSO), propylene glycol or 1,2 propanediol (PROH), acetamide and glycerol. The most frequently used NP-CPAs are trehalose and sucrose, although glucose, galactose, and mannitol have also been proposed (4).

Although these agents are used in order to prevent damage during freezing, their incorrect use (time of exposure, concentration, temperature of exposure) may result in cytotoxicity (4,7). As an example, exposure of bovine blastocysts to ethylene glycol concentrations greater than 5.4 mol/l for 10 minutes was shown to be detrimental to continued development. Also DMSO and PROH can also cause depolymerization of oocyte tubulin, and meiotic spindle malformation (7). Additionally, DMSO leads to premature cortical granule release and zona pellucida hardening in oocytes, which can affect fertilization. As an example to concentration and temperature of exposure, it was reported that exposure to 1.5 mol/l DMSO at 37°C perturbed microtubule actin microfilament arrangement in mouse oocytes. However it was less apparent at lower temperatures (7).

Techniques

Cryopreservation processes can generally be grouped as slow freezing and vitrification.

a) Slow Freezing

Slow freezing achieves gradual stepwise cell dehydration, with substitution of the cytoplasmic water with low concentrations of CPAs (8). Generally, cells are cooled slowly using a controlled rate freezing machine, which allows samples to be cooled at various rates depending on the cell type (6-8). The main factors that determine the cooling rate include the surface area to volume ratio and membrane permeability, which changes at different temperatures (6). Too fast freezing rates will cause insufficient water loss from the cells. On the other hand, if it's too slow, the cells will be exposed to adverse conditions for longer than it is necessary.

Briefly, cells or tissues are equilibrated in an solutions containing low concentrations of P-CPAs, usually combined with exposure to NP-CPAs in the final step. Once loaded into specially designed straws, samples are cooled to around -6°C/ -8°C (at 2°C/min) followed by a manual seeding to induce nucleation (4,9,10). Then, a consistent slow cooling rate of 0.3–1.0°C/min is applied to reach a temperature at around -40 to -70°C, before the freezing device is plunged into liquid nitrogen (11). The thawing process for tissue that has undergone slow freezing begins with rapid warming in air or in a warm water bath. The tissue is then rehydrated by the application of decreasing

concentrations of cryoprotectants, as reverse of freezing (12).

Main disadvantages of slow freezing are the requirement of a computer-controlled cryo-machine, which is expensive and relatively long duration of the procedure. Besides, the procedure has a high risk of freeze injury due to the formation of extracellular ice (8). But the procedure is simple to learn and does not require high manipulation skills (6,7).

b) Vitrification

As an alternative to the slow-freezing technique, vitrification is a process by which cell suspensions are transformed directly from the aqueous phase to a glass state after direct exposure to liquid nitrogen. Compared to slow freezing, vitrification is an ultrarapid technique that requires a high concentration of CPAs (4,8). In order to avoid toxicity of CPAs, the exposure time is drastically reduced (12). That's why this technique requires good manipulation skills (8).

Briefly, after a pre-equilibration step at relatively low P-CPA concentrations, the samples are exposed to higher CPA concentrations in the final vitrification solution. After they are loaded to a carrier system, they are then cooled ultrarapidly to -196°C (>10,000°C/min) (4). Carrier systems are classified as closed and open systems. In closed systems the sample is physically separated from liquid nitrogen during the entire procedure, on the other hand direct contact between the sample and liquid nitrogen is allowed in open systems. The advantage of open system is the extremely high cooling rate, however it may have an increased risk of cross-contamination (12).

Major advantage of vitrification is the low risk of freeze injury, thereby providing a sufficiently high cell survival rate. At present, no evidence is found demonstrating an increased risk of subcellular disorganization, altered embryonic metabolic profiles and adverse perinatal and obstetric outcomes. So, vitrification is now considered as the method of choice to preserve both gametes and embryos nowadays (13).

Sperm Cryopreservation Techniques

Since its introduction and first reported success, human sperm cryopreservation has been regarded as a useful procedure for treatment of male infertility. The small structure and relative abundance create an advantage when compared to oocyte or embryos in development of effective freezing protocols, as smaller structures are proved to be less susceptible to damage by ice-crystal formation during the cryopreservation (5,14).

Traditionally, slow-freezing and vitrification protocols were considered comparably acceptable in the clinical setting (5). Slow-freezing protocols were the first method used to successfully freeze spermatozoa and remain the most commonly used technique worldwide. However, detailed investigations about this procedure revealed that it induces severe structural and functional damage to spermatozoa and impair cell membranes. High degree of fluidity in sperm membranes are due their high proportion of ether-linked fatty acids and phospholipidic hexanoic acid side chain contents. Freezing procedure induces a reduction in membrane fluidity which results in low sperm survival and motility (14). But the high numbers of spermatozoa obtained per sample made this lower survival rates acceptable (5). Pre-freezing semen quality parameters, such as sperm motility and the abstinence period of sperm donors, can also affect the cryosurvival rates of post-thaw spermatozoa (14).

Rapid freezing, which is another method, is the exposure of spermatozoa, which is mixed with CPAs and loaded to straws, to liquid nitrogen vapour at a distance of 15–20 cm for at least 10 min (14). The straws are submerged in the liquid nitrogen at -196 °C for final storage (4). Studies comparing slow and rapid freezing reported a significantly greater rate of chromatin deterioration

with rapid cooling compared with slow freezing (14).

Sperm vitrification is a novel technique that has been proposed as an alternative after the efforts in past years. It's a fast and simple (direct plunging the sperm sample to liquid nitrogen) method to cryopreserve spermatozoa. However, it requires a very high concentrations of P-CPAs when compared with slow freezing, which represents the main limitation of the procedure due to cytotoxic effects of the cryoprotectants (4). But more recent refinements in vitrification protocols specific to spermatozoa have eliminated the need for cryoprotectants and improved the post-thaw vitality, motility and DNA fragmentation (5).

In most circumstances, the sperm samples required for cryopreservation are obtained via masturbation. Samples can also be obtained by surgical procedures in cases of azoospermia or patients who are unable to produce a sample due to the physical or psychosocial reasons (5). Sperm washing is often performed before cryopreservation to remove decapacitation factors, cell debris, and reactive oxygen species that are potentially detrimental to sperm viability (4).

Sperm cryopreservation is an important fertility preservation option for patients undergoing gonadotoxic radiotherapy/chemotherapy with unavoidable spermatogenesis damage, or surgical removal of gonads. Non-oncologic conditions such as autoimmune diseases, hematopoietic stem cell transplantation, Klinefelter's syndrome, testicular damage, gender reassignment procedures also may require fertility preservation (15). Moreover, in azoospermic patients, to avoid repeated biopsies or aspirations, surgical testicular or epididymal sperm extractions may be frozen for subsequent use.

Despite the developments of the cryopreservation protocols over the years, it seems that cryopreservation may induce detrimental effects on sperm structure, particularly sperm motility. There is also conflicting results regarding the effect on sperm DNA integrity (16).

It has previously shown by many authors that the use of cryopreserved sperm samples does not compromise reproductive outcomes, yielding similar results regarding fertilization rate, embryo quality, implantation, and pregnancy rates when compared with those obtained with fresh spermatozoa both from ejaculate or testicular origin (17). Meta-analysis also indicate that there is no statistical difference in clinical pregnancy rates or fertilization rates in couples undergoing intracytoplasmic sperm injection (ICSI) or IVF using cryopreserved spermatozoa, when compared to fresh samples (18). It was also demonstrated that no statistically significant increase in adverse perinatal outcomes, congenital or chromosomal abnormalities was observed when cryopreserved samples were compared to fresh (5).

Testicular tissue cryopreservation

Cryopreservation of testicular tissue before gonadotoxic treatment is increasingly used for fertility preservation in prepubertal boys, in whom spermatogonia are the only germ cell type present (19).

Controlled slow-freezing protocols are most commonly used for immature human tissue and are associated with spermatogonial survival. Uncontrolled slow rate freezing has also resulted in spermatogonial survival in immature human testis tissues. Two studies have also shown spermatogonial survival using immature human testis with proliferation of spermatogonia in vitrified testis tissues after xenografting (20).

However, this approach is still regarded as an experimental procedure and for the majority of centres it is conducted as a part of an ethically approved clinical research study (19,20).

Oocyte cryopreservation

Since the first live birth from oocyte cryopreservation three decades ago, oo-

cyte cryopreservation has become an important component of ART and many advances have been made in this field (22).

Oocytes are unique cells, which are much more bigger than that of spermatozoa and have low surface area to volume ratio. These characteristics eventually make them sensitive to cryopreservation and highly susceptible to intracellular ice formation. Studies revealed the negative effects of cryopreservation on the stability of microtubules and microfilaments of mammalian oocytes that are vital for normal chromosomal segregation. Zona hardening that results in low fertilization rates is also another reported difficulty associated with cryopreservation (22).

There are two basic techniques applied to the cryopreservation of human oocytes; controlled slow freezing and ultrarapid cooling by vitrification. During slow freezing, oocytes are first cooled to a temperature of -5 C to -7 C, at which equilibration and seeding take place. Then they are cooled at a slow rate of 0.3–0.5 C/minute, until a temperature of between -30 C and -65 C has been reached, before being added to liquid nitrogen for storage (23). Since its introduction, slow freezing has been extensively studied and modified to improve outcomes. Nevertheless, there are still concerns regarding the clinical efficiency of this technique. Comparisons between success rates using slow frozen and fresh oocytes, have suggested poorer outcomes with frozen/thawed oocytes (22).

The introduction of vitrification as an alternative method with first live birth was achieved in 1999. The procedure requires higher concentrations of CPAs, lowering the risk of ice nucleation and crystallization, and ultrarapid cooling takes place before submersion into liquid nitrogen (23). Vitrification has been reported to reduce the damage to internal structures leading to superior success rates.

The results of many randomized controlled trials suggested that in vitro fertilization using vitrified/warmed oocytes could produce similar fertilization and pregnancy rates to in vitro fertilization with fresh oocytes (22). A recent meta-analysis of five studies found that the rates of fertilization, embryo cleavage, high quality embryos and ongoing pregnancy did not differ between vitrification and fresh oocyte groups (24). Oocyte survival rates were reported to be over 84% (22).

With the improved outcomes, this strategy has been adopted by many centers worldwide and has replaced the slow freezing approach (4). In the light of these developments, the American Society for Reproductive Medicine (ASRM) lifted the experimental label applied to oocyte freezing in 2013 (25).

As previously mentioned there are two main classes of vitrification protocol; open and closed vitrification. In open systems the sample loaded onto its support and directly contacts with the liquid nitrogen, while in closed systems these entities are physically separated from the start to the end (4). Despite their proven proficiency, concerns have been raised over the sterility of open systems due to potential cross-contamination between the vitrification sample and liquid nitrogen. However, the use of closed systems raises new concerns about the efficiency of oocyte vitrification, due to their decreased cooling rates. Some studies report reduced fertilization, cleavage, and clinical pregnancy rates in the closed systems, while others suggested excellent clinical outcomes (22).

Oocyte cryopreservation is an important fertility preservation option for cancer patient before gonadotoxic treatments. It may also be needed in case of medical conditions such as endometriosis surgery which has the potential to reduce ovarian reserve postsurgery, early ovarian failure, or autoimmune diseases. Fertility preservation for nonmedical intentions, also called as "social freezing" has recently become a hot topic and considered by some authors as acceptable for age related fertility decline (4).

Ovarian tissue cryopreservation

While still considered an experimental procedure in most countries, ovarian tissue cryopreservation is the only realistic fertility preservation option for prepubertal girls, young adolescent girls and those requiring urgent treatment (3). It has been increasingly applied worldwide to restore fertility in patients with malignant and non-malignant pathologies with risk of premature ovarian insufficiency (26).

Conceptually, cryopreservation of ovarian tissue is more complex than that of gametes or embryos, requiring preservation of multiple cell types, which vary in volume and water permeability. Essentially, ovarian tissue cryopreservation is more similar to organ cryopreservation than to that of gametes or embryos.

Cortical region of the ovary which contains 90% of a follicular reserve is used for cryopreservation. Four to five pieces of ovarian cortex tissue measuring 10x5x1 mm in size are taken by a surgical procedure. As the primordial follicles are generally located 0.8 mm from the mesothelium, ovarian cortex grafts are recommended to be 1-1.5 mm in thickness. Cortical size is also important for the permeation of CPAs as different types of cells and extracellular matrix compose the tissue (27). There is no consensus regarding the optimal procedure to cryopreserve ovarian tissue. Although slow-freezing technique is more widely used currently, an increasing number of groups have been adopting vitrification procedures.

It has yielded more than 130 live births up to now and almost all transplanted patients recovered their ovarian function (26). Also, two births have been reported from vitrified ovarian cortex (28). A recent meta-analysis reported live birth and ongoing pregnancy rate of 37.7% for ovarian tissue cryopreservation (29).

The concern regarding the potential of reintroducing malignant cells to the patient with ovarian tissue reimplantation, especially for the patients with leukemia, neuroblastoma, and Burkitt lymphoma who have the highest risk of ovarian metastasis, should always be kept in mind while evaluating the patients who are candidates for this procedure (26).

Embryo cryopreservation

Cryopreservation of embryos is an essential aspect of assisted reproduction treatments (11). Since the first reports of a successful pregnancy following embryo cryopreservation emerged in 1983, more than half a million live births have been achieved through such methods. The use of embryo cryopreservation has been increasing due to novel indications as freeze-all strategy to reduce complications as ovarian hyperstimulation syndrome, pre-implantation genetic screening at the blastocyst stage or single embryo transfer and cryopreservation of the remaining embryos to minimize the risk of multiple pregnancies (5,22). European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) revealed a 24.1% increase in 2014 over the previous year, evidencing the increasingly central role that embryo cryopreservation in clinical practice (30).

Two principal approaches for cryopreservation have been adopted; slow-freezing and vitrification (11). As large, multicellular structures, embryos are more resistant to freeze-thaw damage, and therefore early attempts to preserve them at -196 °C using slow freezing were largely successful. However, there was a need to develop a newer technique to avoid ice crystal formation and its associated damage by slow freezing. Vitrification has become a favoured procedure over the last decade (9,11). With vitrification, a post-thaw embryo viability has been reported between 78% and 100%, comparing to the 60% obtained with the slow-freezing method. This advantage is also reflected by the improvement in clinical pregnancy and live birth rates per embryo transfer (11). Recent data suggested that embryo freezing may be associated with increased risk of large-gestational-age babies and hypertensive disorders of pregnancy (4).

CONCLUSION

Since the early introduction of sperm cryopreservation, there has been tremendous improvements in the field of cryopreservation technology. Both gamete and embryo cryopreservation have been widely implemented in ART treatments. Moreover significant progress have been made in cryopreservation of ovarian and testicular tissue. Although regarded as experimental procedures now, with the collection of more data, they will be adopted by more clinicians and become widely used in very near future.

Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. Wu B. Advances in Embryo Transfer . Chapter 16: Fertility Cryopreservation. Francesca Ciani, Natascia Cocchia, Luigi Esposito, Luigi Avallone. IntechOpen. 2012, p: 225-248.
2. Levi-Setti PE, Patrizio P, Scaravelli G. Evolution of human oocyte cryopreservation: slow freezers vs vitrification. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2016 Dec;23(6):445-450.
3. Gook DA, Edgar DH. Cryopreservation of female reproductive potential. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2019 Feb;55:23-36.
4. Rienzi LF, Iussig B, Dovere L, Fabozzi G, Cimadomo D, Ubaldi FM. Perspectives in Gamete and Embryo Cryopreservation. *Semin Reprod Med.* 2018 Sep;36(5):253-264.
5. Rodriguez-Wallberg KA, Waterstone M, Anastácio A. Ice age: Cryopreservation in assisted reproduction - An update. *Reprod Biol.* 2019 Jun;19(2):119-126.
6. Kevin Coward & Dagan Wells. Textbook of Clinical Embryology. Chapter 31: Cryopreservation in assisted reproduction, by Craig J& Turner K. Cambridge University Press, 2013, 327-336.
7. Ri-Cheng Chian& Patrick Quinn. Fertility Cryopreservation. Chapter 4 Cryoprotectants, Swain JE & Smith GD. Cambridge University Press, 2010. p: 24-38.
8. Jang TH, Park SC, Yang JH, Kim JY, Seok JH, Park US, Choi CW, Lee SR, Han J. Cryopreservation and its clinical applications. *Integr Med Res.* 2017 Mar;6(1):12-18.
9. Edgar DH, Gook DA. A critical appraisal of cryopreservation (slow cooling versus vitrification) of human oocytes and embryos. *Hum Reprod Update* 2012;18(05):536-554
10. In-Vitro Fertilization: Third Edition , ed. Kay Elder and Brian Dale. Published by Cambridge University Press. 2011. pp: 191-215.
11. Rienzi L, Gracia C, Maggiulli R, LaBarbera AR, Kaser DJ, Ubaldi FM, Vanderpoel S, Racowsky C. Oocyte, embryo and blastocyst cryopreservation in ART: systematic review and meta-analysis comparing slow-freezing versus vitrification to produce evidence for the development of global guidance. *Hum Reprod Update.* 2017 Mar 1;23(2):139-155.
12. Jerome Strauss Robert Barbieri. Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology 8th Edition. Elsevier, 2018, pp: 823-856.
13. Principles of IVF Laboratory Practice, Optimizing Performance and Outcomes. Edited by Markus H. M. Montag, Dean E. Morbeck Chapter 20. Vitrification of Oocytes for IVF by Laura Rienzi, Benedetta Iussig, Filippo M. Ubaldi. Cambridge University Press, 2017, p:138-144.
14. Hezavehei M, Sharafi M, Kouchesfahani HM, Henkel R, Agarwal A, Esmaeili V, Shahverdi A. Sperm cryopreservation: A review on current molecular cryobiology and advanced approaches. *Reprod Biomed Online.* 2018 Sep;37(3):327-339.

15. Martinez F; on behalf of the International Society for Fertility Preservation-ESHRE-ASRM Expert Working Group. Update on fertility preservation from the Barcelona International Society for Fertility Preservation-ESHRE-ASRM 2015 expert meeting: indications, results and future perspectives. *Hum Reprod* 2017; 32(09):1802–1811.
16. Kopeika J, Thornhill A, Khalaf Y. The effect of cryopreservation on the genome of gametes and embryos: principles of cryobiology and critical appraisal of the evidence. *Hum Reprod Update* 2015; 21(02):209–227.
17. Borges E Jr, Rossi LM, Locambo de Freitas CV, et al. Fertilization and pregnancy outcome after intracytoplasmic injection with fresh or cryopreserved ejaculated spermatozoa. *Fertil Steril* 2007;87(02):316–320.
18. Ohlander S, Hotaling J, Kirshenbaum E, Niederberger C, Eisenberg ML. Impact of fresh versus cryopreserved testicular sperm upon intracytoplasmic sperm injection pregnancy outcomes in men with azoospermia due to spermatogenic dysfunction: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2014;101:344–9.
19. Kilcoyne KR, Mitchell RT. Fertility Preservation: Testicular transplantation for fertility preservation: clinical potential and current challenges. *Reproduction*. 2019 Nov;158(5):F1-F14.
20. Onofre J, Baert Y, Faes K & Goossens E 2016 Cryopreservation of testicular tissue or testicular cell suspensions: a pivotal step in fertility preservation. *Human Reproduction Update* 22 744–761.
21. Zarandi NP, Galdon G, Kogan S, Atala A & Sadri-Ardekani H 2018 Cryostorage of immature and mature human testis tissue to preserve spermatogonial stem cells (SSCs): a systematic review of current experiences toward clinical applications. *Stem Cells Cloning* 11 23–38.
22. Argyle CE, Harper JC, Davies MC. Oocyte cryopreservation: where are we now? *Hum Reprod Update*. 2016 Jun;22(4):440-9.
23. Saragusty J, Arav A. Current progress in oocyte and embryo cryopreservation by slow freezing and vitrification. *Reproduction* 2011;141:1 – 19.
24. Cobo A, Diaz C. Clinical application of oocyte vitrification: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 2011;96:277–285.
25. American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology. Mature oocyte cryopreservation: a guideline. *Fertil Steril* 2013;99:37 – 43
26. Amorim CA, Leonel ECR, Afifi Y, Coomarasamy A, Fishel S. Cryostorage and retransplantation of ovarian tissue as an infertility treatment. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019 Feb;33(1):89-102.
27. Leonel ECR, Corral A, Risco R, Camboni A, Taboga SR, Kilbride P, Vazquez M, Morris J, Dolmans MM, Amorim CA. Stepped vitrification technique for human ovarian tissue cryopreservation. *Sci Rep*. 2019 Dec 27;9(1):20008.
28. Suzuki N, Yoshioka N, Takae S, Sugishita Y, Tamura M, Hashimoto S, et al. Successful fertility preservation following ovarian tissue vitrification in patients with primary ovarian insufficiency. *Hum Reprod* 2015;30:608e15
29. Pacheco F, Oktay K. Current success and efficiency of autologous ovarian transplantation: a meta-analysis. *Reprod Sci*. 2017;24: 1111–1120.
30. DeGeyterC, Calhaz-JorgeC, KupkaMS, WynsC, et al. ART in Europe, 2014: results generated from European registries by ESHRE: the European IVF-monitoring consortium (EIM) for the European society of human reproduction and embryology (ESHRE). *Hum Reprod* 2018;33:1586–601.