

Türk Kadın Sağlığı



ve Neonatoloji Dergisi

Turkish Journal of Women's Health and Neonatology

e-ISSN: 2717-6622

Aralık 2020, Cilt:2 Sayı:4



"Mother & Suckling Child" - Pablo Picasso



Türk Kadın Sağlığı ve Neonatoloji Dergisi

Turkish Journal Of Women's Health and Neonatology

Franchise Owner / İmtiyaz Sahibi

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Adına İmtiyaz Sahibi

Prof. Dr. Yaprak ÜSTÜN

Editor in Chief / Baş Editör

Yaprak ÜSTÜN, Prof. Dr., Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Editors / Editörler

Şadıman Kıykaç Altınbaş, Doç. Dr., Ankara Güven Hastanesi

Ömer Lütfi Tapısız, Doç. Dr., Ankara Güven Hastanesi

Nihal Demirel Elmacı, Prof. Dr., Yıldırım Beyazıt Üniversitesi

Associate Editors / Yardımcı Editörler

Vakkas Korkmaz, Doç. Dr., Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Ayşen Sumru Kavurt, Doç. Dr., Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Biyostatistik Uzmanı: Dr. Kenan Köse (Ankara Üniversitesi)

Hüseyin Cengiz, Prof. Dr., (İstanbul Aydın Üniversitesi)

İngilizce Dil Uzmanı: Füsun Yazıcıoğlu (Hacettepe Üniversitesi Yabancı Diller Yüksekokulu)

Graphic Design / Grafik Tasarım

Başak AY KARABAK

E-mail: basakay2510@gmail.com

Yayıma Hazırlayan

DNT ORTADOĞU YAYINCILIK A.Ş.

dntortadoguyayincilik.com

Türk Kadın Sağlığı ve Neonatoloji Dergisi

Aralık 2020, Cilt: 2, Sayı: 4 Üç Ayda Bir Yayımlanır

Makale gönderim adresi: <http://dergipark.gov.tr/>



Editorial / Editörden

Çok Değerli Okuyucularımız,

Türk Kadın Sağlığı ve Neonatoloji Dergisi (Turkish Journal of Women's Health and Neonatoloji) beşinci sayımızla huzurlarınızdayız.

Bu sayımızda üç özgün araştırma, bir derleme, iki olgu sunumunu zevkle okuyacağınızı ümit ediyoruz.

Bir çalışmada gebe polikliniğine başvuran gebelerde Toksoplasma gondii, Rubella ve Sitomegalovirus'a karşı olan bağışıklık durumu araştırılmış ve Türkiye'nin diğer bölgelerindeki seroprevalans oranları ile karşılaştırma yapılmıştır.

Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı genç yetişkinleri etkileyen kronik inflamatuvar barsak hastalıklarıdır. Bir çalışmada bu grup hastalarda gebelik sonuçları ve yönetim ele alınmıştır.

Yeni yılın sağlık, huzur ve başarı getirmesi dileğiyle, bir sonraki sayımızda yeni ve ilginç makalelerle buluşmak üzere...

**Saygılarımla,
Prof. Dr. Yaprak Üstün
Başeditör**



Türk Kadın Sağlığı ve Neonatoloji Dergisi

Turkish Journal Of Women's Health and Neonatology

ADVISORY BOARD / DANIŞMA KURULU

Dr. Funda Akpınar (Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH)
Vet. Dr. Okan Ali Aksoy (Gülhane EAH)
Dr. Namık Kemal Altınbaş (Ankara Üniv)
Dr. Didem Armangil (Ankara Korum Hast)
Dr. Mehmet Armangil (Ankara Üniv)
Dr. Begüm Atasay (Ankara Üniv)
Dr. Özge Aydemir (Osmangazi Üniv)
Dr. Ali Ayhan (Başkent Üniv)
Dr. Orhan Aksakal (Ankara Şehir Hastanesi)
Dr. Hakan Aytan (Mersin Üniv)
Dr. Ahmet Yağmur Baş (Yıldırım Beyazıt Üniv)
Dr. Merih Bayram (Gazi Üniv)
Dr. Sinan Beksaç (Hacettepe Üniv)
Dr. Bülent Berker (Ankara Üniv)
Dr. Nurettin Boran (Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH)
Dr. Gürkan Bozdağ (Hacettepe Üniv)
Dr. Nuray Bozkurt (Gazi Üniv)
Dr. Özlem Evliyaoğlu Bozkurt (Gülhane EAH)
Dr. Sabri Cavkaytar (Bahçeci Sağlık Grubu)
Dr. Gamze Sinem Çağlar (Ufuk Üniv)
Dr. İstemihan Çelik (Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH)
Dr. Esra Çetinkaya (Ankara Üniv)
Dr. Suat Dede (Acıbadem Üniv)
Dr. Berfu Demir (Bahçeci Tüp Bebek)
Dr. Özgür Deren (Hacettepe Üniv)
Dr. Berna Dilbaz (Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH)
Dr. Serdar Dilbaz (Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH)
Dr. Fulya Dökmeci (Ankara Üniv)
Dr. İsmail Dölen (Serbest)
Dr. Cihangir Mutlu Ercan (Gülhane EAH)
Dr. Salim Erkaya (Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH)
Dr. Sertaç Esin (Başkent Üniv)
Dr. Burak Gültekin (Sami Ulus EAH)
Dr. Mete Güngör (Acıbadem Üniv)
Dr. Ali Haberal (Başkent Üniv)
Dr. Serkan Kahyaoğlu (Ankara Şehir Hastanesi)
Dr. Ömer Kandemir (Serbest)
Dr. Sinan Karadeniz (Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH)

Dr. Abdullah Karaer (İnönü Üniv)
Dr. Fulya Kayıkçıoğlu (Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH)
Dr. Mahmut Kuntay Kokanalı (Ankara Şehir Hastanesi)
Dr. Sevgi Koç (Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH)
Dr. Özlem Seçilmiş Kerimoğlu (Selçuk Üniv)
Dr. Levent Keskin (Ankara Şehir Hastanesi)
Dr. Acar Koç (Ankara Üniv)
Dr. Faruk Köse (Acıbadem Üniv)
Dr. Tamer Mungan (Ankara Korum Hast)
Dr. Fırat Ortaç (Ankara Üniv)
Dr. Esra Özer (Manisa Celal Bayar Üniv)
Dr. Nejat Özgül (Hacettepe Üniv)
Dr. Erpulat Öziş (TOBB ETÜ Hastanesi)
Dr. Ferda Özlü (Adana Çukurova Üniv)
Dr. Kerem Doğa Seçkin (Kanuni Sultan Süleyman EAH)
Dr. Dilek Şahin (Ankara Şehir Hastanesi)
Dr. Yavuz Emre Şükür (Ankara Üniv)
Dr. Anıl Tapisız (Gazi Üniv)
Dr. Yasemin Taşçı (Ankara Şehir Hastanesi)
Dr. Salih Taşkın (Ankara Üniv)
Dr. Çağatay Taşkiran (Koç Üniv)
Dr. Özlem Moraloğlu Tekin (Ankara Şehir Hastanesi)
Dr. Yeşim Bayoğlu Tekin (Trabzon Kanuni EAH)
Dr. Gökhan Tulunay (TOBB ETÜ Hastanesi)
Dr. Taner Turan (Ankara Şehir Hastanesi)
Dr. Mert Turgal (Koç Üniv)
Dr. Görkem Tuncay (İnönü Üniv)
Dr. Dilek Ulubaş (Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH)
Dr. Sezin Ünal (Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH)
Dr. Gürkan Uncu (Uludağ Üniv)
Dr. Bülent Urman (Koç Üniv)
Dr. Cihat Ünlü (Acıbadem Üniv)
Dr. Yusuf Üstün (Ankara EAH)
Dr. Hakan Raşit Yalçın (Ankara Şehir Hastanesi)
Dr. Ethem Serdar Yalvaç (Bozok Üniv)
Dr. Hakan Yaralı (Hacettepe Üniv)
Dr. Aykan Yücel (Ankara Şehir Hastanesi)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD / ULUSLARARASI DANIŞMA KURULU

Dr. Jose Antonio Carugno (Miami Univ, USA)
Dr. Kubilay Ertan (Klinikum Leverkusen, Germany)
Dr. Gökhan Kılıç (Univ. Texas Medical Branch, USA)
Dr. Osama Shawki (Cairo Univ., Egypt)
Dr. Prashant Mangeshkar (India)

Dr. Farr Nezhat (Cornell Univ., USA)
Dr. Mostafa Borahay (Johns Hopkins Bayview Medical Center, USA)
Dr. Pierandrea De Iaco (Bologna Univ., Italy)
Dr. Ertan Sarıdoğan (Univ. College London Hosp., England)
Dr. Hassan M. Harirah (Univ. Texas Medical Branch, USA)

INDEX

İÇİNDEKİLER

ORJİNAL MAKALE/ ORIGINAL ARTICLE

Is routine TORCH screening necessary for pregnancy follow-up?.....115

Gebelikte rutin TORCH taraması gerekli midir?

İbrahim Kale, Rahime Nida Bayık, Gizem Berfin Uluutku, Başak Ergin

Clinical management and outcomes of pregnant women with inflammatory bowel diseases.....122

İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan gebelerin klinik yönetimi ve sonuçları

Mesut Aydın, Harun Egemen Tolunay, Mustafa Akşar, Barış Boza, Numan Çim, Ahmet Cumhuri Dülger, Recep Yıldızhan

Postmenopozal vajinal kanaması olan hastaların ultrasonografive histopatolojisonuçlarının değerlendirilmesi.....128

Evaluation of ultrasonography and histopathology results of patients with postmenopausal vaginal bleeding

İbrahim Kale

DERLEME/ REVIEW

Hipoaktif cinsel istek bozukluğunun yönetimi.....133

Management of hypoactive sexual desire disorder

Yeşim Bayoğlu Tekin, Kübra Baki Erin

OLGU SUNUMU/ CASE REPORT

Impaired DNA methylation associated adverse gestational outcomes: A case report.....140

Bozulmuş DNA metilasyonu ile ilişkili olumsuz gebelik sonuçları: Olgu sunumu

Gizem Urel Demir, Hanife Guler Donmez, Erdem Fadiloglu, Canan Unal, Murat Cagan, Gulen Eda Utine, Mehmet Sinan Beksac

Peutz-Jeghers Sendromu ile ilişkili olmayan overin malign annüler tubuli seks-kord stromal tümörü: Olgu sunumu.....143

Sex-cord stromal tumour with annular tubules of the ovary without Peutz-Jeghers Syndrome: A case report

Ediz Karataş Şahin, Dilek Yüksel, Çiğdem Kılıç, Caner Çakır, Onur Şahin, Mehmet Ünsal, Çiğdem Güler Mesci, Taner Turan

■ Original Article

Is routine TORCH screening necessary for pregnancy follow-up?

Gebelikte rutin TORCH taraması gerekli midir?

İbrahim Kale*¹, Rahime Nida Bayık¹, Gizem Berfin Uluutku², Başak Ergin¹

¹University of Health Sciences, Umraniye Training and Research Hospital, Department of Gynecology and Obstetrics, Istanbul, Turkey

²Basaksehir City Hospital, Department of Gynecology and Obstetrics, Istanbul, Turkey

Abstract

Aim: This study aimed to determine the seroprevalence rates of *Toxoplasma gondii*, Rubella and Cytomegalovirus (CMV) among the pregnant women who presented to the Ümraniye Training and Research Hospital and to compare the seroprevalence rates with the other studies from Turkey.

Material and method: The antibody levels of all pregnant women presented to the prenatal outpatient clinic between January 1, 2017 and October 30, 2019, for *Toxoplasma gondii*, Rubella, CMV were obtained retrospectively. Only pregnant women with immunoglobulin M (IgM) and immunoglobulin G (IgG) antibody results of the three viruses were included in the study. If IgM and IgG were both found to be positive, the IgG avidity results were obtained using the Abbott Architect i2000 SR device with enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), following the manufacturer's recommendations.

Results: Serological results of pregnant women for *Toxoplasma gondii* (n = 7535), Rubella (n = 9093), and CMV (n = 2652) were obtained from the hospital records. IgM positivity was found to be 0.6% for *Toxoplasma gondii*, 0.3% for Rubella, and 2.3% for CMV. IgG positivity was found to be 24% for *Toxoplasma gondii*, 86.4% for Rubella, and 99% for CMV. IgG avidity test results for *Toxoplasma gondii* were 5.3% low, 10.5% borderline, and 84.2% high. Rubella IgG and CMV IgG avidity results were all determined following high avidity.

Conclusion: Because *Toxoplasma* IgG seroprevalence is not high, and the treatment of acute toxoplasmosis infection during pregnancy is possible, *Toxoplasma* screening should be recommended to all pregnant women. Because the immunity to the Rubella virus is still not at the desired level in our country, we believe screening against Rubella is vital during pregnancy. We also believe that routine CMV screening is unnecessary in pregnant women owing to the high seroprevalence of CMV IgG in our country.

Key words: Antenatal screening; *Toxoplasma*; Rubella; Cytomegalovirus

Corresponding Author*: İbrahim Kale, University of Health Sciences, Umraniye Training and Research Hospital, Department of Gynecology and Obstetrics, Istanbul, Turkey

e-mail: dribakale@hotmail.com

ORCID ID: 0000-0001-2345-6789

Received: 26.05.2020 Accepted: 08.11.2020

DOI: 10.46969/ezh.732840

Öz

Amaç: Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin gebe polikliniğine başvuran gebelerde Toksoplasma gondii, Rubella ve Sitomegalovirus'a karşı olan bağışıklık durumunu tespit etmek ve Türkiye'nin diğer bölgelerindeki seroprevalans oranları ile karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: 01/01/2017- 30/10/2019 tarihleri arasında hastanemizin gebe polikliniğine başvuran tüm gebelerin Toksoplasma gondii, Rubella ve Sitomegalovirus'e karşı olan antikor düzeyleri retrospektif olarak hastane kayıtlarından çıkarıldı. Çalışmaya sadece her üç virus için IgM ve IgG antikorlarının birlikte bakıldığı gebeler dahil edildi. IgM ve IgG birlikte pozitif olduğu gebelerin varsa IgG avidite sonuçlarına ulaşıldı. Bu serolojik testler enzyime-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile Abbott Architect i2000 SR cihazında üretici firmanın önerileri doğrultusunda çalışıldı.

Bulgular: Hastane kayıtlarından Toksoplasma gondii için 7,535, Rubella için 9,093 ve CMV için 2,652 gebenin test sonuçlarına ulaşıldı. Toksoplasma gondii IgM pozitifliği %0,6, Rubella IgM pozitifliği %0,3 ve Cytomegalovirus IgM pozitifliği %2,3, Toksoplasma gondii IgG pozitifliği %24, Rubella IgG pozitifliği %86,4 ve Cytomegalovirus IgG pozitifliği %99 olarak saptandı. Toksoplasma gondii IgG Avidite test sonuçları %5,3 düşük, %10,5 sınır ve % 84,2 yüksek değer olarak saptandı. Rubella IgG ve CMV IgG avidite sonuçlarının hepsi yüksek avidite olarak tespit edildi.

Sonuç: Toksoplazma IgG seroprevalansı yüksek olmadığı için ve gebelikte geçirilen akut Toksoplazma enfeksiyonunun tedavisi olduğu için gebelere Toksoplazma taraması önerilmelidir. Ülkemizde Rubella virusüne karşı bağışıklığın halen istenilen düzeyde olmamasından dolayı gebelikte Rubella virusüne karşı taramanın önemli olduğunu, CMV IgG seroprevalansının yüksek olmasından dolayı ise gebelikte rutin CMV taramasının gereksiz olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Antenatal tarama; Toksoplazma; Rubella; Sitomegalovirus

1. Introduction

Toxoplasma gondii (T. gondii), Rubella, Cytomegalovirus (CMV), and Herpes Simplex Virus (HSV) are grouped under TORCH infections. These are infections in which similar clinical symptoms are observed, be vertically transmitted, and can result in fetal morbidity and mortality (1,2). There is currently no clear consensus on the routine screening of TORCH infections during pregnancy. HSV screening is not recommended in pregnant women because there is no evidence that HSV screening would effectively reduce the incidence of fetal infection (3). Toxoplasmosis, which is a widespread disease around the world and in our country, is mostly asymptomatic. Symptoms such as headache, fever, fatigue, and muscle pain are rare (4). Although T. gondii causes ventriculomegaly, intracranial and intrahepatic calcifications, hepatomegaly, acid, pleural effusion in the fetus, and increased thickness in the placenta during the intrauterine period, it may also cause hydrocephaly, motor intellectual disability, seizure, hearing and vision loss, hepatosplenomegaly, anemia, thrombocytopenia, and even death in newborns (5).

In cases of Rubella infection in pregnant women, the risk of fetal infection has been observed to be between 10% and 54%. Congenital Rubella infections demonstrate a broad spectrum, ranging from asymptomatic findings to premature birth,

stillbirth, cataract, blindness, deafness, microcephaly, and heart diseases known as congenital rubella syndrome (6,7).

Congenital CMV infections generally occur when a woman is infected with CMV during pregnancy or shortly before conceiving. The fetus may be affected by either primary (30%) or recurrent (50%) CMV infection, with a vertical transmission rate of less than 1%. Intrauterine growth retardation, polyhydramnios, pericardial and pleural effusion, ventriculomegaly, hydrocephaly, and intracranial and placental calcifications can be seen in affected fetuses. Congenital CMV infections may result in severe sequelae such as microcephaly, optic atrophy, sensorineural hearing loss, pneumopathy, and thrombocytopenia in newborns (8,9).

Routine TORCH screening during pregnancy remains a controversial issue. In this study, we aimed to investigate the seroprevalence rates of T. gondii, Rubella, and CMV among pregnant women who presented to the Ümraniye Training and Research Hospital's outpatient clinic and to compare our results with those of previous studies in Turkey.

2. Material and Method

Antibody levels for T. gondii, Rubella, and CMV of pregnant women who presented to the Ümraniye Training and Research Hospital prenatal outpatient clinic for the first time in their first



or second trimester between January 1, 2017, and October 30, 2019, were retrospectively screened using hospital records. This study was conducted in compliance with the Helsinki Declaration of the World Medical Association’s ethical rules and was approved by the Local Ethics Committee of Umraniye Training and Research Hospital (No: B.10.1.TKH.4.34.H.G. P.O.01/204).

Only patients with Immunoglobulin M (IgM) and Immunoglobulin G (IgG) results for *T. gondii*, Rubella, and CMV were included in the study. Besides, IgG avidity results were recorded for patients who were positive for IgM and IgG. Samples obtained from pregnant women were screened with an Abbott Architect i2000 SR device using an enzyme-linked immunosorbent assay method (ELISA), following the manufacturer's recommendations.

Index values lower than the 0.5 for *Toxoplasma* IgM are negative, values between 0.5 and 0.6 are borderline, and values of 0.6 and greater are positive. For *Toxoplasma* IgG, values lower than 1.6 IU/ml are negative, values between 1.6 and 3.0 IU/ml are borderline, and values of 3.0 IU/ml and more significant are positive. For Rubella IgM, values lower than 1.2 are negative, values between 1.2 and 1.6 are borderline, and values greater than 1.6 are positive. For Rubella IgG, values lower than 5 IU/ml are negative, values between 5 and 10 IU/ml are borderline, and 10 IU/ml and greater are positive. For CMV IgM, values lower than 0.84 are negative, values between 0.85 and 0.99 are borderline, and values greater than 0.99 are positive. For CMV IgG, values lower than 5.99 AU/ml are considered negative and values of 6 AU/ml and greater are considered positive. In our hospital, no borderline value is given for CMV IgG. All positive and borderline IgM results were checked twice. *T. gondii*, Rubella, and CMV IgG avidity results were interpreted as low (<20%), borderline (20%–30%), or high (30%) avidity, following the manufacturer's recommendations.

Primary infection of *T. gondii*, Rubella, and CMV was identified if IgG was negative and IgM was positive, low IgG levels and low IgG avidity, or positive specific IgM. Previous *T. gondii*, Rubella, and CMV infections, postvaccination immunity for Rubella were identified with IgG positivity and IgM negativity.

Statistical Analysis

The data were analyzed using Microsoft Office Excel 2016. Variable frequencies and rates of descriptive statistical methods were used to evaluate the study data.

3. Results

The data of pregnant women presented to the Umraniye Training and Research Hospital prenatal outpatient clinic during their first and second trimester between January 2017, and October 2019 were analyzed retrospectively. Serological results were obtained from the hospital records of pregnant women for *T. gondii* (n = 7535), Rubella (n = 9093), and CMV (n = 2652).

The most recent results were compared with previous blood results of the same patient. In our study, IgM positivity was found to be 0.6% (48 of 7535) for *T. gondii*, 0.3% (23 of 9093) for rubella, and 2.3% (61 of 2652) for CMV. IgG positivity was found to be 24% (1806 of 7535) for *T. gondii*, 86.4% (7857 of 9093) for rubella, and 99.0% (2626 of 2652) for CMV (**Table 1**).

Test	Positive n (%)	Borderline n (%)	Negative n (%)	Total
<i>Toxoplasma</i> Ig M	48 (0.6)	12 (0.2)	7475 (99.2)	7535
<i>Toxoplasma</i> Ig G	1806 (24)	180 (2.4)	5549 (73.6)	7535
Rubella IgM	23 (0.3)	11 (0.1)	9059 (99.6)	9093
Rubella IgG	7857 (86.4)	633 (7.0)	603 (6.6)	9093
CMV Ig M	61 (2.3)	14 (0.5)	2577 (97.2)	2652
CMV Ig G	2626 (99.0)	0	26 (1.0)	2652

The number of patients with both *Toxoplasma* IgM and IgG positivity was 46. Among these 46 patients, only 19 were investigated for IgG avidity. Of these 19 patients, 16 were found to have high IgG avidity, two were found to have borderline IgG avidity, and one was found to have low IgG avidity. Patients with low and borderline IgG avidity were considered to have acute *Toxoplasma* infection and received spiramycin treatment until delivery. One patient was found to have a positive *toxoplasma* IgM result and negative IgG result. Another was found to have a positive IgM result and borderline IgG result. These two patients received spiramycin treatment until delivery. Antibody titer was not monitored, and the subsequent *toxoplasma* IgG antibody status was not investigated in patients who received spiramycin treatment. Amniocentesis was not performed in any patient for *toxoplasma* polymerase chain reaction. No congenital infection or congenital anomaly was noted newborns’ records after birth for the patients who received spiramycin treatment.

The number of patients with both Rubella IgM and IgG positivity was 22. Only 6 of these patients were examined for IgG avidity, all of whom were found to have high avidity. The remaining 16 patients were not examined for IgG avidity. There were no patients with positive Rubella IgM results and negative IgG results. There was one patient whose rubella IgM result was positive and the IgG result was borderline. When the newborn was examined, no congenital infection or congenital anomaly was detected in the baby.

The number of patients with both CMV IgM and IgG positivity was 61. Only 20 of these patients were examined for IgG avidity; all of whom were found to have high avidity. The remaining patients were not examined for CMV IgG avidity. Amniocentesis was not performed for CMV polymerase chain reaction investigation in any patient with positive CMV IgM and IgG. No congenital CMV

infection or congenital anomaly was determined in the newborn records after birth among these 61 patients. There were no patients with positive CMV IgM results and negative IgG results or borderline IgG results concurrently (Table 2).

Test	High	Borderline	Low	Total
Toxoplasma IgG avidity	16	2	1	19
Rubella IgG avidity	6	0	0	6
CMV IgG avidity	20	0	0	20

4. Discussion

It has been shown that a large number of infectious agents may vertically transmit and infect the fetus during pregnancy. Whether the fetus will be affected by these infections depends on the gestation week in which the infectious agent is encountered, the mother's immune status, and the infection agent's virulence. Permanent sequelae may occur in affected fetuses, and these perinatal infections may result in loss of pregnancy or neonatal death (6,10).

Toxoplasmosis is a widespread zoonosis in our country and around the world. Its seroprevalence may vary depending on age, geographic location, hygienic conditions, life habits, nutritional status, and contact with animals such as cats and dogs. The risk and severity of the congenital infection depend on the trimester in which the

disease develops. The rate of vertical transmission of Toxoplasmosis in the first trimester is 7% and may increase as high as 24% in the second trimester and 60% to 81% in the third trimester. By contrast, the risk of fetal exposure is 75% in the first trimester and close to 0% in the last trimester (11). The effect of acute infection to the fetus, lasting 3 months or more before conception, is almost nonexistent (12). In our study, the birth records of 35 out of 46 pregnant women who were positive for both Toxoplasma IgM and IgG antibodies were reviewed. When the neonatal documents were scanned, no neonatal infection or congenital anomaly was reported to suggest vertical transmission in any of the newborns. Spiramycin treatment used in pregnant women with acute Toxoplasma infection is believed to prevent vertical transmission.

Not every country recommends routine prenatal toxoplasma screening. Seroprevalence rates, screening and treatment costs, and health policies are important issues regarding Toxoplasma screening. Although toxoplasma screening is not recommended for pregnant women in countries such as the United States, United Kingdom, Norway, Canada, and the Netherlands where seropositivity rates are low, it is legally required in other countries such as France and Austria (13). In Turkey, many studies have been conducted to determine the seroprevalence of TORCH infectious agents (Table 3). In these studies, the seroprevalence rates of Toxoplasma varied between provinces reported to range between 18% and 63%. In the current study, we found the Toxoplasma IgG seroprevalence rate to be 24%.

Table 3. The summary of TORCH seroprevalence studies in Turkey

Authors	City	Time Interval	Toxoplasma Seropositivity (%)		Rubella Seropositivity (%)		CMV Seropositivity (%)	
			IgM	IgG	IgM	IgG	IgM	IgG
Aynioğlu et al. (27)	Zonguldak	2012-2014	2.5	43.9	2	91.5	1.5	93.8
Bakacak et al. (28)	K.Maraş	2012-2013	2.2	47.1	3.2	99.3	0.2	93.2
Çeltek et al. (29)	Tokat	2009-2012	1.1	32	0.3	95.4	1.7	99.4
Dogan et al. (20)	Istanbul	2008-2013	0.8	31.4	0.2	95.7	0.8	99.3
Duran et al. (17)	Bingöl	2011-2016	2	63	0.8	91.1	-	-
Gurlek et al. (16)	Rize	2016-2018	0.8	33.6	0.9	90.7	1.9	98.1
Inci et al. (30)	Artvin	2009-2012	1.3	30.3	0.3	95.2	1.6	98.6
Karabulut et al. (31)	Denizli	2008-2009	1.4	37	0	95.1	1.2	98.7
Karacan et al. (22)	Istanbul	2009-2013	0.4	23.1	0.5	95	0.4	84
Kasap et al. (18)	Mugla	2014-2015	3.7	18.8	0.8	89.5	0.3	90.4
Madendağ et al. (32)	Kayseri	2017-2018	1	28.9	0.5	97.3	0.2	98.2
Numan et al.(21)	Istanbul	2013-2015	0	31	0.2	94.2	0.5	99.5
Ocak et al. (33)	Hatay	2004-2006	0.5	52	0.5	95	0.4	94.9
Parlak et al. (19)	Van	2012-2013	1.1	37.6	0.5	86.5	2.6	100
Şimşek et al. (34)	Afyon	2012-2014	1.5	23.4	2.5	94.5	2.3	96
Şirin et al. (35)	Izmir	2014-2016	1.9	32.3	1.5	98.9	1.2	93.5
Tamer et al. (36)	Kocaeli	2005-2007	0.4	48.3	0.2	96.1	0.7	96.4
Our study	Istanbul	2017-2019	0.6	24.0	0.3	86.4	2.3	99.0



As long as they are not considered high-risk (e.g., pregnant women who are pet owners), screening tests for Toxoplasma are not performed again in the last weeks of pregnancy for those tested as seronegative in our hospital. However, it has been shown in a previous study that performing a screening test every month for early detection of acute infection in pregnant women, who were seronegative, significantly reduces the risk of congenital Toxoplasma infection (14). Because Toxoplasma IgG seroprevalence is not high in our country and the treatment of acute toxoplasmosis infection during pregnancy is possible, Toxoplasma screening should be recommended to all pregnant women in the first trimester.

The World Health Organization intends to eradicate Rubella around the world by 2020 through worldwide vaccination programs (15). Therefore, in many countries worldwide, Rubella seropositivity is screened before pregnancy and during the first trimester of pregnancy. Despite effective vaccination programs, Rubella seropositivity has been reported to vary from 71% to 98% in some countries (16). The vaccination against Rubella, which began in 1995 in Turkey, has been continuing since 2006 to include all individuals under 18 years. A notice issued by the Ministry of Health in 2008 aimed to achieve a 95% rubella vaccination rate and to ensure continuity throughout the country with the Rubella vaccine within the framework of an extended immunization program. In studies conducted in our country, the seroprevalence of rubella IgG varies between 86% and 99% (Table 3). Accordingly, in some of our provinces, the immunity rates against rubella have not yet reached the desired level (16-19). In 3 different seroprevalence studies conducted in Istanbul, Rubella IgG seropositivity was 95% (20-22). We have found the Rubella IgG seropositivity rate to be 86.4% in the current study. Unlike other studies conducted in Istanbul, we believe the decrease we observed in Rubella IgG seropositivity is the result of our hospital being located in a low sociocultural environment and providing extensive service to Syrian immigrants. Although there were no Rubella IgM positive and IgG negative pregnant women in our study, 22 women were both IgM and IgG positive for Rubella. Birth records of 9 of these 22 pregnant women were obtained and reviewed. No anomalies suggesting congenital Rubella syndrome were noted in any of the newborns.

It is our opinion that following up the mothers' immune status against Rubella and administering the Rubella vaccine to women before pregnancy is the most effective method to prevent congenital Rubella syndrome. Although women who are vaccinated with the Rubella vaccine are advised not to conceive for

at least one month after vaccination, it is also not recommended to terminate the pregnancy if vaccinated accidentally.

Congenital CMV infections, which may cause many sequelae, generally occur when a woman is infected during pregnancy or shortly before conceiving. The fetus may be affected both primarily and recurrently (30%–50%), with a vertical transmission rate of less than 1% (9). Antiviral treatment of pregnant women is not recommended in CMV infections, mostly because there is no existing antiviral drug that can reduce transmission to the fetus. Socioeconomic status, living conditions, cultural and nutritional habits, and hygienic conditions are determinative factors in CMV seropositivity. Seropositivity rates were reported as high as 100% in Thailand, 91% in Iran, 78% in Russia, 56.8% in Australia, 56.3% in Finland, and 46.8% in France (23-25). Except for a study conducted by Karacan et al. (22), CMV seroprevalence greater than 90% was found in all other seroprevalence studies conducted in our country (Table 3). In the current study, we also found a CMV seropositivity rate of 99% in pregnant women. We believe the high CMV IgG seropositivity observed in our study was related to the population's low sociocultural status served in our hospital. The American College of Obstetricians and Gynecologists does not recommend routine screening for CMV (26). Considering the high rate of seropositivity in our study, we also do not routinely recommend CMV screening to every pregnant woman. As an exception, however, prenatal CMV screening may be considered for expectant women in groups at high-risk for CMV infection (e.g., those who work in hospitals, nursing homes, nurseries, and schools).

The limitations of the current study were that of its retrospective design with the lack of IgG avidity tests in some patients in which both IgM and IgG were positive, unknown Rubella vaccination status of pregnant women, and the lack of long-term results of the babies with suspected acute infections. In light of the seroprevalence studies of TORCH infections conducted in Turkey, we believe that pregnancy monitoring can be standardized throughout the country by creating of a proper TORCH infection screening algorithm in pregnant women.

5. Conclusion

We observed the seroprevalence rates of Toxoplasma, Rubella, and CMV in pregnant women who presented to our hospital between January 2017 and October 2019. Because Toxoplasma IgG seroprevalence is not high, and there is an effective treatment for acute toxoplasmosis infection, we believe that toxoplasma screening should be recommended to all pregnant women. Because the immunity to the rubella virus is still not

at the desired level in Turkey, we believe screening against rubella is vital during pregnancy. We believe rubella screening should be performed before pregnancy in women who intend to become pregnant. Women who are not immune to rubella and are not pregnant should be given the MMR vaccine before any future pregnancies. Finally, we believe that routine CMV screening is unnecessary in pregnant women owing to the high seroprevalence of CMV IgG in our country.

Acknowledgments: None

Declaration of Interest

The authors report no conflicts of interest. No current sponsorship or financial support has been provided regarding the study.

References

1. Brabin BJ. Epidemiology of infection in pregnancy. *Rev Inf Dis* 1985; 7:579603.
2. Kızılkaya Beji N. (Ed). *Women's Health and Diseases*. Nobel Medical Bookstores, İstanbul, 2015.
3. Gezer A. (Çev Ed). *Maternal-Fetal Evidence Based Clinical Guidelines*. Berghella V. (Ed). *Maternal-Fetal Evidence Based Clinical Guidelines*. İstanbul: İstanbul Medical Publishing, 2009.
4. Dhakal R, Gajurel K, Pomares C, Talucod J, Press CJ, Montoya JG. Significance of a positive toxoplasma immunoglobulin M test result in the United States. *J Clin Microbiol* 2015; 53:3601-3605.
5. Patel KK, Shrivastava G, Bhatambare G, Bajpai T. Antenatal detection of Ig M and Ig G antibodies to *Toxoplasma gondii* in a hospital from central India. *Int J Health Sys Disaster Man* 2014; 2:133-135.
6. Devakumar D, Bamford A, Ferreira MU, et al. Infectious causes of microcephaly: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet Infect Dis* 2018; 18:1-13.
7. Gibson CS, MacLennan AH, Goldwater PN, Haan EA, Priest K, Dekker GA; South Australian Cerebral Palsy Research Group. Neurotropic viruses and cerebral palsy: population based case-control study. *BMJ* 2006; 332:76-80.
8. Tastad KJ, Schleiss MR, Lammert SM, Basta NE. Awareness of congenital cytomegalovirus and acceptance of maternal and newborn screening. *PLoS One* 2019; 14:e0221725.
9. Ornoy A, Diav-Citrin O. Fetal effects of primary and secondary cytomegalovirus infection in pregnancy. *Reprod Toxicol* 2006; 21:399-409.
10. Silasi M, Cardenas I, Kwon JY, Racicot K, Aldo P, Mor G. Viral infections during pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2015; 73:199-213.
11. Bessieres M, Berrebi A, Cassaing S, et al. Diagnosis of congenital toxoplasmosis: prenatal and neonatal evaluation of methods used in Toulouse University Hospital and incidence of congenital toxoplasmosis. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009; 104:389-392.
12. Vogel N, Kirisits M, Michael E, et al. Congenital toxoplasmosis transmitted from an immunologically competent mother infected before conception. *Clin Infect Dis* 1996; 23:1055-1060.
13. Prusa AR, Kasper DC, Olischar M, Husslein P, Pollak A, Hayde M. Evaluation of serological prenatal screening to detect *Toxoplasma gondii* infections in Austria. *Neonatology* 2013; 103:27-34.
14. Wallon M, Peyron F, Cornu C, et al. Congenital toxoplasma infection: monthly prenatal screening decreases transmission rate and improves clinical outcome at age 3 years. *Clin Inf Dis* 2013; 56:1223-1231.
15. WHO Global Measles and Rubella Strategic Plan 2012-2020 [Internet]. Geneva (Switzerland): WHO; 2012 [consulted on 8 February 2017]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44855/1/9789241503396_eng.pdf (Erişim: 10.10.2020).
16. Gurlek B, Colak S. Antenatal *Toxoplasma Gondii*, Rubella and Cytomegalovirus infection screening among pregnant women attending tertiary university hospital. *Gynecol Obstet Reprod Med* 2019; 25:74-80.
17. Duran İ, Nazik S, Nazik H, Duran Ş. Evaluation of toxoplasma and rubella seropositivity in pregnancy. *Balıkesir Med J* 2017; 1:22-25.
18. Kasap B, Öner G, Küçük M, et al. Evaluation of toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus and hepatitis prevalence of pregnant women in Muğla. *J Tepecik Edu Res Hos* 2017; 27:31-36.
19. Parlak M, Çim N, Nalça Erdin B, Güven A, Bayram Y, Yıldızhan R. Seroprevalence of *Toxoplasma*, Rubella, and Cytomegalovirus among pregnant women in Van. *Turk J Obstet Gynecol* 2015; 12:79-82.
20. Doğan K, Güraslan H, Özel G, Aydan Z, Yaşar L. Seroprevalence rates of *Toxoplasma gondii*, rubella, cytomegalovirus, syphilis, and hepatitis B, seroprevalences rate in the pregnant population in İstanbul. *Türkiye Parazitoloji Derg* 2014; 38:228-233.
21. Numan O, Vural F, Aka N, Alpay M, Coskun AD. TORCH seroprevalence among patients attending Obstetric Care Clinic of Haydarpasa Training and Research Hospital affiliated to Association of İstanbul Northern Anatolia Public Hospitals. *North Clin Istanbul* 2015; 2:203-209.
22. Karacan M, Batukan M, Cebi Z, et al. Screening cytomegalovirus, rubella and toxoplasma infections in pregnant women with unknown pre-pregnancy serological status. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 290:1115-1120.



23. Collinet P, Subtil D, Houfflin-Debarge V, Kacet N, Dewilde A, Puech F. Routine CMV screening during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 114:3–11.
24. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol* 2007; 17:253–76.
25. Mohammadi A, Karbasi B, Shahbazi R, Foroughi A, Mokhber-Alsafa L. Cytomegalovirus Seroepidemiology: A Population-based Study in Alborz Province, Iran. *Arch Razi Inst* 2019; 74:165-173.
26. Dollard SC, Staras SA, Amin MM, Schmid DS, Cannon MJ. National prevalence estimates for cytomegalovirus IgM and IgG avidity and association between high IgM antibody titer and low IgG avidity. *Clin Vaccine Immunol* 2011; 18:1895-1899.
27. Aynioglu A, Aynioglu O, Altunok ES. Seroprevalence of toxoplasma gondii, rubella and cytomegalovirus among pregnant females in north-western Turkey. *Acta Clin Belg* 2015; 70:321-324.
28. Bakacak M, Bostancı MS, Köstü B, et al. Seroprevalance of *Toxoplasma gondii*, rubella and cytomegalovirus among pregnant women. *Dicle Med J* 2014; 41:326-331.
29. Çeltek NY, Tetikçok R, Günal Ö, et al. Seroprevalence for rubella, CMV and Toxoplasmosis among pregnant women in central Black Sea region of Turkey. *Med J Tokat Gaziosmanpasa Univ* 2014; 6:54-62.
30. Inci A, Yener C, Güven D. The investigation of toxoplasma, rubella and cytomegalovirus seroprevalancies in pregnant women in a state hospital. *Pamukkale Med J* 2014; 7:143-146.
31. Karabulut A, Polat Y, Türk M, Isik Balci Y. Evaluation of rubella, *Toxoplasma gondii* and cytomegalovirus seroprevalences among pregnant women in Denizli province. *Turk J Med Sci* 2011; 41:159-164.
32. Madendağ Y, Eraslan Şahin M, Çöl Madendağ İ, Şahin E, Açmaz G, Müdderris İİ. Investigation of toxoplasma, cytomegalovirus and rubella seroprevalence in pregnant women admitted to our hospital. *Perinat J* 2018; 26:7-10.
33. Ocak S, Zeteroglu S, Ozer C, Dolapcioglu K, Gungoren A. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii*, rubella and cytomegalovirus among pregnant women in southern Turkey. *Scand J Infect Dis* 2007; 39:231–234.
34. Şimşek M, Keşli R, Demir C, Çetinkaya Ö, Arıöz DT. Investigation seroprevalence of toxoplasma, rubella, cytomegalovirus and herpes simplex virus type 2 in pregnant women followed in the application and research hospital, Afyon Kocatepe University. *Ortadoğu Med J* 2016; 8:1-6.
35. Sirin MC, Agus N, Yilmaz N, et al. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii*, rubella virus and cytomegalovirus among pregnant women and the importance of avidity assays. *Saudi Med J* 2017; 38:727-732.
36. Tamer GS, Dundar D, Caliskan E. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii*, rubella and cytomegalovirus among pregnant women in western region of Turkey. *Clin Invest Med* 2009; 32:43-47.

■ Original Article

Clinical management and outcomes of pregnant women with inflammatory bowel diseases

İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan gebelerin klinik yönetimi ve sonuçları

Mesut Aydın¹ , Harun Egemen Tolunay^{*2} , Mustafa Akşar² , Barış Boza³ , Numan Çim³ , Ahmet Cumhuri Dülger¹ , Recep Yıldızhan³ 

¹ Van Yuzuncu Yil University, School of Medicine, Department of Gastroenterology, Van, Turkey

² Etlik Zubeyde Hanim Women's Health Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

³ Van Yuzuncu Yil University, School of Medicine, Department of Obstetrics and Gynaecology, Van, Turkey

Abstract

Aim: Inflammatory bowel diseases (IBD); ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) are chronic pathologies affecting young adults. Pregnancy and IBD are multidimensional and could be affected by many variables. In this study, we aimed to present our pregnant women with IBD, and their clinical management and pregnancy outcomes.

Material and method: Pregnant women with IBD were retrospectively evaluated and grouped as those with UC and CD. A total of nine cases were included in this study.

Results: The mean age of the patients was 28.5 ± 4.9 years. The mean gravida and parity numbers were 2.6 ± 1 and 1.55 ± 1.13 respectively. Six patients with IBD had UC, and three patients had CD. Two patients were newly diagnosed, and seven patients had a history of IBD. The mean gestational week of the eight patients was 34.2 ± 4.55 weeks. The mean birth weight, and first and fifth minute APGAR scores of the eight patients were 2530 ± 956 gr, 7.6 ± 0.91 and 8.87 ± 0.83 , respectively (n=8).

Conclusion: IBD affects a large group of women of childbearing age. Pregnancy, maternal and fetal outcomes are widely affected by disease activity. Becoming pregnant can be advised if the disease is quiescent, with rapid and efficient management of possible flare-ups. Controlling IBD is the main factor for obstetrical prognosis in pregnancy.

Key words: Inflammatory bowel diseases; ulcerative colitis; Crohn's disease; pregnancy; management

Corresponding Author*: Harun Egemen Tolunay, Etlik Zubeyde Hanim Women's Health Training and Research Hospital, Perinatology Department, Ankara/Turkey

e-mail: harunegementolunay@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-8922-4400

Received: 11.06.2020 Accepted: 25.12.2020

DOI: 10.46969/ezh.751082

Öz

Amaç: İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları (İBH); ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH) genç yetişkinleri etkileyen kronik patolojilerdir. Gebelik ve İBH çok boyutludur ve birçok değişkenden etkilenebilir. Bu çalışmada İBH'ı olan gebelerimizin klinik yönetimlerinin ve gebelik sonuçlarının sunulması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: İBD'si olan gebeler retrospektif olarak incelendi ve ÜK'i ve CH olan hastalar olarak gruplandırıldı. Toplam dokuz olgu çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı $28,5 \pm 4,9$ idi. Ortalama gravida ve parite sayıları sırasıyla $2,6 \pm 1$ ve $1,55 \pm 1,13$ idi. İBD'si olan altı hastada ÜK, üç hastada CH mevcuttu. İki hastaya gebelikleri sırasında yeni tanı konuldu, yedi hastada ise İBH tanısı gebelik öncesinde de mevcuttu. Sekiz hastanın ortalama gebelik haftası $34,2 \pm 4,55$ hafta idi. Ortalama doğum ağırlığı, birinci ve beşinci dakika APGAR skorları sırasıyla $2,530 \pm 956$ gr, $7,6 \pm 0,91$ ve $8,87 \pm 0,83$ idi ($n=8$).

Sonuç: İBH, çocuk doğurma çağına olan birçok kadını etkilemektedir. Gebelik, maternal ve fetal sonuçlar hastalık aktivitesinden büyük ölçüde etkilenebilmektedir. Hastalık sessiz ise, olası alevlenmelerin hızlı ve etkili yönetimi ile gebe kalınması tavsiye edilebilir. İBH'nın kontrolü obstetrik prognoz için ana faktördür.

Anahtar kelimeler: İnflamatuvar bağırsak hastalığı; ülseratif kolit; Crohn hastalığı; gebelik; yönetim

1. Introduction

Inflammatory Bowel Diseases (IBD); ulcerative colitis (UC), and Crohn's disease (CD) are chronic pathologies affecting young adults. The severity of these diseases, characterized by swollen and damaged tissues on the intestines' inner wall, varies over time and from patient to patient. Exacerbations and remission periods describe the natural course of these diseases. Some of the patients, especially those with CD, undergo surgical intervention at some time in their lives. Significant side effects of the drug usage and surgical interventions' results impose additional problems on the patients (1-3).

Although most young adult patients want to have children, fears, drug usage, surgical interventions, and the disease's inflammatory activity can be dissuading. Pregnancy and IBD are multidimensional and could be affected by many variables. Physicians concerned with IBD should consider pregnancy as a physiological process requiring a specified period based on chronic disease, and treatment should be planned accordingly (4).

In this study, we aimed to present the maternal and fetal results and clinical management of pregnant women with IBD and discuss this issue in light of the current reviews and meta-analysis.

2. Material and Method

The pregnant women with IBD monitored in a tertiary health center between 2014 and 2017 were evaluated and grouped as those with CD (5) and those with UC. In this study, nine cases were included. We retrospectively collected and analyzed clinical data, which did not interfere with medical treatment. According to the World Medical Association Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects" principles, the current study was organized.

The follow-ups of the patients were performed by gastroenterology and perinatology departments. The gastroenterology clinic specialists performed the laboratory examinations, including hemogram, biochemistry, C-reactive protein (CRP), International Normalized Ratio (INR), albumin, and bilirubin level measurements. They followed the patients clinically for clinical signs, including abdominal pain, diarrhea

(usually without blood), and bloating-. Gastrointestinal endoscopy was performed in all of the patients to evaluate the bowel lumen. Concurrently, the biophysical evaluation of the fetuses and obstetrics follow-ups was performed with ultrasonography by obstetricians. The route of delivery was either vaginal delivery or cesarean section at the time of labour.

For the literature review; the meta-analysis conducted in 2015 by Otoore et al. was used for the literature research until 2015 (6). From 2015 to May 2020, PUBMED was researched with the keywords "inflammatory bowel disease" and "pregnancy" and related articles included in to study.

Statistical Analysis

Data analysis was performed using IBM SPSS Statistics 20.0 software (IBM Corporation Software Group, New York, United States of America). Our categorical data included age, gravida number, parity number, gestational week, birth weight, and APGAR score were evaluated using descriptive statistics for analysis. Descriptive statistics for these continuous variables were presented as mean \pm standard deviation (SD).

3. Results

The mean age of the patients was 28.5 ± 4.9 years. The mean gravida and parity numbers were 2.6 ± 1 and 1.55 ± 1.13 , respectively. Six patients with IBD had UC, and three patients had CD. Two patients were newly diagnosed, and seven patients had a history of IBD. Pregnancy ended with an abortion in the 8th week of pregnancy in one patient with refractor CD. The mean gestational week of the remaining eight patients was 34.2 ± 4.55 weeks. Among eight patients, vaginal delivery was performed in three patients, and the cesarean section was performed in five patients due to the obstetric indications. The mean birth weight, and first and fifth minute APGAR scores were $2,530 \pm 956$ grams, 7.6 ± 0.91 and 8.87 ± 0.83 , respectively. The exploratory laparotomy was required in two patients with CD in the 26th and 27th weeks of gestation. Sigmoidoscopy was performed to confirm inflammation. Prematurity complications were observed in two babies born at 26th and 28th weeks of gestation (Table 1). All cases are shown in Table 1 in detail.



Table 1. Clinical features of the patients

Case	Age	Gravida	Parity	Diagnosis	Intervention	Pregnancy Outcome	Complications	Additional information
Case 1 (CD)	24	2	0	First time at 27 th pregnancy week. Acute abdominal pain. The threat of premature birth.	Emergent exploratory laparotomy (ileocollectomy with primary anastomosis was performed) Ileal perforation with small bowel fistula was observed	She went on to deliver a healthy term infant at 37 th pregnancy week	Maternal bowel perforation. Fetal complication none.	Azathioprine medication after delivery
Case 2 (UC)	31	3	2	Seven-year history of UC. She admitted with rectal bleeding and pain at 30 th pregnancy week	IV steroid treatment. Multiple ulcers were diagnosed in colonoscopy	In the 36 th week of pregnancy, she delivered spontaneously.	No complications	Remission with mesalazine
Case 3 (UC)	34	2	1	A 13-year history of UC. An acute flare of UC in the 14 th week of pregnancy.	Mesalazine, steroid and cyclosporine treatment. Diagnosis confirmed by sigmoidoscopy	In the 26 th week of pregnancy, she underwent an emergency cesarean section for suspected placental insufficiency	Maternal complication none. Fetal complication: Femur fracture, intracerebral hemorrhage, respiratory distress syndrome	Remission with mesalazine
Case 4 (UC)	32	4	3	Two-year history of refractory disease. She reported an unintended pregnancy in 8 th week under anti-TNF treatment	Anti-TNF treatment was canceled at 4 th week of pregnancy	Miscarriage at eight weeks of gestation.	Maternal complication none. Fetal complication: miscarriage	anti-TNF
Case 5 (CD)	34	3	2	Three years of history of CD. The disease is in remission	Remission. No treatment	38 th week of pregnancy, Cesarean section, healthy infant	No complications	No medications
Case 6 (UC)	29	4	3	Two years of history of UC. The disease is in remission. Flare in 20 th pregnancy week.	Rectal steroid and, mesalazine medication	36 th weeks of pregnancy, Cesarean section due to obstetric indication. Healthy infant	No complications	Remission in the postpartum period
Case 7 (CD)	19	1	0	Two years of history of CD. She had pregnancy under mesalazine treatment. At 26 th week of pregnancy ileus symptoms was diagnosed	Emergent exploratory laparotomy Adhesiolysis was performed. Surgical resection of the involved segment was not required	28 th week of pregnancy, Cesarean section, (Prematurity, 890 gr)	Maternal bowel adhesions. Fetal complication: Respiratory distress syndrome	Azathioprine
Case 8 (UC)	28	3	2	First time at 24 th pregnancy week. Rectal bleeding.	Rectal steroid and mesalazine treatment.	37 th weeks of pregnancy. Cesarean birth (Due to obstetric indication) Healthy infant	Maternal complication: Flare of disease in the postpartum period No fetal complication	Mesalazine
Case 9 (UC)	26	2	1	One year's history of CD. The disease is in remission	Remission. No treatment	36 th weeks of pregnancy. Vaginal birth. Healthy infant	No complications	No medications

CD: Crohn's Disease, UC: Ulcerative Colit

Table 2. A comprehensive review of the latest literature about IBD and pregnancy					
Author (Year)	Study Type	Study Period	Type of IBD and Number of Patients (n)	Findings	Recommendations
O'Toole A, et al. (2015) (6)	Meta-Analysis	1980-2014	Fifteen thousand seven pregnancies in women with inflammatory bowel disease and 4,614,271 pregnancies in women without the condition. 6559 patients with ulcerative colitis and 5449 patients with chron disease	1) The disease is associated with increased odds of preterm birth, SGA birth weight, and stillbirth. 2) A significant association between inflammatory bowel disease and congenital anomalies was found.	1) Study reveals that women with inflammatory bowel disease are at an increased risk of three, often interrelated, primary adverse pregnancy outcomes: preterm birth, SGA birth weight, and stillbirth. Preconception counseling offers an opportunity to address patient concerns regarding potential risks and to encourage delay of conception until clinical remission is established, and nutrition is optimized. 2) Early consultation with maternal-fetal medicine specialists, gastroenterologists, and colorectal surgeons (as indicated) is recommended to plan appropriate pregnancy management and mode of delivery.
Hashash JG & Kane S. (2015) (8)	Review	2015		Active disease contributes to decreased fertility, and although this finding is still controversial, active disease at the time of conception has been shown to lead to worse pregnancy outcomes.	1) If surgery is needed for a female patient's health, then alternative methods of conception, such as in vitro fertilization, should be considered. 2) All IBD medications except for thalidomide and methotrexate should be continued in young female patients who plan to conceive and those who are pregnant.
Boyd HA, et al. (2015) (26)	Cohort Study	1996-2002	Ninety-six thousand pregnancies and 700 with IBD. Approximately 300 of them with chron disease and 400 of them with ulcerative colitis	IBD was strongly and significantly associated with preterm premature rupture of membranes and preterm delivery in women using systemic corticosteroids during pregnancy. IBD was also related to premature preterm rupture of membranes in women using local corticosteroid medications and with medically indicated preterm delivery in non-medicated women. Furthermore, IBD was associated with a low 5-minute Apgar score in term infants. Finally, Crohn's disease (but not ulcerative colitis) was associated with significant congenital abnormalities in the offspring.	Women with IBD are at increased risk of severe pre-eclampsia, medically indicated preterm delivery, preterm premature rupture of membranes, and delivering infants with low Apgar score and significant congenital malformations. These associations are only partly explained by severe disease, as reflected by systemic corticosteroid use.
Ban L, et al. (2015) (20)	Cohort Study	1990-2010	9639 patients with IBD	Women with CD and in women who had surgical intervention is related to decreased fertility rates when compared to the general female population.	The lifetime effect of pouch vs. Nonpouch surgery on fertility is small; the reduction of post-pouch operation should be interpreted with caution.
Shand AW, et al. (2016) (13)	Cohort Study	2001-2011	A total of 630,742 women who delivered at ≥20 weeks of gestation. 1960 women (0.31%) with IBD, who had 2781 births (1183 UC, 1287 CD, and 311 IBD-indeterminate)	Women with IBD were more likely than women without IBD to have a cesarean section, severe maternal morbidity, preterm birth, and their infants to be small-for-gestational-age.	Pregnancies complicated by IBD at or near the time of birth have significantly higher rates of adverse pregnancy outcomes than pregnancies of women without IBD.
Bar-Gil Shirrit A, et al. (2016) (10)	Review	1983-2015		1) The mode of delivery did not influence the natural history of IBD, and vaginal delivery was not associated with an increased risk of subsequent perianal disease in women with CD. 2) In two-thirds of cases, women who become pregnant during IBD remission can expect to have a stable condition during pregnancy. In contrast, if pregnancy begins when the disease is active, the severity of the disease will remain the same or worsen during pregnancy in approximate two-thirds of cases. 3) These patients must be made aware of the critical importance of conceiving during a period of disease remission. More than two-thirds of pregnancies conceived during disease remission have an average outcome, with remission continuing throughout pregnancy. These pregnancies are similar to those occurring in the healthy population.	Women with IBD have an increased risk of adverse events during pregnancy. Therefore, pre-pregnancy consultation with a multi-disciplinary team is recommended. Attention should be paid to suitable drug selection, and appropriate treatment should be maintained in women with IBD who wish to conceive, to decrease the risk of a flare-up during pregnancy. When IBD is in remission, pregnancy can be safe and have a favorable outcome.
Padhan RK, et al. (2017) (9)	Cohort Study	2004-2013	514 females with ulcerative colitis (UC) or Crohn's disease (CD) aged between 18 and 45 years were screened, and patients with data on pregnancy status were included (n = 406)	Pregnancies after the disease onset were associated with more cesarean sections and adverse fetal outcomes than pregnancies before disease onset in both UC and CD patients.	Among pregnant UC patients, the disease course was worst when pregnancy coincided with disease onset. Pregnancy and fetal outcomes were worse in pregnancy after disease onset than pregnancy before disease onset.
Pervez H, et al. (2019) (18)	Review	2015-2019		1) In patients whose IBD was active during pregnancy, higher rates of preterm birth and LBW were noted 2) An increase in preterm birth, LBW, congenital abnormalities, and C-section rates was determined 3) Women with UC have a cesarean section rate compared with the general population unlike women with CD, who are more prone to undergo C-sections	The disease should be kept in sustained remission to limit the morbidity and mortality in the mother and the fetus. It should be emphasized to have a regular pre-conception and intrapartum obstetric followups. The nutrition of the mother should also be kept under consideration with the introduction of supplemental vitamins and minerals. In addition to this, the medications used to keep the activity of the disease low should be regulated according to their side effects.
Lavie I, et al. (2020) (21)	Retrospective case-control study	2011-2019	49 women with IBD-ART were matched using propensity score and compared in a 1:1 ratio with three control groups. IBD patients who conceived spontaneously (IBD-SP), women using ART (H-ART) and women who conceived spontaneously (H-SP)	1) Women with IBD who underwent ART do not have a significant increase in preterm birth or other pregnancy complications. 2) Women with IBD who underwent ART did not have a considerable decrease in the rate of spontaneous vaginal delivery.	Patients with IBD undergoing ART have comparable pregnancy outcomes to women using ART and to patients with IBD with spontaneous pregnancy.



4. Discussion

CD is primarily diagnosed with the highest rates in the second and third decades of life. When a woman with CD gets pregnant, the condition should have no adverse effects on pregnancy, and pregnancy should not lead to an exacerbation of CD (5).

If conception occurs during the remission period of the IBD, the risk of relapse does not change. Therefore, patients should be advised to become pregnant at a quiescent period of the disease. In contrast, if fertilization occurs during a period of exacerbation, there is a risk of persistent activity or higher relapse rates during pregnancy (7, 8). Pregnancy and fetal outcomes become worse in pregnancy after disease onset than pregnancy before disease onset (9, 10). Six of the patients included in our study had an IBD history; four experienced exacerbations in the disease. Only one of the patients underwent an exploratory laparotomy in the 26th week of gestation due to bowel adhesions and delivered the baby in the 28 week of gestation. The two disease-activated patients were delivered at 26th and 36th weeks of gestation. IBDs mostly affect a young population at reproductive age. Despite recent medical treatment improvements, an increased risk of adverse pregnancy outcomes in patients with IBD still exists (11). Adverse outcomes include preterm delivery (before 37 weeks of gestation), low birth weight (12, 13), and small size regarding the gestational age of birth (SGA) (14, 15). O-Toole A. et al. have found that IBD is associated with preterm birth, SGA, and stillbirth (6). One of our patients that had a delivery in the 26th week of pregnancy had chronic placental insufficiency. She was under immunosuppressive and anti-inflammatory treatments. Some data associated with these drugs show an increased preterm birth rate, stillbirth and low birth weight. However, these adverse pregnancy outcomes may also be associated with active IBD (16, 17). The current study results showed that the activation of the disease might cause preterm birth. Pervez H et al. have found IBD to be associated with preterm delivery (18). Morales et al. studied the effects of CD on the course of pregnancy, and they reported that exacerbation of the disease was associated with an increased risk of premature labour. In contrast, conception during exacerbation was associated with an increased risk of miscarriage (19). Similarly, one of the patient in our series, refractory for two years, and who received anti-TNF, had a miscarriage.

IBD is considered to be related to low fecundability rates. Ban L et al. have found that women with CD and women who had surgical intervention are related to decreased fertility rates compared to the general female population (20). Hashash JG et al. reported that if surgery is needed for a female patient's health, then alternative methods of conception, such as in vitro fertilization, should be considered (8). Opposite to this study, Lavie I et al. have released that women with IBD who underwent ART do not significantly decrease the rate of fertilization (21).

Suppose complications occur during the pregnancy of a patient with CD or UC. In that case, the decision of surgery should be guided by the principle that if a surgical intervention is the best option for the patient, it is usually the best option for the unborn child (22). Laparotomy was done in two patients with exacerbation of the disease. Adhesiolysis was performed in one of those patients (due to rectal bleeding), and surgical resection (due to ileus) was conducted in the other patient.

According to European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) guidelines (23), standard endoscopic procedures (gastroscopy, colonoscopy) are generally considered safe during pregnancy. We safely performed endoscopy in patients with suspected disease exacerbation. 5-ASA compounds and corticosteroids commonly used are very safe for use in IBD treatment during pregnancy (24). No association of combination therapy with a higher risk for spontaneous abortion, low birth weight, congenital abnormalities, and cesarean section was confirmed with the data from the Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease and Neonatal Outcomes (PIANO) registry (25). Boyd HA et al. have found that women with IBD are at increased risk of significant congenital malformations. These associations are explained by severe disease, as reflected by systemic corticosteroid use (26).

Shand AW et al. and Pervez H et al. have determined that pregnancies complicated by IBD have higher cesarean section rates (13, 18). Bar-Gil SA et al. have found that delivery mode does not influence the natural history of IBD, and vaginal delivery is not associated with an increased risk of subsequent perianal disease in women with CD (10). When choosing the type of delivery, only patients with active perianal disease or fistulas with acute inflammation should be advised to have a cesarean section (27). In our study, we performed the cesarean section only in the presence of obstetric indications.

IBD affects a large group of women of childbearing age. IBD patients are as fertile as other women in society. Pregnancy, maternal and fetal outcomes may widely be affected by disease activity. Both CD and UC patients can experience a healthy, disease-free pregnancy if they become pregnant during remission. This period should not be considered a crisis, and pregnancy follow-up should organize in a multidisciplinary process (10). Patients expect guidelines from obstetricians on how to prepare themselves for pregnancy, as well as information on whether the disease affects fertility, the course of pregnancy, or whether there is a risk of congenital defects associated with inflammation of the bowel or treatment thereof, or whether children may inherit the disease. The agents used in the disease can be used in multiple pregnancy and lactation period. Additionally, information on pregnancy and lactation on the course is essential to making fully conscious decisions regarding pregnancy and lactation. Access to factual information reduces the concerns of patients, reducing the rate of voluntary childless patients.

All these findings show that IBD makes pregnancy complicated, so many trials have been conducted to explore the impact of IBD on pregnancy and the fetus. A comprehensive review of the literature on the subject is shown in **Table 2**.

In conclusion, control of IBD is the main factor for obstetrical prognosis in pregnancy. Becoming pregnant can be advised if the disease is quiescent, with rapid and efficient management of possible exacerbations. The delivery route should be determined on a case-by-case basis, considering pregestational faecal incontinence and the perineum's clinical appearance.

Declaration of Interest

The authors report no conflicts of interest.

References

1. Huang V, Leung Y, Nguyen GC, Seow CH. Management of Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy: A Practical Approach to New Guidelines. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2016; 2016:9513742.
2. Habal FM, Kapila V. Inflammatory bowel disease and pregnancy: evidence, uncertainty and patient decision-making. *Can J Gastroenterol* 2009; 23:49-53.
3. Dağlı Ü. Turkish Inflammatory Bowel Disease Society recommendations on selected topics of ulcerative colitis. *Turk J Gastroenterol* 2012; 23 Suppl 2:1-2.
4. Yang DH, Keum B, Jeon YT. Capsule Endoscopy for Crohn's Disease: Current Status of Diagnosis and Management. *Gastroenterol Res Pract* 2016; 2016:8236367.
5. Rogers RG, Katz VL. Course of Crohn's disease during pregnancy and its effect on pregnancy outcome: a retrospective review. *Am J Perinatol* 1995; 12:262-264.
6. O'Toole A, Nwanne O, Tomlinson T. Inflammatory Bowel Disease Increases Risk of Adverse Pregnancy Outcomes: A Meta-Analysis. *Dig Dis Sci* 2015; 60:2750-2761.
7. Mountifield R, Bampton P, Prosser R, Muller K, Andrews JM. Fear and fertility in inflammatory bowel disease: a mismatch of perception and reality affects family planning decisions. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15:720-725.
8. Hashash JG, Kane S. Pregnancy and Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2015; 11:96-102.
9. Padhan RK, Kedia S, Garg SK, Bopanna S, Mouli VP, Dhingra R, et al. Long-Term Disease Course and Pregnancy Outcomes in Women with Inflammatory Bowel Disease: An Indian Cohort Study. *Dig Dis Sci* 2017; 62:2054-2062.
10. Bar-Gil Shitrit A, Grisaru-Granovsky S, Ben Ya'acov A, Goldin E. Management of Inflammatory Bowel Disease During Pregnancy. *Dig Dis Sci* 2016; 61:2194-2204.
11. Mahadevan U, Cucchiara S, Hyams JS, et al. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organisation: pregnancy and pediatrics. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:214-223; quiz 24.
12. Nguyen GC, Seow CH, Maxwell C, et al. The Toronto Consensus Statements for the Management of Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy. *Gastroenterology* 2016; 150:734-757.e1.
13. Shand AW, Chen JS, Selby W, Solomon M, Roberts CL. Inflammatory bowel disease in pregnancy: a population-based study of prevalence and pregnancy outcomes. *BJOG* 2016; 123:1862-1870.
14. Stephansson O, Larsson H, Pedersen L, et al. Congenital abnormalities and other birth outcomes in children born to women with ulcerative colitis in Denmark and Sweden. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17:795-801.
15. Mahadevan U, Sandborn WJ, Li DK, Hakimian S, Kane S, Corley DA. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease: a large community-based study from Northern California. *Gastroenterology* 2007; 133:1106-1112.
16. Janssen NM, Genta MS. The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy, and lactation. *Arch Intern Med* 2000; 160:610-619.
17. Leroy C, Rigot JM, Leroy M, et al. Immunosuppressive drugs and fertility. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10:136.
18. Pervez H, Usman N, Ahmed MM, Hashmi MS. The Impact of Inflammatory Bowel Disease on Pregnancy and the Fetus: A Literature Review. *Cureus* 2019; 11:e5648.
19. Morales M, Berney T, Jenny A, Morel P, Extermann P. Crohn's disease as a risk factor for the outcome of pregnancy. *Hepatogastroenterology* 2000; 47:1595-1598.
20. Ban L, Tata LJ, Humes DJ, Fiaschi L, Card T. Decreased fertility rates in 9639 women diagnosed with inflammatory bowel disease: a United Kingdom population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42:855-866.
21. Lavie I, Lavie M, Doyev R, Fouks Y, Azem F, Yogev Y. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease who successfully conceived via assisted reproduction technique. *Arch Gynecol Obstet* 2020; 302:611-618.
22. Czymek R, Limmer S, Kleemann M, et al. Crohn's disease-a chameleon during pregnancy. *Langenbecks Arch Surg* 2009; 394:517-527.
23. van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB, et al. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2015; 9:107-124.
24. Kalkan İ H, Dağlı Ü. Safety of drugs used in cases with ulcerative colitis during pregnancy and lactation. *Turk J Gastroenterol* 2012; 23 Suppl 2:48-56.
25. A SPECIAL MEETING REVIEW EDITION: Highlights in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: Digestive Disease Week 2012 May 19-22, 2012 • San Diego, California Special Reporting on: • Safety and Efficacy of Subcutaneous Golimumab Induction Therapy in Patients with Moderately to Severely Active UC: PURSUIT-SC • The Future of IBD Therapy: Individualized and Optimized Therapy and Novel Mechanisms • Infliximab Concentration and Clinical Outcome in Patients with UC • Vedolizumab Induction Therapy for UC: Results of GEMINI I, A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multicenter, Phase III Trial • Novel Infliximab and Antibody-to-Infliximab Assays Are Predictive of Disease Activity in Patients with CD • Accelerated Step-Care Therapy with Early Azathioprine Versus Conventional Step-Care Therapy in CD • PIANO: A 1,000-Patient Prospective Registry of Pregnancy Outcomes in Women with IBD Exposed to Immunomodulators and Biologic Therapy PLUS Meeting Abstract Summaries With Expert Commentary by: William J. Sandborn, MD Chief of the Division of Gastroenterology Director of the UCSD IBD Center UC San Diego Health System La Jolla, California. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2012; 8(8 Suppl 5):1-24.
26. Boyd HA, Basit S, Harpsøe MC, Wohlfahrt J, Jess T. Inflammatory Bowel Disease and Risk of Adverse Pregnancy Outcomes. *PLoS One* 2015; 10:e0129567.
27. Ilnyckji A, Blanchard JF, Rawsthorne P, Bernstein CN. Perianal Crohn's disease and pregnancy: role of the mode of delivery. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:3274-3278.

■ Araştırma Makalesi

Postmenopozal vajinal kanaması olan hastaların ultrasonografi ve histopatoloji sonuçlarının değerlendirilmesi

Evaluation of ultrasonography and histopathology results of patients with postmenopausal vaginal bleeding

İbrahim Kale* 

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Postmenopozal vajinal kanama (PVK) şikayeti ile başvuran hastalarda ultrasonografide saptanan endometrial kalınlık ve histopatoloji sonuçlarının değerlendirilmesi.

Gereç ve Yöntem: Bu tanımlayıcı retrospektif çalışma, Ocak 2015-Ekim 2020 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne PVK şikayeti ile başvuran hastaların (n=357) medikal kayıtlarının incelenmesi ile yapılmıştır. Hastaların yaş, menopoz süresi, transvajinal ultrasonografi (TVUSG) ile ölçülmüş olan endometrium kalınlıkları ve endometrial örneklemelerin histopatoloji sonuçları incelenmiştir.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı $59,4 \pm 9,1$, ortalama menopoz süresi $10,7 \pm 9,3$ yıl ve TVUSG'de tespit edilen ortalama endometrial kalınlığı $7,8 \pm 6,1$ mm idi. Hastaların histopatoloji sonuçları incelendiğinde (n=357); 165'i (%46,2) yüzeysel epitel veya proliferatif/sekretuar endometrium, 73'ü (%20,4) endometrial polip, 67'si (%18,7) yetersiz materyal, 24'ü (%6,7) malignite, 19'u (%5,3) endometrial hiperplazi, 5'i (%1,4) kronik endometrit ve 4'ü (%1,1) atrofik endometrium ile uyumlu şekilde rapor edilmişti. Malignite tespit edilen 24 hastanın 22'sinin (%91,7) endometrium kalınlığı 5 mm ve üzerindedken iki hastanın endometrium kalınlığı 5 mm'nin altında idi. PVK'sı olan hastalarda endometrium kalınlığının sınır değeri 5 mm alındığında TVUSG'nin endometrium kanserini yakalamadaki duyarlılığı %91,6, özgüllüğü %66,4, pozitif prediktif değeri %9,1 ve negatif prediktif değeri %98,2 olarak belirlendi.

Sonuç: PVK'nın en sık nedeni olarak kabul edilen atrofik endometrium haricinde de birçok patolojik durumun PVK'ya neden olabileceği unutulmamalıdır. PVK'sı olan ve ultrasonografide 5mm'den daha az endometrial kalınlık saptanan hastalarda da endometrium kanseri olabileceği akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Postmenopozal vajinal kanama; ultrasonografi; histopatoloji; atrofik endometrium; endometrium kanseri

Abstract

Aim: To evaluate the endometrial thickness in ultrasonography and histopathology results in patients presenting with postmenopausal vaginal bleeding (PVB).

Material and method: This descriptive retrospective study was conducted by analyzing the medical records of 357 patients who applied to University of Health Sciences Umraniye Training and Research Hospital with the complaint of PVB between 1st January 2015 and 31st October 2020. The age, duration of menopause, endometrial thickness measured in transvaginal ultrasonography and histopathology results of endometrial sampling were evaluated.

Results: The mean age of the patients was 59.4 ± 9.1 years, the mean duration of menopause was 10.7 ± 9.3 years, and the mean endometrial thickness detected in transvaginal ultrasonography was 7.8 ± 6.1 mm. From the histopathology results of 357 patients; 165 (46.2%) were surface epithelium or proliferative/secretory endometrium, 73 (20.4%) were endometrial polyps, 67 (18.7%) were insufficient material, 24 (6.7%) were malignancy, 19 (5.3%) were endometrial hyperplasia, 5 (1.4%) were chronic endometritis and 4 (1.1%) were atrophic endometrium. While 22 of 24 (91.7%) patients with malignancy had an endometrial thickness of 5 mm and above, two patients had an endometrial thickness less than 5 mm. When the cut-off value of endometrial thickness was considered 5 mm in patients with PVB, the sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of transvaginal ultrasonography in detecting endometrial cancer were determined as 91.6%, 66.4%, 9.1% and 98.2%, respectively.

Conclusion: It should not be forgotten that many pathological conditions may cause PVB, except atrophic endometrium, which is considered the most common cause of PVB, and should be kept in mind that patients with PVB and endometrial thickness less than 5 mm in ultrasonography may also have endometrial cancer.

Key words: Postmenopausal vaginal bleeding, ultrasonography; histopathology; atrophic endometrium; endometrial cancer

1. Giriş

Overlerdeki foliküllerin azalması ile birlikte hormonal aktivitenin kaybına bağlı olarak menstrüel kanamaların en az bir yıl süre ile kesilmesine menopoza ve menopoza girildikten sonra olan vajinal kanamaya ise postmenopozal vajinal kanama (PVK) denilmektedir. Menopozdaki kadınların yaklaşık %4-11'inde PVK bildirilmektedir (1). PVK'ya sıklıkla endometrium veya vajina mukozasındaki atrofi neden olmaktadır. Diğer sebepleri ise endometrial hiperplazi, endometrial polipler, submukoz leiomyomlar ve endometrium kanseridir (2). Endometrium kanseri olan postmenopozal kadınların %90'ından fazlasında ilk bulgu PVK iken, PVK'ların sadece %1-14'ünde sebep endometrium kanseridir (3). Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Koleji (ACOG) PVK şikayeti ile başvuran hastaların tranvajinal ultrasonografi (TVUSG) ile değerlendirilmesini önermektedir. ACOG bülteninde TVUSG'de ≤ 4 mm olan endometrium kalınlığının endometrium kanseri için %99'dan büyük bir negatif prediktif değere sahip olduğu rapor edilmiştir (3).

Bu bilgilerin ışığı altında bu çalışmada, son altı yıl içerisinde hastanemize PVK şikayeti ile başvuran hastalardaki TVUSG'de saptanan endometrial kalınlık ve histopatoloji sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. Gereç ve Yöntem

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan gerekli onaylar alındıktan sonra, 01 Ocak 2015 ile 31 Ekim 2020 tarihleri arasında hastanemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü'ne PVK şikayeti ile başvuran hastaların yaş, menopozal durum, fizik muayene ve transvajinal ultrasonografi bulguları ile endometrial biyopsi sonuçları retrospektif olarak hastane kayıtlarından tarandı. Çalışmaya PVK tanısı ile hem poliklinik koşullarında lokal anestezi altında, hem de ameliyathanede genel anestezi altında pipel veya probe/dilatasyon küretaj yöntemi ile endometrial örnekleme yapılan hastalar dahil edildi. Hastaların transvajinal ultrasonografi incelemeleri hastanemizin jinekoloji polikliniklerinde kullanılan Hitachi Aloka Prosound F37 Ultrasound Machine (Hitachi Medical Systems Europe Holding AG) cihazları ile yapıldı. ACOG bülteninin önerisi dahilinde (3) TVUSG'de ölçülen endometrial kalınlık için 5 mm değeri eşik değer olarak kabul edildi ve bu değer ile endometrium kanserinin prediksyonu gerekli istatistiksel analizler ile hesaplandı. Elde edilen tüm veriler tanımlayıcı istatistiksel analizler ile değerlendirildi.

İstatistik

Veriler SPSS 22.0 (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, IL) paket programı kullanılarak analiz edilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, frekans) kullanılmıştır. Endometrium kanserinin tespitinde TVUSG'da ölçülen endometrial kalınlık için 5 mm eşik değerine göre duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerler hesaplanmıştır.

3. Bulgular

01 Ocak 2015 ve 31 Ekim 2020 tarihleri arasında hastanemizde PVK şikâyeti ile başvuran ve endometrial örnekleme yapılan

357 hasta tespit edildi. Hastaların ortalama yaşı $59,4 \pm 9,1$, ortalama menopoz süresi $10,7 \pm 9,3$ yıl ve TVUSG'da tespit edilen ortalama endometrium kalınlığı $7,8 \pm 6,1$ mm idi.

Hastaların histopatoloji sonuçları incelendiğinde (n=357); 165'i (%46,2) yüzey epiteli veya proliferatif/sekretuar endometrium, 73'ü (%20,4) endometrial polip, 67'si (%18,7) yetersiz materyal, 24'ü (%6,7) malignite, 19'u (%5,3) endometrial hiperplazi, 5'i (%1,4) kronik endometrit ve 4'ü (%1,1) atrofik endometrium ile uyumlu şekilde rapor edilmişti. Histopatolojik sonuçlara göre hastaların yaş ortalamaları, menopoz süreleri ve TVUSG'da ölçülen ortalama endometrium kalınlıkları **Tablo 1**'de özetlenmiştir.

Histopatolojik Tanılar	Yaş ortalaması (yıl) (Ort \pm SS)	Menopoz süresi (yıl) (Ort \pm SS)	Endometrial kalınlık (mm) (Ort \pm SS)	Hasta sayısı (n=357) (%)
Yüzey epiteli veya proliferatif/sekretuar endometrium	56,3 \pm 7,8	7,9 \pm 7,8	6,3 \pm 4,6	165 (%46,2)
Endometrial polip	61,0 \pm 9,0	12,5 \pm 9,2	10,5 \pm 6,6	73 (%20,4)
Yetersiz materyal	61,8 \pm 9,4	12,8 \pm 9,7	5,5 \pm 4,9	67 (%18,7)
Malignite	68,7 \pm 8,9	19,2 \pm 9,9	13,6 \pm 8,9	24 (%6,7)
Endometrial hiperplazi	57,6 \pm 6,4	8,7 \pm 8,9	11,0 \pm 6,6	19 (%5,3)
Kronik endometrit	62,0 \pm 15,0	14,4 \pm 14,5	9,4 \pm 7,6	5 (%1,4)
Atrofik endometrium	61,5 \pm 11,0	8,1 \pm 7,4	6,2 \pm 1,9	4 (%1,1)

Ort \pm SS: Ortalama \pm Standart Sapma

Endometrial hiperplazi sonuçlarının 9 tanesi atipisiz, 10 tanesi atipili endometrial hiperplazi idi. Patoloji sonucu malignite olarak raporlanan 24 hastanın; 17 tanesine endometrioid karsinom, 2 tanesine squamöz hücreli karsinom, 2 tanesine berrak hücreli karsinom, 1 tanesine karsinosarkom ve 1 tanesine de metastatik karsinom (küçük lenfositik lenfoma) tanısı konuldu.

Hastaları TVUSG'de ölçülen endometrium çift duvar kalınlığı

<5mm ve \geq 5 mm olarak gruplandığımızda patoloji sonucu kanser ile uyumlu olan 22 hastanın endometrium kalınlığı \geq 5 mm iken sadece iki hastada endometrium kalınlığı <5 mm olarak saptanmıştır (**Tablo 2**). Hastalarda TVUSG'de saptanan endometrium kalınlığının sınır değeri 5 mm olarak alındığında TVUSG'nin endometrium kanserini belirlemedeki duyarlılığı %91,6, özgüllüğü %66,4, pozitif ve negatif predif değerleri %9,1 ve %98,2 olarak hesaplanmıştır.

Histopatolojik Tanılar	Endometrial Kalınlık		Toplam n (%100)
	<5 mm	\geq 5mm	
Yüzey epitel veya proliferatif/sekretuar endometrium, n (%)	57 (%34,5)	108 (%65,5)	165
Endometrial polip, n (%)	12 (%16,4)	61 (%83,6)	73
Yetersiz materyal, n (%)	38 (%56,7)	29 (%43,3)	67
Malignite, n (%)	2 (%8,3)	22 (%91,7)	24
Endometrial hiperplazi, n (%)	2 (%10,5)	17 (%89,5)	19
Kronik endometrit, n (%)	2 (%40)	3 (%60)	5
Atrofik endometrium, n (%)	1 (%25)	3 (%75)	4

Hastaların 67'sinde (%18,7) endometrial örnekleme yetersiz materyal olarak sonuçlanmıştır. Hastaların TVUSG'de saptanan endometrium kalınlığının sınır değeri 5 mm olarak alındığında,

\geq 5 mm endometrium kalınlığı olanlarda yetersiz endometrial örnekleme oranı %11,9 iken, <5 mm olanlarda bu oran %33,3'e çıkmıştır (**Tablo 3**).

Tablo 3. Hastaların endometrium kalınlığı (<5 mm vs ≥5 mm) ile endometrium örnekleme oranının yetersizliği arasındaki ilişki			
Endometrial Kalınlık	Yetersiz endometrial örnekleme n (%)	Yeterli endometrial örnekleme n (%)	Toplam n (%100)
<5 mm	38 (%33,3)	76 (%66,7)	114
≥5mm	29 (%11,9)	214 (%88,1)	243
	67	290	357

4. Tartışma

ACOG PVK'nın en sık nedeni olarak vajen ve/veya endometriumdaki atrofik değişiklikleri bildirmektedir (3). Ülkemizde ise bu konuda yapılmış çalışmalarda histopatolojik değerlendirmelere göre PVK'da en sık neden olarak endometrium dokusuna ait yüzeysel endometrial hücreler (4), endometrial polip (5, 6), yetersiz materyal (7) gibi farklı sonuçlar bildirilmiştir. 357 hastanın değerlendirildiği çalışmamızda ise histopatolojik değerlendirmeler neticesinde en sık neden olarak yüzeysel endometrium epiteli veya proliferatif/sekretuar endometrium tespit edilmiş olup, sadece 4 (%1,1) hastada PVK nedeni olarak atrofik endometrium saptanmıştır. Bizim bulgularımız neticesinde PVK'nın en sık nedeni kabul edilen atrofi haricindeki nedenlerin de ciddi oranlarda PVK'ya sebebiyet verebileceği akılda tutulmalıdır.

PVK'da esas endişelenilen durum altta yatan bir kanserin olup olmamasıdır. Endometrium kanserlerinin %90'ından fazlası perimenopozal dönemde görülmekte (8) ve vakaların yaklaşık %95'inde ilk bulgu vajinal kanama olmaktadır (8, 9). 2011 yılında yayınlanan sistematik bir derlemede PVK'nın ayırıcı tanısında TVUSG, salin infüzyon sonografi (SİS), histereskopi ve endometrium örnekleme değerlendirilmiş ve dört yöntemin de endometrium kanserini dışlamak için kullanılabileceği belirtilmiştir. Ancak bu yöntemlerin hangi algoritmaya göre kullanılması gerektiği konusunda bir fikir birliğine varılamamıştır. Yine aynı derlemede PVK'sı olan hastalarda endometrium kanseri prediksyonu açısından TVUSG'de endometrium kalınlığının sınır değerinin 3 mm olarak alınması önerilmiş ancak bu değer de maliyet etkinliğinin henüz gösterilemediği vurgulanmıştır (9). 2018 yılında yayınlanan ACOG bildirisinde; PVK'sı olan hastalarda TVUSG'de ≤4 mm endometrium kalınlığının endometrium kanseri için %99'dan daha fazla bir negatif prediktif değere sahip olduğu belirtilmiştir. Ancak hastaların değerlendirilirken obezite, tip 2 diabetes mellitus, polikistik over sendromu ve ailesel jinekolojik kanser öyküsü gibi kişisel özelliklerinin de göz önünde bulundurulması önerilmiştir (3). Ülkemizden Selçuk ve ark.'nın

yaptığı bir çalışmada 5 mm'den az endometrium kalınlığı olan hiç bir hastada endometrium kanserine rastlanmamış ve kanser tanısı alan olgularda endometrium kalınlığının 8 ile 33 mm arasında olduğu rapor edilmiştir. Yine aynı çalışmada TVUSG ile değerlendirmede 5 mm endometrial kalınlık sınır değerinin endometrial kanseri belirlemedeki duyarlılığı %100, özgüllüğü %27.6 olarak saptanmıştır (4). Ulusal başka bir çalışmada ise sınır değer yine 5 mm alınmış ve TVUSG'nun endometrium kanserini saptamadaki duyarlılığı %88, özgüllüğü %36 olarak belirtilmiştir (6). Bizim çalışmamızda ise 5 mm sınır değer ile TVUSG'nin endometrium kanserini yakalamadaki duyarlılığı %91,6, özgüllüğü %66,4 olarak hesaplanmıştır. Bu bilgilerin ışığı altında TVUSG değerlendirmesinde endometrium kanserinin prediksyonu açısından endometrial kalınlık sınır değeri için ≥5 mm değerinin alınabileceği sonucu ortaya çıksa da, Tip 2 endometrium kanserlerinin atrofik endometrium zemininde geliştiği gerçeği de unutulmamalıdır.

Diğer bir önemli sorun da PVK'sı olan hastalarda yapılan endometrial örnekleme yetersiz materyal ile sonuçlanmasıdır. Yapılan bir çalışmada pipel ile endometrial örnekleme için yeterli doku elde etmenin primer olarak endometrial kalınlık ile ilişkili olduğu ve endometrium kalınlığı 5 mm'den az olan hastalarda yeterli endometrial doku elde etme oranının %27 olduğu belirtilmiştir (10). 2016 yılında yayınlanan bir derlemede ise PVK'sı olan hastalarda tanı için kullanılan dilatasyon küretaj yöntemi ile yetersiz endometrial doku elde etme oranı %7 ile %76 (ortalama %31) oranları arasında bildirilmiştir (11). Hem pipelle hem de probe/dilatasyon küretaj işlemi ile alınan endometrial doku örneklerinin incelendiği çalışmamızda ise yetersiz endometrial doku örnekleme oranımız ortalama %18,7 idi ve 5 mm'den daha az endometrium kalınlığı olan hastalarda bu oran %33,3'e kadar çıkmaktaydı. Literatür ve çalışmamız sonuçları neticesinde, PVK'sı olan ve TVUSG'de endometrial kalınlığı <5 mm olan hastalarda endometrial örnekleme planlanacak ise yetersiz materyal sonucu ile karşılaşmamak adına probe/dilatasyon küretaj yönteminin seçiminin daha uygun bir yaklaşım olacağı gözükmektedir.



PVK'sı olan hastaların ultrasonografi ve endometrial histopatoloji sonuçlarının değerlendirildiği çalışmamızın limitasyonlarına değinilecek olursa; dizaynının retrospektif olması, hastaların PVK süresi, vücut kitle indeksi, ailesel kanser öyküsü ve/veya postmenopozal hormon kullanımı gibi önemli kişisel özelliklerinin bilinmemesi ve göreceli olarak hasta sayısının az olması önemli kısıtlayıcı özellikleri idi.

Sonuçta, PVK'nın en sık nedeni olarak kabul edilen atrofik endometrium haricinde de birçok patolojik durumun PVK'ya neden olabileceği unutulmamalıdır. PVK'sı olan ve ultrasonografide 5mm'den daha az endometrial kalınlık saptanan hastalarda da endometrium kanseri olabileceği akılda tutulmalıdır.

Çıkar çatışması

Bu yazı tamamen bilimsel amaçla yazılmış olup, yazarların bu yazı ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. Sung S, Abramovitz A. Postmenopausal Bleeding [Internet]. StatPearls Publishing; 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562188/> (Erişim: 27.12.2020)
2. Smith PP, O'Connor S, Gupta J, Clark TJ. Recurrent postmenopausal bleeding: a prospective cohort study. *J Minim Invasive Gynecol* 2014; 21:799-803.
3. ACOG Committee Opinion No. 734: The Role of Transvaginal Ultrasonography in Evaluating the Endometrium of Women With Postmenopausal Bleeding. *Obstet Gynecol*. 2018; 131:e124–e129.
4. Selçuk S, Asoğlu MR, Çelik C, Tuğ N, Çam Ç, Karateke A. Postmenopozal vajinal kanamalı hastalarda endometrial kalınlıkla histopatoloji sonuçları arasındaki ilişki. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni* 2011; 42:7-11.
5. Genç M, Kasap E, Güçlü S. Postmenopozal Kanama nedeniyle histerektomi uygulanan hastaların patolojik sonuçlarının değerlendirilmesi. *J Contemp Med* 2016; 6:6-10.
6. Kaya O, Dane C, Kaya E, Semiz MM, Çetin A, Saygı G. Postmenopozal kanamalı hastalarda endometrial kalınlığın endometrial maligniteyi saptamadaki öngörüsü. *Med Bull Haseki* 2014; 52:164-167.
7. Dadalı Y, Turan A, Aydın B, Çiner OA, Dilli A, Koşar P. The evaluation of the endometrium with transvaginal ultrasound in the postmenopausal patients with vaginal bleeding and comparison of the ultrasonographic diagnosis with the report of histopathologic analysis. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2013; 4:63-69.
8. Trojano G, Olivieri C, Tinelli R, Damiani GR, Pellegrino A, Cicinelli E. Conservative treatment in early stage endometrial cancer: a review. *Acta Bio Medica Atenei Parm* 2019; 90:405–410.
9. van Hanegem N, Breijer MC, Khan KS, et al. Diagnostic evaluation of the endometrium in postmenopausal bleeding: An evidence-based approach. *Maturitas* 2011; 68:155–164.
10. Elsandabese D, Greenwood P. The performance of Pipelle endometrial sampling in a dedicated postmenopausal bleeding clinic. *J Obstet Gynaecol* 2005; 25:32–34.
11. van Hanegem N, Prins MMC, Bongers MY, et al. The accuracy of endometrial sampling in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 197:147–155.

■ Derleme

Hipoaktif cinsel istek bozukluğunun yönetimi

Management of hypoactive sexual desire disorder

Yeşim Bayoğlu Tekin* , Kübra Baki Erin 

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Trabzon Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

Öz

Hipoaktif cinsel istek bozukluğu kadınlarda en sık görülen cinsel istek bozukluğudur. Bu derlemede cinsel fonksiyon bozukluğu olan kadınlarda azalmış cinsel arzuya yönelik olarak tarama yapılması ve hangi durumlarda kişinin tedaviye ihtiyacı olduğunun belirlenmesi amaçlanmaktadır. Ayrıntılı tıbbi ve seksüel öykü tedavinin yönlendirilmesinde en önemli basamaktır. Laboratuvar testleri ayırıcı tanıda önem kazanmaktadır. Tedavi basamaklarında öncelikli olarak hastaya eğitim ve danışmanlık verilmesi ve davranışsal terapi uygulaması ile başlanmalıdır. Etki eden faktörlerin modifikasyonu önemlidir. Bu basamaklardan sonra yanıt alınmazsa medikal tedavi uygulanmalıdır.

Anahtar kelimeler: Hipoaktif cinsel istek bozukluğu; kadında cinsel fonksiyon bozuklukları; azalmış cinsel arzu

Abstract

Hypoactive sexual desire disorder is the most common female sexual dysfunction. This review aimed to screen for decreased sexual desire in women with sexual dysfunction and determine which cases need treatment. Detailed medical and sexual history is the most critical step in guiding the treatment. Laboratory tests gain importance in the differential diagnosis. Initial treatment should include education, counselling and behavioral therapy. Modification of contributing factors is essential. If there is no response after these steps, medical treatment should be applied.

Key words: Hypoactive sexual desire disorder; female sexual dysfunction; decreased sexual desire

Sorumlu Yazar*: Yeşim Bayoğlu Tekin, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Trabzon Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

e-posta: yesimbay@yahoo.com

ORCID: 0000-0003-0865-3201

Received: 13.05.2020 Accepted: 08.11.2020

DOI: 10.46969/etlikzubeyde.736664

1. Giriş

Hipoaktif cinsel istek bozukluğu, kadınlarda en sık görülen cinsel fonksiyon bozukluğudur. Hekimlerin bu konuda eğitiminin sağlanması ve toplumun bu konuda farkındalığının artırılması daha fazla kadının hipoaktif cinsel istek bozukluğu şikayeti ile başvurarak tedavi talep etmelerini sağlayacaktır.

1.1. Tanım: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (DSM)-IV'deki hipoaktif cinsel istek bozukluğu ve kadın cinsel uyarılma bozukluğu kategorileri, DSM-V'de kadın cinsel ilgi ve uyarılma bozukluğu (female sexual interest/arousal disorder-FSIAD) adı verilen yeni bir kategoride birleştirilmiştir (**Tablo 1**) (1). Ancak halen literatürde yaygın olarak hipoaktif cinsel istek bozukluğu (HCİB) ismiyle kullanılmaktadır. Bu nedenle derlemede bu ismi ile yer verilecektir. HCİB tanımlamak için en az altı aydır mevcut olan:

- Azalmış veya olmayan spontan arzu (cinsel içerikli düşünceler veya fanteziler); veya erotik ipuçlarına ve uyarılmaya azalmış ya da olmayan yanıtsal arzu, cinsel aktiviteyi sürdürmek için arzu ve ilginin olmaması şeklinde ortaya çıkan cinsel aktiviteye motivasyon eksikliği,
- Cinsel ağrı bozukluklarına ikincil olmayan, cinsel aktiviteye neden olabilecek durumlardan kaçınma şeklinde davranışsal cevaplar dahil cinsel aktiviteye başlamak ya da eşlik etmekte istek kaybı,
- Bu durumun suçluluk, üzüntü, korku, endişe, kaygı, yetersizlik gibi klinik öneme sahip olacak şekilde kişide strese neden olması gerekmektedir (2).

Tablo 1: Kadın Cinsel Fonksiyon Bozukluğu kategorilerinde DSM-V'de yer alan değişiklikler	
DSM-IV tanısal kategorileri	DSM-V tanısal kategorileri
Cinsel tiksinti bozuklukları	Kaldırıldı.
Hipoaktif cinsel istek bozukluğu Kadında cinsel uyarılma bozukluğu	Kadında cinsel ilgi/ uyarılma bozuklukları başlığında birleştirildi.
Disparoni Vajinismus	Genital ağrılı penetrasyon bozuklukları başlığında birleştirildi.

HCİB kişide yaşam boyu ya da kazanılmış ve yaygın ya da durumsal olabilir. Bu tanımlama hem somatik hem de psikiyatrik konuları içermektedir. HCİB olumsuz duygusal ve psikolojik durum ve depresyon gibi hastalıklarla birlikte olabilir. Bozulmuş beden algısı, azalmış özgüven, kendini değersiz hissetme, partner ile iletişim problemleri gibi yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen durumlar ile beraber gözlenir. Bireyin tüm yönleri ile değerlendirilmesi gerekmektedir.

Öncelikle fizyopatolojik mekanizmaların iyi bilinmesi ve değerlendirilmesi esası teşkil eder: cinsel istek beyinde hipotalamus, ventral striatum, amigdala, insula ve orbito-frontal korteks aktivasyonu gibi pek çok nörotransmitterin etki ettiği anahtar bölgelerde düzenlenmektedir. Dopamin, melanokortin, oksitosin, vazopressin, norepinefrin seksüel uyarılma üzerinde etki ederken, serotonin, prolaktin ve endojen opioidler seksüel inhibisyon üzerinde etkilidir. Sempatik aktivitenin uyarılması cinsel organlara kan akışında artışa neden olur. Fiziksel olarak vulva, vajen ve klitoriste sıcaklık ve sekresyonların artışı ile sonuçlanır, pelvik taban kasları gevşer ve pudental ve genitofemoral sinir iletiminde artış meydana gelir (3).

2. Tanı

2.1. Azalmış Cinsel İstek Taraması: Tanısal yaklaşım için cinsel öykü alınarak HCİB'nun tipi belirlendikten sonra "azalmış cinsel istek taraması" yapılır. Tarama beş basit soruya evet ve hayır cevaplarını içermektedir (**Tablo 2**). İlk dört soru HCİB'nun yaygın ve kazanılmış olduğunu belirlemek içindir ve içeriği aşağıda sıralanmıştır:

- (1) Önceki cinsel ilgi veya arzudan memnuniyet,
- (2) Önceki memnuniyet düzeyinde azalma,
- (3) Azalmış cinsel arzudan rahatsızlık duyma ve
- (4) Cinsel arzuda düzelme isteği (4)

Tablo 2: Azalmış Cinsel Arzu Taraması (5)	
AZALMIŞ CİNSEL İSTEK TARAMASI YAYGIN KAZANILMIŞ HCİB İÇİN KISA TANISAL DEĞERLENDİRME	
1- Geçmişte cinsel ilgi veya istek düzeyiniz yeterli ya da memnuniyet verici miydi?	Evet/ hayır
2- Cinsel ilgi ya da istek düzeyinizde bir azalma oldu mu?	Evet/ hayır
3- Cinsel ilgi ya da istek düzeyinizde azalma sizi rahatsız ediyor mu?	Evet/ hayır
4- Cinsel ilgi ya da istek düzeyinizin artmasını ister misiniz?	Evet/ hayır
5- Şimdiki cinsel ilgi ya da istek düzeyinizin azalmasına etki eden nedenleri işaretler misiniz? o Ameliyat, depresyon, yaralanma veya diğer tıbbi durumlar	Evet/ hayır
o Şu anda almakta olduğunuz tedaviler, ilaçlar veya alkol	Evet/ hayır
o Hamilelik, doğum, menopoz belirtileri	Evet/ hayır
o Yaşadığınız diğer cinsel sorunlar (ağrı, azalmış uyarılma veya orgazm)	Evet/ hayır
o Eşinizin cinsel sorunları	Evet/ hayır
o İlişkiniz veya partnerinizden memnuniyetsizlik	Evet/ hayır
o Stres veya yorgunluk	Evet/ hayır

Önceki cinsel arzu ve ilgiden memnun olmamak ve buna bağlı olarak önceki memnuniyete göre azalma olmaması yaşam



boyu azalmış cinsel ilgi ve arzu olarak kabul edilmelidir. Beşinci soruda listelenmiş yedi faktöre ait sorular cinsel istek üzerine etki etmesi muhtemel durumlara yönelik soruları içermektedir. Azalmış cinsel istek ve ilişkili stres ve davranışsal adaptasyon partner ile ilişkiyi etkileyecektir ya da tam tersi partner ile ilişki problemleri azalmış isteğe katkıda bulunacaktır.

Eğer dört sorudan en az birine hayır cevabı verilmişse, yaygın kazanılmış HCİB kriterlerini karşılamıyor demektir. Ancak durumsal ya da yaşam boyu azalmış cinsel arzu kriterlerini karşılayabilir.

Eğer 1'den 4'e kadar soruların tümüne evet cevabı verilmiş ise ve beşinci sorudaki tüm faktörlere hayır cevabını vermiş ise, yaygın kazanılmış HCİB kabul edilmelidir. Eğer beşinci sorudaki faktörlerden herhangi biri var ise, ayırıcı tanıda azalmış cinsel isteğe neden olabilecek biyolojik faktörler değerlendirilmelidir. Ayrıca beşinci soruya cevaplar yaygın kazanılmış HCİB ile durumsal azalmış cinsel arzu/istek ayırımı için değerlendirilmelidir.

Geçici stresli dönemlerde bireylerde durumsal olarak cinsel istek kaybı olabilir. Yaşam boyu azalmış ya da hiç cinsel ilgisi olmayan ve bundan rahatsızlık duymayan bireyler HCİB kriterlerine uymazlar ve bu nedenle değerlendirmeye gerek yoktur. Uyarılma ve orgazmik problemler gibi eşlik edebilecek durumların da dışlanması gerekmektedir.

Eğer yapılan tarama sonucunda tanılarınız strese neden olmayan azalmış cinsel ilgi, strese neden olan yaşam boyu azalmış cinsel arzu veya durumsal azalmış cinsel arzu şeklinde ise uygun şekilde yönetilmelidir. Azalmış cinsel arzu taraması HCİB tanısı için rahatlıkla kullanılacak hızlı bir tarama yöntemidir. Etiyoloji ve modifiye edilebilecek faktörlere yönelik tarama sağlar (5).

2.2. Cinsel öykü

Azalmış Cinsel İstek Taramasına ek olarak cinsel öykünün de alınması ve detaylandırılması gereklidir. Şimdiki ve önceki cinsel ilgi/istek durumu ile birlikte diğer seksüel fonksiyonların uyarılma, orgazm, cinsel aktivite sırasında ağrı/rahatsızlık hissi sorgulanmalıdır. Cinsel fonksiyonlar partnerli ve partnersiz yapılan seksüel aktiviteler, şimdiki ve önceki partner ilişkileri ve cinsel deneyim öyküsünü içermelidir. Partnere karşı olan cinsel istek eksikliği kadında stres yol açıyorsa, bu durum HCİB olarak kabul edilmelidir. Kısa bir psikososyal değerlendirme ile cinsel işlev bozukluğu, hastanın özgüven ve başa çıkma yeteneğinin yanı sıra sosyal ve mesleki rol performansı üzerine etkileri değerlendirilebilir.

Görüşme sırasında kişinin cinsel aktiviteye katılım konusunda düşük motivasyon düzeyi, spontan cinsel isteğin kaybı (cinsel içerikli düşünceler, fanteziler), erotik ipuçları ve uyarılara

karşı cinsel cevabın olmaması, cinsel aktiviteye yol açabilecek durumlardan kaçınma ve partneri kaybetmek korkusu ya da sorumluluktan dolayı cinsel aktivitede bulunma gibi durumlar sorgulanmalıdır (4).

2.3. Fizik muayene

Genellikle fizik muayenede HCİB'na neden olabilecek spesifik bir neden bulunamaz. Ancak vulvar ve vajinal dokuların odaklanmış muayenesi yapılmalıdır. Hormonal yetersizliğe bağlı atrofinin saptanmasında yardımcı olabilir. Ayrıca kişiye genital anatomi ve fizyolojiyi konusunda eğitim vermek için uygun bir fırsat olabilir.

2.4. Laboratuvar testleri

Tıbbi öykü ve fizik muayene sırasında tespit edilen bulgulara yönelik laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemlerine başvurulabilir. HCİB'nun tanısına yönelik testosteron düzeyi dahil spesifik bir biyolojik belirteç yoktur. Cinsel istek düzeyinde azalmaya yol açabilecek komorbid durumların tespiti için eğer klinik olarak gereklilik var ise, hormonal değerlendirme yapılabilir.

Yaşam boyu durumsal azalmış istek, ilişki problemleri, fiziksel ve psikolojik travma, endokrinopati ile komplike tıbbi problemler ve tedavi başarısızlığında gerekli uzmanlık alanlarına hasta yönlendirilebilir.

3. Ayırıcı Tanı - Etkili Faktörlerin Modifikasyonu

Hipoaktif cinsel istek bozukluğu değerlendirmesi primer ya da sekonder nedenlerin tespit edilebilmesi için uyarılma, orgazm ve ağrı gibi diğer cinsel problemlerin bir arada ele alınması gereklidir. Önceki cinsel fonksiyonların ve partner ile ilişki ve iletişim problemleri de gözden geçirilmelidir. Yapılan geniş bir gözlemsel çalışmada yaygın kazanılmış HCİB olan kadınların %50,2'sinde uyarılma, %42,5'inde lubrikasyon bozukluğu ve %39'unda her ikisinin birlikte olduğu gösterilmiştir (6).

Detaylı jinekolojik öyküde premenopozal kadınlarda menstruel düzen, menopozdaki kadınlarda vazomotor semptomlar, genitoüriner atrofi bulguları, pelvik taban disfonksiyonuna bağlı üriner ve fekal inkontinans cinsel istekte azalmaya neden olabilecek faktörler açısından sorgulanmalıdır.

Cerrahi menopoz HCİB olasılığını arttıran durumlar arasındadır. Bilateral salpingo-ooforektomi total ve serbest testosteron düzeylerini düşürerek cinsel isteği azaltmada rol oynar (7,8). Diğer pelvik cerrahiler, travma ve radyoterapi faktörleri de pelvik ağrı ve over fonksiyonları açısından sorgulanmalıdır. Hiperprolaktinemi, hipopituitarizm, hipotalamik amenore, adrenal yetmezlik, primer ovaryan yetmezlik, kimyasal ovaryan supresyon gibi durumlar azalmış androjen düzeyleri ile birlikte cinsel istek düzeyinde

azalmaya yol açabilir. Hipertiroidizm ve İnsan İmmünyetmezlik Virus (HIV) enfeksiyonu seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) düzeylerini arttırarak serbest testosteron düzeyini düşürür ve azalmış cinsel isteğe neden olabilir. Aşkar subklinik hipotiroidi ve hipertiroidi de azalmış cinsel istekle ilişkilidir.

Polikistik over sendromu klinik ve biyokimyasal olarak hiperandrojenemi ile karakterize olmasına karşın, obezite ve infertilite gibi biyolojik faktörler ve depressif duygulanım, daha az çekici ve dışı hissetme gibi psikolojik nedenlere bağlı olarak cinsel isteği olumsuz yönde etkileyebilmektedir.

Depresif semptomlar HCİB ile ilişkilidir ve depresyonun varlığında %50-70 oranında artmış cinsel fonksiyon bozukluğu ile ilişkilidir (9). Antidepresanların büyük kısmı azalmış cinsel istek ile ilişkilidir. Yaygın kazanılmış HCİB olan kadınlarda yapılan değerlendirmelerde %34'ünde depresyon bulgularının olduğu veya antidepresan tedavi aldıkları görülmüştür (10). Ayrıca depresyonun diyabet gibi kronik hastalıklar ile birlikte olabileceği de unutulmamalıdır. Tıp I diyabetli kadınlarda yapılan araştırmalarda %57'sinde azalmış cinsel istek olduğu gösterilmiştir. Bozulmuş glukoz toleransı ve insülin direnci olan kadınlarda cinsel istek ve memnuniyette azalma mevcuttur. Toplum tabanlı çalışmalarda vücut kitle indeksi ile cinsel isteğin ters orantılı olduğu gösterilmiştir. Kilo verme ile ilişkili olarak cinsel istekte düzelme olduğu ve bunun vücut imajının düzelmesi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Obezite ve metabolik sendromun artmış klitoral vasküler dirence ve seksüel uyarılda azalmaya yol açması primer etkinin cinsel fonksiyonlar üzerinde santral etkiden daha çok genital seviyede olduğunu düşündürmektedir (11).

Meme kanseri tanısı alan kadınlarda cinsel istekte azalma sık görülen bir durumdur. Cinsel problemler hastalıktan bağımsız olarak kemoterapiye bağlı gelişen iatrojenik menopoza ve aromataz inhibitörlerinin yan etkilerine bağlı olarak ortaya çıkan vazomotor semptomlar ile ilişkili bulunmuştur. Kemoterapi, cerrahi ve radyoterapiye kıyasla daha çok cinsel problemlere neden olur (12-13).

Glukokortikoidler, gonadotropin salgılayıcı hormon analogları ve kombine hormonal kontraseptifler (14) testosteron üretimini baskılayarak etki edebilirler. Antiandrojenik aktivite gösteren ilaçların (siproteron asetat, spironolakton, finasterid vb.) ya da SHBG düzeyini yükselterek serbest testosteron seviyelerini düşüren oral östrojen, tamoksifen, tiroksin gibi ilaçlar seksüel disfonksiyona neden olabilir (16). Prolaktin seviyelerini arttıran antipsikotikler de azalmış cinsel isteğe neden olabilir. (16)

4. Tedavi

Tedavi stratejileri eğitim, değiştirilebilir faktörlerin ele alınması, postmenopozal olgulara hormon replasmanı, seks terapisi ve ilaç tedavisi olarak sıralanabilir.

4.1. Birinci basamak tedavi:

Eğitim: Hastanın etkin eğitimi bilgi vermek, zaman ayırmak, iletişim becerilerini geliştirmek, cinsel davranışlarda olumlu değişiklikleri sağlayacak bibliyografik kaynaklar önermek şeklinde sıralanabilir. Eğitim üç basamak şeklinde yapılandırılabilir:

(1) Öncelikle normal seksüel fonksiyonlar üzerinde bilgi verilmelidir. Bilgilendirme spontan ve yanıtalsal cinsel arzunun tanımını, cinsel istekte motivasyonun rolünü, yeterli cinsel uyarılmanın önemini, zevkli cinsel deneyimlerin arzu üzerindeki etkisini, yaş ve ilişki süresinin etkisini içerebilir.

(2) İkinci olarak, tıbbi ve cinsel öyküden elde edilen ve cinsel arzu üzerine etkisi olabilecek duyu durum bozuklukları, ilişkide iletişim problemleri, vücut algısı ile ilgili sorunların giderilmesi gerekmektedir.

(3) Üçüncü olarak tedavi için hastanın motivasyon, uyumu ve tedavi seçenekleri gözden geçirilmelidir (17).

4.2. İkinci basamak tedavi (Etkili olan faktörlerin modifikasyonu)

Genital uyarılma tedavisi ve ağrının giderilmesi için vajinal kayganlaştırıcılar, vajinal nemlendiriciler, düşük doz vajinal östrojen uygulaması ve intravajinal dehidroepiandosteron kullanılabilir. Pelvik tabanda hassasiyet ve hipertonsite var ise, pelvik taban rehabilitasyonu önerilebilir. Menopozal vazomotor semptomlar için sistemik hormon replasman tedavisi uygulanabilir. HCİB tedavisi öncesi cinsel aktivite sırasındaki ağrı mutlaka sorgulanmalıdır. Jinekolojik hastalıklar, üriner ve fekal inkontinans tedavisinin cinsel istek üzerine olumlu etkileri vardır. Tıp 2 diyabeti olan olgularda yaşam tarzı değişikliği ve kilo kaybının cinsel fonksiyonlar üzerine olumlu etkisi gösterilememiştir. Malignitenin kendisi ya da tedavi süreci seksüel fonksiyonları olumsuz etkileyebilir. Kişiyi cinsel fonksiyonlara yönelik danışmanlık verilmesi ve topikal uygulamalar olumlu etki sağlayabilir.

İnsomnia ve uyku problemleri kadınlarda cinsel isteksizliğe en sık eşlik eden durumlardan biridir. Günlük yedi saatten az uyuma azalmış cinsel fonksiyonlar ile ilişkilidir. Uyku süresi ve kalitesinin arttırılması seksüel fonksiyonlar üzerinde olumlu etki yapmaktadır (18).

Depresyonun hem kendisi, hem de depresyon tedavi yöntemleri seksüel disfonksiyona neden olabilir. Depresyon tedavi edilirken

seçilen ilaçların cinsel fonksiyonlar üzerine etkileri göz önüne alınmalıdır. Antidepresan kullanımı sırasında oluşan cinsel fonksiyon bozuklukları davranışsal ya da tamamlayıcı tedaviler ile ve ilaç tedavisinde yapılan doz azaltma, farklı bir ilaçla değiştirme ya da antidot ekleme gibi değişiklikler ile giderilebilir.

Alkol, sigara ve keyif verici maddeler cinsel fonksiyon bozukluğuna neden olabilir. Cinsel fonksiyon bozukluklarını tedavi ederken kişinin kullandığı tüm ilaçlar bilinmelidir. Çiftlerin iletişim problemlerinin cinsel istek üzerine olumsuz etkisi bulunmaktadır. Çiftler arasında negatif iletişimi düzeltmek önemlidir, eşlerin cinsel probleme yol açabilecek boyutta baskıcı ya da talepkâr tutumlarının ele alınması için çiftler bireysel ya da çift terapisi açısından değerlendirilmeli ve yönlendirilmelidir (19).

4.3. Üçüncü basamak tedavi:

- *Seks terapisi:* Cinsel fonksiyon bozukluğu olan kadınlarda tedavi amacıyla bir takım psikolojik uygulamalar yapılmaktadır. Sıklıkla davranışsal terapi, bilişsel davranışsal terapi ve farkındalık terapileri uygulanmaktadır. Davranışsal terapi eğitimi, iletişim becerileri ve sensate fokus egzersiz kombinasyonlarını içerir.

(1) Bilişsel davranış terapisi, cinsel sorunlara katkıda bulunabilecek gerçekçi olmayan inançlara meydan okumak ve HCİB'na neden olan davranışları değiştirmek için tasarlanmıştır. Terapistin yardımıyla, hasta cinsel aktivite ile ilgili olumsuz davranışları ve duyguları tetikleyen gerçekçi olmayan inançları tanımlamayı ve meydan okumayı öğrenir (20).

(2) Farkındalık temelli bilişsel davranış terapisi, şu andaki farkındalığı ve deneyimlerin yargısız gözlemini geliştirmeyi amaçlayan egzersizleri içerir. HCİB'na uygulandığında, farkındalık egzersizleri cinsel aktivite sırasında bilişsel dikkat dağılmasını azaltmaya ve zevkli duyuların farkındalığını arttırmaya yardımcı olabilir (21).

- *Medikal tedavi:* HCİB medikal tedavisi hormonal ve non-hormonal tedaviler olmak üzere ikiye ayrılmaktadır.

1. *Hormonal tedavi yöntemleri:* Sistemik ya da vajinal östrojen uygulaması, androjen takviyesi, Tibolon (selektif östrojen reseptör modülatörü), ospemifen olarak sıralanabilir. Semptomatik postmenopozal kadınlarda östrojen ve progesteron kombinasyonlarının uygulanmasının hafif ya da orta düzeyde seksüel fonksiyonlar üzerine etki ettiğini gösteren bir Cochrane veritabanı derlemesi bulunmaktadır. Ancak bu derlemede cinsel fonksiyonlarda iyileşmenin vajinal atrofinin düzelmesi sonucu ağrı ve rahatsızlık hissinin azalmasına bağlı olarak sağlandığı vurgulanmaktadır (22).

Androjenlerin kullanımının HCİB tedavisinde önemli yeri vardır. Hem doğal hem de cerrahi menopoz sonrası azalmış cinsel isteğin tedavisinde östrojen ile kombine transdermal testosteron

kullanımının klinik önemi kanıtlanmıştır (23). Plaseboya kıyasla 300 µg/d testosteron yama kullanımının postmenopozal kadınlarda hem cinsel istek hem de memnuniyet oranlarını arttırdığı gösterilmiştir (24). Achilli ve ark. menopozdaki kadınlarda transdermal testosteron yama kullanımında cinsel fonksiyonlar üzerinde olumlu etki tespit etmişler ancak akne gibi hafif yan etkilere neden olduğunu da belirtmişlerdir (25).

Tibolon 19-nortestosteron derivativesidir, iki adet östrojenik ve bir adet hem progesteronik hem de androjenik metabolite dönüşür. Değişik hedef dokularda dokuya selektif hormonal eki göstermektedir. Beyin, kemik ve vajinal dokuda östrojenik etki göstermektedir. HCİB olan kadınlarda etkinliğine yönelik sınırlı bilgi bulunmaktadır.

Ospemifen doku selektif östrojen reseptör agonistidir. Disparoni tedavisi için onay almıştır. Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda 12 hafta boyunca günlük 60 mg ospemifen kullanımının kadın cinsel fonksiyonları üzerinde cinsel ağrı, uyarılma ve istek alanlarında istatistiksel olarak anlamlı iyileştirici etkisi olduğu gösterilmiştir (26).

2. *Non-hormonal tedavi yöntemleri:* Santral sinir sistemi ajanlarını içermektedir.

- *Flibanserin:* Hipoaktif cinsel istek bozukluğunda kullanılan FDA onaylı tek ilaçtır. Günlük tek doz 100 mg yatmadan önce kullanılır. Serotonin üzerinde hem agonist hem de antagonist etkiye sahiptir. Toplam 3,500'den fazla kadının dahil edildiği üç farklı çalışmada plasebo ile karşılaştırıldığında cinsel arzu seviyesinde düzelleme, cinsel tatminde artma, stres düzeyinde azalma olduğu gösterilmiştir (27-29). Flibanserin etkinliği 8 haftalık kullanım sonrasında başlamaktadır. Premenopozal kadınlarda en sık görülen yan etkisi baş dönmesi (% 9,2), uyku hali (% 8,3), bulantı (% 6,5) ve yorgunluk (% 3,7) olarak belirtilmiştir (28). Yan etki insidansını azaltmak için gece yatmadan önce alınması önerilmektedir. Alkolle birlikte alınmaktan kaçınılmalıdır. DAISY ve VIOLET çalışmalarında premenopozal kadınlarda flibanserin terapötik dozlarının etkinliği ve yan etkileri değerlendirilmiştir. DAISY çalışmasında günde bir kez 100 mg kullanımının, VIOLET çalışmasında ise hem 50 mg hem de 100 mg flibanserin iyi tolere edildiği ve cinsel arzuda anlamlı derecede artış sağladığı tespit edilmiştir (30, 31). Postmenopozal kadınlarda yürütülen SNOWDROP çalışmasında ise gece bir kez 100 mg flibanserin kullanımı plaseboya kıyasla cinsel istekte artış sağladığı gözlenmiştir (32).

- *Bupropiron:* dopamin ve norepinefrin üzerine etkilidir. Majör depresyon ve sigara bırakma için kullanılmaktadır. HCİB'nda etiket dışı uygulama olarak kullanılır ve etkinliği ve güvenilirliği ile ilgili sınırlı veri bulunmaktadır. Plasebo ile karşılaştırılan çift kör randomize kontrollü çalışmalarda 300-400 mg/dL kullanılmasının cinsel isteği artırıcı etkisi olduğu gösterilmiştir

(33). Yan etkileri tremor (%13,5), ajitasyon (% 9,7), ağız kuruluğu (% 9,2), kabızlık (% 8,2), baş dönmesi (% 6,1) ve bulantı ve kusmadır (%4). Antidepresan kaynaklı cinsel işlev bozukluğu olan kadınlarda bupropion (300 mg/gün) eklenmesi, cinsel isteği plaseboyla kıyaslandığında arttırmıştır.

- *Buspirone*: serotonin inhibisyonunu azaltır, antidepresan ilişkili cinsel disfonksiyon tedavisinde etiket dışı kullanılan diğer ajandır.

- *Trazodone*: serotonin reseptör antagonisti ve re-uptake inhibitörüdür, seksüel fonksiyonlar üzerine olumlu etkileri vardır.

- *Apomorfin*: non-selektif dopaminerjik reseptör agonistidir, premenopozal kadınlarda seksüel fonksiyonlar üzerine etkisi gösterilmiştir.

- *Melanokortine*: hem kadın hem de erkekte hipotalamus üzerinden seksüel davranışları düzenler. Bremelanotide α -melanosit stimulan hormonun sentetik melanokortin analogudur ve melanokortin 3 ve 4 reseptörlerinde agonistik etkisi vardır. Seksüel ipuçlarının genital cevaba çevrilmesini kolaylaştırarak cinsel istek ve uyarılma üzerinde fayda sağlar. FDA tarafından onay verilen bremelanotide, premenopozal kadınlarda cinsel ilişkiden yaklaşık 45 dakika öncesi subkutan tek doz uygulanır. Aylık maksimum kullanımı sekiz dozu geçmemelidir (34). Clayton ve ark. yapmış olduğu çalışmada 0,75, 1,25 ve 1,5 mg subkutanöz Bremelanotide kullanımının iyi tolere edildiğini ve cinsel fonksiyonlarda düzelleme sağladığını tespit etmişlerdir (35). Yayımlanan bir Faz III çalışmada premenopozal kadınlarda cinsel arzuda artış ve ilişkili kaygı durumlarında belirgin azalma olduğu ve plaseboya kıyasla hafif ve orta yoğunlukta yan etkiye neden olduğu gösterilmiştir (36).

5. Sonuç

HCİB, kadınlarda en sık görülen cinsel fonksiyon bozukluğudur. Ancak hekimler ve hastalar tarafından farkındalığının artırılması gerekmektedir. Kadında pek çok psikolojik, sosyal ve somatik problemlerle birlikte gözlenmesi yaşam kalitesini olumsuz etkilemekte ve sağlık harcamalarını arttırmaktadır. HCİB'nun tanısı hasta ile yapılan yüz yüze görüşmede uygulanacak azalmış cinsel arzu taraması ile rahatlıkla konulabilmektedir. Beraberinde diğer cinsel fonksiyon bozukluklarının da sorgulanması faydalı olacaktır. HCİB yönetiminde en önemli faktör altta yatan ek problemlerin tespit ve tedavisidir. Tedavide ilk basamak kişinin eğitimi ve terapi yöntemleri olup, sonrasında medikal tedavi uygulanabilmektedir. Konunun çözümünde en önemli basamağın kişiye yeterince zaman ayrılması, hasta ve hekim farkındalığı olduğu unutulmamalıdır.

Çıkar çatışması: Bu yazı tamamen bilimsel amaçla yazılmış

olup, yazarların bu yazı ile herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır. Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur.

Kaynaklar

1. Sungur MZ, Gunduz A. A comparison of DSM-IV-TR and DSM-5 definitions for sexual dysfunctions: critiques and challenges. *J Sex Med* 2014; 11:364–373.
2. Clayton AH, Goldstein I, Kim NN et al. The International Society for the Study of Women's Sexual Health Process of Care for Management of Hypoactive Sexual Desire Disorder in Women. *Mayo Clin Proc* 2018; 93:467-487.
3. Clayton AH, Valladares Juarez EM. Female Sexual Dysfunction. *Med Clin N Am* 2019; 103:681–698.
4. Goldstein I, Kim NN, Clayton AH, et al. Hypoactive sexual desire disorder: International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH) expert consensus panel review. *Mayo Clin Proc* 2017; 92:114-128.
5. Clayton AH, Goldfischer ER, Goldstein I, Derogatis L, Lewis-D'Agostino DJ, Pyke R. Validation of the Decreased Sexual Desire Screener (DSDS): a brief diagnostic instrument for generalized acquired female hypoactive sexual desire disorder (HSDD). *J Sex Med* 2009; 6:730-738.
6. Maserejian NN, Shifren J, Parish SJ, Segraves RT, Huang L, Rosen RC. Sexual arousal and lubrication problems in women with clinically diagnosed hypoactive sexual desire disorder: preliminary findings from the Hypoactive Sexual Desire Disorder Registry for Women. *J Sex Marital Ther* 2012; 38:41-62.
7. Davison SL, Bell R, Donath S, Montalto JG, Davis SR. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:3847-3853.
8. Laughlin GA, Barrett-Connor E, Kritz-Silverstein D, von Mühlen D. Hysterectomy, oophorectomy, and endogenous sex hormone levels in older women: The Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:645-651.
9. Clayton AH. Female sexual dysfunction related to depression and antidepressant medications. *Curr Womens Health Rep* 2002; 2:182-187.
10. Johannes CB, Clayton AH, Odom DM, et al. Distressing sexual problems in United States women revisited: prevalence after accounting for depression. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(12):1698-1706.
11. Maseroli E, Fanni E, Cipriani S, et al. Cardiometabolic risk and female sexuality: focus on clitoral vascular resistance. *J Sex Med* 2016; 13:1651-1661.
12. Panjari M, Bell RJ, Davis SR. Sexual function after breast cancer. *J Sex Med* 2011; 8:294-302.










13. Fobair P, Spiegel D. Concerns about sexuality after breast cancer. *Cancer* 2009; 15:19-26.
14. Zimmerman Y, Eijkemans MJ, Coelingh Bennink HJ, Blankenstein MA, Fauser BC. The effect of combined oral contraception on testosterone levels in healthy women: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2014; 20:76-105.
15. Davis SR, Worsley R, Miller KK, Parish SJ, Santoro N. Androgens and female sexual function and dysfunction findings from the Fourth International Consultation of Sexual Medicine. *J Sex Med* 2016; 13:168-178.
16. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:273-288.
17. Kingsberg SA, Woodard T. Female sexual dysfunction: focus on low desire. *Obstet Gynecol* 2015; 125:477-486.
18. Kling JM, Manson JE, Naughton MJ, et al. Association of sleep disturbance and sexual function in postmenopausal women. *Menopause* 2017; 24:604-612.
19. Bradford A. Inhibited sexual desire in women. In: Grossman L, Walfish S, eds. *Translating Psychological Research Into Practice*. New York, NY: Springer; 2014:427-429.
20. Pyke RE, Clayton AH. Psychological treatment trials for hypoactive sexual desire disorder: a sexual medicine critique and perspective. *J Sex Med* 2015; 12:2451-2458.
21. Silverstein RG, Brown AC, Roth HD, Britton WB. Effects of mindfulness training on body awareness to sexual stimuli: implications for female sexual dysfunction. *Psychosom Med* 2011; 73:817-825.
22. Nastri CO, Lara LA, Ferriani RA, et al. Hormone therapy for sexual function in perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (6):CD009672.
23. Wierman ME, Arlt W, Basson R, et al. Androgen therapy in women: a reappraisal; an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:3489-3510.
24. Shifren JL, Davis SR, Moreau M, et al. Testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in naturally menopausal women: results from the INTIMATE NM1 Study. *Menopause* 2007; 14:157.
25. Chiara Achilli, Jyotsna Pundir, Parimalam Ramanathan, Luca Sabatini, Haitham Hamoda, Nick Panay. Efficacy and safety of transdermal testosterone in postmenopausal women with hypoactive sexual desire disorder: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2017; 107:475-482.e15.
26. Constantine G, Graham S, Portman DJ, et al. Female sexual function improved with ospemifene in postmenopausal women with vulvar and vaginal atrophy: results of a randomized, placebo-controlled trial. *Climacteric* 2015; 18:226-232.
27. Katz M, DeRogatis LR, Ackerman R, et al; BEGONIA Trial Investigators. Efficacy of flibanserin in women with hypoactive sexual desire disorder: results from the BEGONIA trial. *J Sex Med* 2013; 10:1807-1815.
28. Thorp J, Simon J, Dattani D, et al; DAISY Trial Investigators. Treatment of hypoactive sexual desire disorder in premenopausal women: efficacy of flibanserin in the DAISY study. *J Sex Med* 2012; 9:793-804.
29. Derogatis LR, Komer L, Katz M, et al; VIOLET Trial Investigators. Treatment of hypoactive sexual desire disorder in premenopausal women: efficacy of flibanserin in the VIOLET Study. *J Sex Med* 2012; 9:1074-1085.
30. John Thorp, James Simon, Dan Dattani, Leslie Taylor, Toshio Kimura, Miguel Garcia Jr, Lynna Lesko, Robert Pyke, DAISY trial investigators. Treatment of hypoactive sexual desire disorder in premenopausal women: efficacy of flibanserin in the DAISY study. *J Sex Med*. 2012; 9:793-804.
31. Leonard R Derogatis, Lawrence Komer, Molly Katz, Michèle Moreau, Toshio Kimura, Miguel Garcia Jr, Glen Wunderlich, Robert Pyke, VIOLET Trial Investigators. Treatment of hypoactive sexual desire disorder in premenopausal women: efficacy of flibanserin in the VIOLET Study. *J Sex Med* 2012; 9:1074-1085.
32. James A Simon, Sheryl A Kingsberg, Brad Shumel, Vladimir Hanes, Miguel Garcia Jr, Michael Sand. Efficacy and safety of flibanserin in postmenopausal women with hypoactive sexual desire disorder: results of the SNOWDROP trial. *Menopause* 2014; 21:633-640.
33. Segraves RT, Clayton A, Croft H, Wolf A, Warnock J. Bupropion sustained release for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in premenopausal women. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24:339-342.
34. Mayer D, Lynch SE. Bremelanotide: New Drug Approved for Treating Hypoactive Sexual Desire Disorder. *Ann Pharmacother* 2020; 54:684-690.
35. Clayton AH, Althof SE, Kingsberg S, et al. Bremelanotide for female sexual dysfunctions in premenopausal women: a randomized, placebo-controlled dose-finding trial. *Womens Health (Lond)* 2016; 12:325-337.
36. Kingsberg SA, Clayton AH, Portman D, et al. Bremelanotide for the Treatment of Hypoactive Sexual Desire Disorder: Two Randomized Phase 3 Trials. *Obstet Gynecol* 2019; 134:899-908.

■ Case Report

Impaired DNA methylation associated adverse gestational outcomes: A case report

Bozulmuş DNA Metilasyonu ile İlişkili Olumsuz Gebelik Sonuçları: Olgu Sunumu

Gizem Urel Demir¹ , Hanife Guler Donmez*² , Erdem Fadiloglu³ , Canan Unal³ , Murat Cagan³ , Gulen Eda Utine¹ , Mehmet Sinan Beksac³ 

¹Department of Pediatric Genetics, Hacettepe University, Ankara, Turkey

²Department of Biology, Hacettepe University, Ankara, Turkey

³Department of Obstetrics and Gynecology, Hacettepe University, Ankara, Turkey

Abstract

The methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene encodes an enzyme called MTHFR involved in DNA methylation and chromosome segregation. MTHFR polymorphisms are associated with DNA methylation disorders including congenital malformations and chromosomal abnormalities, and various obstetrical complications such as miscarriage, fetal growth retardation, preeclampsia, preterm labor, etc. Herein, we have reported a patient with compound heterozygous MTHFR polymorphisms in whom the different type of adverse pregnancy outcomes (1. blighted ovum, 2. preterm delivery, and 3. pregnancy with a fetus having anencephaly and meningocele going together with 46, XX, del (13) (q22)) were observed in her previous three pregnancies. She was referred to our hospital during her third pregnancy for prenatal diagnosis. Her fourth baby was born healthy at 37th gestational week after having necessary precautions. Low dose low molecular weight heparin and low-dose acetylsalicylic acid were added to patient-specific management protocol immediately after the confirmation of her fourth pregnancy. In conclusion, DNA methylation enzyme pathway disorders are associated with adverse gestational outcomes.

Key words: Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms; DNA methylation; premature birth; 13q deletion syndrome; neural tube defects

Öz

Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) geni, DNA metilasyonu ve kromozom ayrılması süreçlerinde yer alan MTHFR adı verilen bir enzimi kodlar. MTHFR polimorfizmleri, konjenital malformasyonlar ve kromozomal anomalilerini içeren DNA metilasyon bozuklukları ve abortus, fetal büyüme geriliği, preeklampsi, erken doğum, vb. gibi çeşitli obstetrik komplikasyonlarla ilişkilidir. Çalışmamızda compound heterozigot mutasyonu olan ve önceki üç gebeliğinde kötü obstetrik sonuçları (1. blighted ovum, 2. preterm doğum ve 3. anensefali ve meningoseli, 46, XX, del (13) (q22) ile birlikte seyreden bir fetus ile gebelik) olan bir hasta değerlendirilmiştir. Hastanın dördüncü bebeği gerekli önlemleri aldıktan sonra 37. gebelik haftasında sağlıklı doğdu. Dördüncü gebeliğin doğrulanması takiben düşük doz düşük moleküler ağırlıklı heparin ve düşük doz asetilsalisilik asit hastaya özgü yönetim protokolü çerçevesinde başlandı. Sonuç olarak, DNA metilasyon enzimi yolu bozuklukları, olumsuz gebelik sonuçları ile ilişkilidir.

Anahtar kelimeler: Metilentetrahidrofolat redüktaz polimorfizmleri; DNA metilasyonu; erken doğum; 13q delesyon sendromu; nöral tüp defektleri

Corresponding author*: Hanife Guler DONMEZ, Department of Biology, Faculty of Science, Hacettepe University, Ankara, Turkey

E-mail: hnftr@gmail.com

ORCID: 0000-0002-7413-4939

Received: 17.10.2020 Accepted: 24.12.2020

DOI: 10.46969/ezh.805121

1. Introduction

The 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) is a regulatory enzyme involved in methionine-homocysteine and folate metabolisms (1). In humans, MTHFR is an approximately 75 kDa enzyme comprising of 656 amino acids and encoded by the MTHFR gene mapped on 1p36.22 (2). This enzyme converts 5,10-methylenetetrahydrofolate to 5-methyltetrahydrofolate which is used by methionine synthase in homocysteine methylation to methionine. Then, methionine is converted to S-adenosylmethionine for DNA methylation. This reaction connects folate metabolism to DNA synthesis, and this enzyme is at the crossroads of the methylation pathways (2). Thus, MTHFR polymorphisms seem to be associated with impaired DNA methylation, and are related to the structural and chromosomal abnormalities of the fetus (3).

Role of MTHFR in diseases was first demonstrated by Mudd et al. (4). This enzyme's deficiency was reported as a reason for occlusive vascular disease, neural tube defects, cholelithiasis/urolithiasis and acute leukaemia (2). MTHFR polymorphisms are also reported to be related to obstetric and perinatal complications (2). Homocysteine is a cell-toxic amino acid and is one of the main risk factors responsible for destroying the cellular components of intervillous space (syncytiotrophoblasts, endovascular trophoblasts, superficial epithelial cells of the decidua, endothelial cells of spiral veins, etc.) especially in pregnancies having MTHFR polymorphisms. The entrance of the cellular components of these cells into maternal circulation stimulates maternal innate and humoral immune systems and causes inflammatory processes at the placenta. Meantime, fetal perfusion is affected and obstetric/perinatal complications (miscarriages, fetal growth retardation, preterm deliveries, preeclampsia, ablatio placenta, etc.) occur (2,5). Besides, abnormalities in the DNA methylation pathways cause chromosomal and structural anomalies, as mentioned above (2,3).

With this, we reported a pregnancy with compound heterozygote polymorphism (both MTHFR C677T and A1298T) having three previous pregnancies with adverse outcome (1. blighted ovum, 2. preterm delivery, and 3. pregnancy with a fetus having anencephaly and meningocele). Her 4th and last pregnancy were delivered successfully by applying necessary precautions for the risk factors.

2. Case report

The patient was a 34-year-old woman whose gravida was four, and parity was two. Her first pregnancy was blighted ovum and aborted spontaneously. Unfortunately, abortion material could not be evaluated for chromosomal abnormalities. Her second pregnancy was complicated by preterm contractions and ended up at 36th gestational week via emergency cesarean section. This is a retrospective analysis of an obstetric history (Hacettepe University

Local Ethics Committee with reference number GO 19/1064). This manuscript did not comprise identification information and performed according to the Declaration of Helsinki.

She was referred to our hospital during her third pregnancy for prenatal diagnosis. Her third pregnancy was diagnosed with anencephaly and meningocele and fetal chromosome analysis obtained by chorionic villi sampling revealed 46, XX, del (13)(q22). The pregnancy was terminated at 14th gestational week. Cytogenetic analysis of the patient and her husband revealed normal karyotype results. She was investigated for hereditary thrombophilia and MTHFR polymorphisms. Both MTHFR C677T and A1298C polymorphisms were detected (compound heterozygosity). She was accepted to a pre-conceptual follow-up program before having her fourth gestation.

The patient was registered in a special antenatal care program after getting pregnant (fourth pregnancy). Low dose low molecular weight heparin (LMWH = enoxaparin 2000 anti-Xa IU/0.2 mL) was added to patient-specific management protocol due to anti-inflammatory, anti-migratory, and anti-thrombotic properties (vitamins B1, B2, B3, B6, B9, and B12 daily, methionine restricted diet, 100 mg acetylsalicylic acid) immediately after clinical confirmation of the pregnancy (1,5). Pregnancy follow-up consisted of serial ultrasonography to evaluate fetal growth, aneuploidy screening (triple test), fetal anatomy scanning at the 20th–24th gestational weeks, and non-stress test performed weekly after the 28th gestational week. Gestational diabetes (GDM) was determined by oral glucose challenge test at 24th gestational week. The patient took necessary dietary precautions for GDM. Her fourth baby was born healthy at 37th gestational week via cesarean section. The baby weighed 3,810 g and the Apgar scores were 9, 10, 10 at 1 min, 5 min, and 10 min, respectively.

3. Discussion

The MTHFR gene encoding an enzyme called methylenetetrahydrofolate reductase plays a crucial role in DNA methylation and chromosome segregation. The presence of compound heterozygosity for MTHFR variants 677C/T and 1298A/C can lead a 40-50% reduction in enzyme levels (6). MTHFR polymorphisms have been associated with congenital abnormalities such as NTDs and chromosomal abnormalities leading to miscarriages and obstetrical complications (2).

In the present study, we have reported a patient with MTHFR polymorphisms whose pregnancies were complicated by congenital anomaly, chromosomal abnormality and obstetrical complication (preterm delivery). The first conception of our patient occurred as a blighted ovum, while we were not able to assess the chromosomal condition of miscarriage material. A blighted ovum, also known as an embryonic pregnancy, is a



common cause of early pregnancy loss that is characterized by the implantation of a fertilized egg with the lack of embryonic development, resulting in an empty gestational sac. The most common cause of early miscarriages is chromosomal abnormalities, substantially numerical aberrations including autosomal trisomies, monosomy X, and polyploidies (7). Chromosomal abnormalities have been reported in about half of early abortions and 85% of miscarriages due to blighted ovum (6). Otherwise, the prevalence of recurrent abortions due to blighted ovum has been detected higher among the consanguineous marriages compared to unrelated marriages, whilst normal karyotype was found in these groups 97.7% and 83.4%, respectively, suggesting an underlying genetic etiology including single gene defects rather than chromosomal imbalances (8). Additionally, contributions of MTHFR polymorphisms to the early pregnancy loss including blighted ovum have been demonstrated (2).

It has been reported that MTHFR polymorphisms were associated with poor obstetrical outcome such as fetal growth restriction, preterm delivery and preeclampsia (1). Second pregnancy in this case was preterm delivery due to preterm contractions and fetal distress. Hyperhomocysteinemia is a metabolic risk factor for placental inflammation which goes together with the destruction of cellular structures of the intervillous space causing obstetrical complications such as preterm deliveries (2).

The third pregnancy of our patient necessitated termination which was diagnosed with NTD attributed to MTHFR polymorphisms, and the fetal karyotype analysis revealed a distal 13q deletion. Besides, terminal deletions of chromosome 13q have been associated with an increased risk of NTD (9). Furthermore, Luo et al. stated that deletions involving chromosome 13q33q34 might be responsible for the occurrence of NTD, emphasizing the haploinsufficiency for the genes located on this chromosome segment (10). Conversely, Lurie et al. argued that the larger deleted chromosomal intervals disrupting 13q22 segment might underlie the pathogenesis of NTD (9).

She was accepted to a pre-conceptual follow-up program before having her fourth gestation. The patient was registered in a special antenatal care program after getting pregnant (fourth pregnancy) and treated as described above. Her fourth baby was born healthy at 37th gestational week via cesarean section.

In conclusion, chromosomal abnormalities, congenital anomalies and obstetrical complications are expected to be observed in pregnancies with MTHFR polymorphisms. This report emphasizes the efficacy of preconceptional assessment of MTHFR polymorphisms in suspected cases to improve pregnancy outcomes.

Declaration of Interest: No conflicts of interest between the authors and / or family members of the scientific and medical committee members or members of the potential conflicts of interest, counseling, expertise, working conditions, shareholding and similar situations in any firm.

Source of Finance: During this study, no financial or spiritual support was received neither from any pharmaceutical company that has a direct connection with the research subject, nor from a company that provides or produces medical instruments and materials which may negatively affect the evaluation process of this study.









References

1. Recber T, Orgul G, Aydin E, et al. Metabolic infrastructure of pregnant women with methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms: A metabolomics analysis. *Biomed Chromatogr* 2020; 34:e4842.
2. Turgal M, Gumruk F, Karaagaoglu E, Beksac MS. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and pregnancy outcome. *Geburtshilfe Frauenheilkund* 2018; 78:871–878.
3. Beksac MS, Balci S, Guvendag Guven ES, Guven S, Ozkutlu S. Complex conotruncal cardiac anomalies consecutively in three siblings from a consanguineous family possibly associated with maternal hyperhomocysteinemia. *Arch Gynecol Obstet* 2007; 276:547–549.
4. Mudd SH, Uhlendorf BW, Freeman JM, Finkelstein JD, Shih VE. Homocystinuria associated with decreased methylenetetrahydrofolate reductase activity. *Biochem Biophys Res Commun*. 1972; 46(2):905–12.
5. Gurbuz RH, Atilla P, Orgul G, et al. Impaired Placentation and Early Pregnancy Loss in Patients with MTHFR Polymorphisms and Type-1 Diabetes Mellitus. *Fetal Pediatr Pathol*. 2019; 38:376–386.
6. Enciso M, Sarasa J, Xanthopoulou L, et al. Polymorphisms in the MTHFR gene influence embryo viability and the incidence of aneuploidy. *Hum Genet* 2016; 135:555–568.
7. Lebedev IN, Ostroverkhova NV, Nikitina TV, Sukhanova NN, Nazarenko SA. Features of chromosomal abnormalities in spontaneous abortion cell culture failures detected by interphase FISH analysis. *Eur J Hum Genet* 2004; 12:513–520.
8. Shekoohi S, Mojarrad M, Raoofian R, Ahmadzadeh S, Mirzaie S, Hassanzadeh-Nazarabadi M. Chromosomal study of couples with the history of recurrent spontaneous abortions with diagnosed blighted ovum. *Int J Mol Cell Med* 2013; 2:164–168.
9. Lurie IW, Novikova IV, Tarletskaya OA, Lazarevich AA, Gromyko OA. Distal 13q monosomy and neural tube defects. *Genet Couns* 2016; 27:177–186.
10. Luo J BN, Stewart JF, Sarwark JF, Charrow J, Nye JS. Neural tube defects and the 13q deletion syndrome: evidence for a critical region in 13q33-34. *Am J Med Genet* 2000; 91:227–230.

■ Olgu Sunumu

Peutz-Jeghers sendromu ile ilişkili olmayan overin malign annüler tubuli seks-kord stromal tümörü: Olgu sunumu

Sex-cord stromal tumour with annular tubules of the ovary without Peutz-Jeghers Syndrome: A case report

Ediz Karataş Şahin¹ , Dilek Yüksel^{*2} , Çiğdem Kılıç² , Caner Çakır² , Onur Şahin¹ , Mehmet Ünsal¹ , Çiğdem Güler Mesci³ , Taner Turan² 

¹ Jinekoloji Kliniği, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

² Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi Kliniği, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

³ Patoloji Bölümü, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Öz

Annüler tubuli seks-kord tümörler seks kord stromal tümörlerin nadir bir alt tipidir. Klinik özellikleri Peutz-Jeghers Sendromu (PJS) ile birlikte olup olmamasına bağlıdır. PJS ile ilişkili olmayan tip %20 oranında malignite ile seyretmektedir. Bu makalede 22 yaşında, primer infertil, PJS'nun eşlik etmediği malign annüler tubuli seks-kord stromal tümör olgusunun sunulması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Annüler tubuli sex-kord stromal tümör; Peutz-Jeghers Sendromu; ovarian neoplazm

Abstract

Annular tubules sex-cord tumours constitute a rare subtype of sex-cord stromal tumours. Clinical features depend on concomitance with Peutz-Jeghers Syndrome (PJS). The type, not associated with PJS, presents with malignancy at a rate of 20%. The present article aimed to present the case of a 22-year-old primary infertile patient with malignant annular tubules sex-cord stromal tumour without PJS.

Key Words: Sex-cord stromal tumour with annular tubules; Peutz-Jeghers Syndrome; ovarian neoplasm

1. Giriş

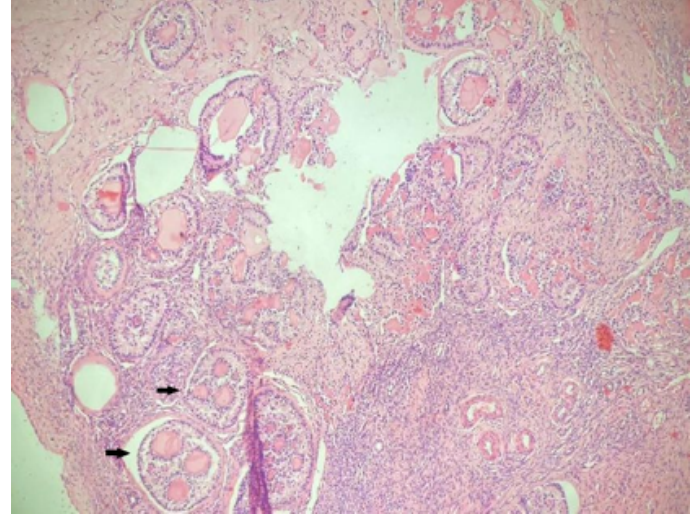
Seks-kord stromal tümörler tüm ovaryan neoplazilerin yaklaşık %6-7'sini oluştururlar. Annüler tubuli seks-kord stromal tümörler (ATSKT) seks-kord stromal tümörlerin nadir görülen bir alt tipidir (1). ATSKT ilk kez Scully & Sobin tarafından histopatolojik olarak basit ve kompleks annüler tübüler yapıların eşlik ettiği tümörler olarak tanımlanmıştır (2).

ATSKT'ler, Peutz-Jeghers Sendromu'nun (PJS) eşlik edip etmesine bağlı olarak ikiye ayrılırlar. Olguların üçte biri PJS ile birlikte seyretmekte ve sıklıkla bilateral, multifokal ve klinik olarak benign küçük tümörler olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu olguların büyük kısmında malignite izlenmemektedir ve olguların ortalama yaşı 27'dir. PJS'nun eşlik etmediği tipte ise kitleler sıklıkla tek taraflı, büyük kitleler olarak izlenir ve olguların %20'sinde malignite eşlik etmektedir. Bu olgularda ise ortalama yaş 34'tür (3).

Bu makalede primer infertil, over kisti nedeniyle sağ ovaryan kistektomi yapılan ve patoloji sonucu PJS ile ilişkili olmayan overin malign ATSKT'ü olarak gelen olgunun sunulması amaçlandı.

2. Olgu sunumu

22 yaşında, 2 yıllık evli infertil hastaya adet düzensizliği nedeniyle başvurduğu dış merkezde sağ overde 13 cm'lik kist saptanması üzerine laparotomi ile sağ ovaryan kistektomi yapılmış olduğu belirlendi. Nihai patoloji sonucunun malign ATSKT gelmesi üzerine tarafımıza yönlendirilen hastanın ultrasonografisinde her iki over normal, endometrial kalınlık ve uterus normal olarak değerlendirildi. Bakılan tümör belirteçlerinde Ca125: 22 U/ml, Ca19-9: 17 U/ml AFP: 4ng/ml iken, preoperatif hormon parametrelerinin değerlendirilmesinde FSH: 7 mIU/ml, Estradiol: 40 pg/ml ile normal sınırlarda olarak değerlendirildi. Karyotip incelemesi 46, XX ve eşlik eden PJS hikayesi yoktu. Hastaya fertilitte koruyucu cerrahi planlanarak laparotomi ile sağ salpingo-ooforektomi, bilateral pelvik-paraaortik lenf nodu örnekleme ve omental örnekleme yapıldı. Postoperatif takipleri normal olan hastanın nihai patoloji sonucunda sağ over dokusunda rezidü ATSKT saptandı (**Şekil 1**). Hastanın bir önceki operasyonunda kist rüptürü olup olmadığı bilinmediği için hasta Evre 1c1 kabul edildi ve adjuvan kemoterapi (KT) tedavisi açısından medikal onkolojiye refere edildi. Adjuvan KT tedavisini kabul etmeyen hastanın 12 aydır hastalısız olarak takibi devam etmektedir.



Şekil 1. ATSKT'nin histopatolojik görüntüsü. Hyalinize materyal ile çevrili basit ve kompleks tipte annüler tubuler yapılar ok ile işaretlenmiştir (H&E, x10)

3. Tartışma

ATSKT'ler orjini sertoli hücrelerinden veya granülosa hücrelerinden kaynaklandığı şeklinde farklı görüşler bulunan basit veya kompleks görünümde annüler tübüler yapılar içeren tümörlerdir. Seks-kord stromal tümörlerin nadir bir alt tipidirler (1, 4). Epitelyal over tümörlerinin aksine endokrin belirtiler verdiği için daha genç yaşlarda tespit edilirler (5). Ortalama görülme yaşı PJS ile birlikte olup olmamasına bağlı olarak değişmektedir. Otozomal dominant bir hastalık olan PJS ile birlikte seyreden olgular sıklıkla benign, ancak nadiren maligniteye rastlanabilmektedir. PJS'nin eşlik etmediği olgularda %20 oranında malignite saptanabilmektedir ve ortalama görülme yaşı 27'dir. Malignite sıklıkla tek overde görülmektedir, ancak PJS'ü ile beraber olmayan ve malign tümörün her iki overde de olduğu olgular da rapor edilmiştir (6). ATSKT'lü hastalarda östrojen ve progesteron artışına bağlı menstrüel düzensizlikler ve puberte prekoksya bağlı klinik tablolar görülebilmektedir (7). Malign ATSKT'ler sıklıkla lenfatik yolla yayılım gösterir. Ek olarak retroperitoneum, parietal ve visseral periton, karaciğer, böbrek ve akciğerler tümör metastazı ve rekürrenslerin görülebildiği bölgelerdir (8). Bu nedenle PJS'nun eşlik etmediği sunulan olguda evreleme cerrahisi yapılmış ve malign ATSKT varlığı araştırılarak tanımlanmıştır.

Hastaların büyük çoğunluğu tümör endokrin belirtiler (adet düzensizliği, puberte prekoks, vb.) verdiği için erken evrede

saptanır (5). Sunulan olgunun ana şikayeti adet düzensizliği idi. Literatürde PJS'nun eşlik etmediği olgularda ortalama tümör boyutu 3 cm'den büyük olarak rapor edilmiştir. Benzer bir şekilde sunulan olguda da sağ ovaryan kitle 13 cm'lik kist olarak saptanmıştır.

Tanıda tümör markerlerinin yararı sınırlıdır (9). Olgumuzda Ca125 ve Ca19-9 değerleri normal idi. Hormonal etkileri olan bir tümör olması nedeniyle inhibin ve müllerian inhibiting faktörün nadir görülen bu tümör için etkili belirteçler olduğu akılda tutulmalıdır (9).

Malign olgularda adjuvan tedavide radyoterapi ile birlikte veya radyoterapisiz BEP (bleomisin, etoposid ve cisplatin) KT tedavisi önerilmektedir (9). Radyoterapinin lokal nüks ve uzak metastazların önlenmesi açısından faydalı olabileceği bilinmelidir.

ATSKT'ler düşük malignite potansiyeline sahiptir, ancak yüksek rekürrens oranı ve geç dönemde nüks etme potansiyelleri nedeni ile hastaların uzun yıllar takip edilmesi gerektirmektedir. Rekürrens oranı sporadik ATSKT'lerde (PJS ile ilişkili olmayan) %8,5-46,2 olarak raporlanmış (10) ve geç rekürrenslerin (3 ay - 20 yıl) görülebileceğinin altı çizilmiştir (4). Fertilitate koruyucu cerrahi sonrasında takipte olan hastalarda fertilitate tamamlandıktan sonra kalan over ve uterusu yönelik tamamlayıcı cerrahi yaklaşımı tartışmalı bir konudur. Rekürrens oranı yüksek olsa da ATSKT'li hastaların prognozu iyidir. Ortalama yaşın 22 olduğu 13 ATSKT olgusunu içeren bir çalışmada 1 yıllık ve 5 yıllık progresyonsuz sağ kalım sırası ile %92 ve %67 olarak raporlanmış ve 5 yıllık toplam sağ kalım oranı ise %100 olarak belirlenmiştir (10).

Sonuçta; ATSKT'lerde her ne kadar rekürrens olasılığı fazla olsa da sağ kalım oranları oldukça iyidir. Bu durum göz önünde bulundurulunca, sıklıkla reproduktif dönemde saptanan bu olguların yönetiminde fertilitate koruyucu yaklaşım düşünülmelidir. Ancak bu karar alınmadan önce hastaya konu ile ilgili detaylı bilgi verilmeli ve kararda hastanın tercihi de dikkate alınmalıdır.

Çıkar çatışması: Bu yazı tamamen bilimsel amaçla yazılmış olup, yazarların bu yazı ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Hasta onamı: Hastanın hastaneye kabulünde kimlik bilgileri açıklanmadan tıbbi bilgilerinin akademik amaçlı kullanılabileceğine dair imzalı onamı alınmıştır.

Kaynaklar

1. Thrall MM, Paley P, Pizer E, Garcia R, Goff BA. Patterns of spread and recurrence of sex cord- stromal tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 2011; 122:242-245.
2. Scully RE, Sobin LH. Histological typing of ovarian tumors. *Arch Pathol Lab Med* 1987; 111:794-795.
3. Mangili G, Taccagni G, Garavaglia E, Carnelli M, Montoli S. An unusual admixture of neoplastic and metaplastic lesions of the female genital tract in the Peutz Jeghers Syndrome. *Gynecol Oncol* 2004; 92:337-342.
4. Barker D, Sharma R, McIndoe A, et al. An unusual case of sex cord tumor with annular tubules with malignant transformation in a patient with Peutz Jeghers Syndrome. *Int J Gynecol Pathol* 2010; 29:27-32.
5. Kondi-Pafiti A, Bakalianou K, Lavazzo C, Dastamani C, Hasiakos D, Liapis A. Endometrial carcinoma and ovarian sex cord tumor with annular tubules in a patient with history of Peutz-Jeghers Syndrome and multipl malignancies. *Eur J Gynaecol Oncol* 2011; 32:452-454.
6. Aslan F, Akkaş G. Peutz Jeghers Sendromu Olmayan Olguda Overde Bilateral Anüler Tubuluslu Seks Kord Tümör: Olgu sunumu. *Kocatepe Tıp Dergisi* 2014; 15:68-73.
7. Shen K, Wu PC, Lang JH, Huang RL, Tang MT, Lian LJ. Ovarian sex cord tumor with annular tubules: A report of six cases. *Gynecol Oncol* 1993; 48:180-184.
8. Momin YA, Kulkarni MP, Pandav AB, Sulhyan KR. Non Peutz-Jegher Syndrome associated malignant sex cord stromal tumor with annular tubules. *Int J Appl Basic Med Res* 2013; 3:126-128.
9. Puls LE, Hamous J, Morrow MS, Schneyer A, Maclaughlin DT, Castracane VD. Recurrent ovarian sex cord tumor with annular tubules: tumor marker and chemotherapy experience. *Gynecol Oncol* 1994; 54:396-401.
10. Qian Q, You Y, Yang J, et al. Management and prognosis of patients with ovarian sex cord tumor with annular tubules: a retrospective study. *BMC Cancer* 2015; 15:270.

Türk Kadın Sağlığı ve Neonatoloji Dergisi

Turkish Journal Of Women's Health and Neonatology

Yazım Kuralları

Amaç/Aim

“Türk Kadın Sağlığı ve Neonatoloji Dergisi – Turkish Journal of Women’s Health and Neonatology” Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi’nin süreli bilimsel yayın organı olup, İngilizce/Türkçe yayın kabul eden hakemli, açık erişimli, ulusal bir dergidir ve yılda dört sayı olarak yayımlanır. Kadın doğum ve neonatoloji disiplinleri ile ilgili olabilecek ve tıp gündemini belirleyen güncel konuları içeren yüksek kalitede bilimsel makaleler yayımlamak öncelikli hedefimizdir.

Kapsam/Scope

Başka bir yerde yayınlanmamış, orijinal, güncel konuları içeren tüm çalışmalar dergi kapsamında değerlendirilir. Prospektif/retrospektif klinik-cerrahi ve laboratuvar çalışmaları, olgu sunumları, davet üzerine yazılan derleme, editöre mektuplar, kısa raporlar, cerrahi teknik yazıları dergide değerlendirilir.

Bilimsel Sorumluluk

Tıp dergilerine gönderilecek makalelerin standart gereksinimleri ile ilgili bilgiler bilimsel yayıncılık standartları açısından Uluslararası Tıbbi Dergi Editörler Kurulu (ICMJE), www.icmje.org internet adresinde bulunabilir.

1. Gönderilecek makalelerde araştırma ve yayın etiğine uyulması zorunludur. Yazıların tüm bilimsel sorumluluğu yazar(lar)a aittir.
2. Makalelerin daha önce hiçbir yerde yayınlanmamış ve/veya yayınlanmak üzere değerlendirme sürecinde olmaması gereklidir. Sorumlu yazar bu ibareyi editöre sunum sayfasında belirtmelidir.
3. Makalenin değerlendirme sürecinin başlaması için, tüm yazarlar tarafından imzalanmış Telif Hakkı Devir Formu gönderilmelidir. Yazar sıralaması için Telif Hakkı Devir Formu’ndaki imza sırası dikkate alınır.
4. Sorumlu yazar, tüm yazarlar adına makalenin son halinin sorumluluğunu taşır.

Etik Sorumluluk

1. “İnsan” ögesini içeren tüm çalışmalarda Helsinki Deklerasyonu Prensipleri’ne (<https://www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-helsinki/>) uygunluk aranır. Bu tip çalışmalarda yazarlar, gereç ve yöntem bölümünde, çalışmayı bu prensiplere uygun yaptıklarını, etik kurul onaylarının bulunduğunu ve çalışmaya katılmış insanlardan “bilgilendirilmiş olur formu” (informed consent) aldıklarını paylaşmalıdırlar.
2. Deney hayvanı çalışmalarında yazarlar gereç ve yöntem bölümünde Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (<https://grants.nih.gov/grants/olaw/guide-for-the-care-and-use-of-laboratory-animals.pdf>) prensipleri doğrultusunda hayvan haklarını koruduklarını ve etik kurul onaylarının bulunduğunu belirtmelidirler.
3. Etik kurul onayı gereç ve yöntem bölümünde kurul adı, onay tarih ve sayısı bilgileri paylaşarak belirtilmelidir.
4. Olgu sunumlarında hastalardan kendileriyle ilgili bilgi, belge ve resimlerin isim belirtilmeksizin paylaşılacağına dair “bilgilendirilmiş olur” (informed consent) alınmalıdır.
5. Yazarlar editöre sunum bilgisinde çalışmada her hangi bir kurum, kuruluş ile ticari ilişkilerinin olmadığını belirtmelidirler. Çalışmada ticari bağlantı veya maddi destek veren kurum mevcut ise kullanılan ticari ürün, ilaç, firma vb. ile nasıl bir ilişkisinin olduğunu (konsültan, diğer antlaşmalar) belirtmelidirler. Yazarlar çalışma ile ilişkili olarak kişisel ve finansal tüm ilişkilerin bildirilmesinden sorumludurlar. Çıkar çatışması olmadığına dair beyan mutlaka belirtilmelidir.
6. Makalelerin bilimsel ve etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğunda olup, editör dergide yayınlanan yazılar için herhangi bir sorumluluk kabul etmez.

Dergi Yazım Kuralları

Yazarlara Bilgi ve On-line makale gönderimi: Tüm yazışmalar ve yazı gönderimleri DergiPark üzerinden yapılmalıdır. Yazı gönderimi için detaylı bilgi DergiPark üzerinden verilen internet adresinden edinilebilir. Yazılar sorumlu yazar tarafından e-posta aracılığıyla DergiPark’ta yer alan linke girilip kayıt olunduktan sonra gönderilmelidir. Gönderilen her yazı için özel bir numara verilecek ve yazının alındığı e-posta yolu ile teyid edilecektir.

Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizce olup çalışmalar Türkçe veya İngilizce olarak gönderilebilir. Dergide yayımlanmak üzere prospektif/retrospektif, klinik ve laboratuvar çalışmaları, olgu sunumları, davet üzerine yazılan derleme, editöre mektup, kısa raporlar ve cerrahi teknik yazılar değerlendirilir. Türkçe gönderilen çalışmalarda ayrıca İngilizce Başlık, Abstract, Keywords; İngilizce olanlarda ise Türkçe Başlık, Öz, Anahtar Kelimeler bulunmalıdır. İngilizce makaleler dergiye gönderilmeden önce profesyonel bir dil uzmanı tarafından kontrol edilmelidir. Türkçe yazılarda yazım dilinde Türk Dil Kurumu Sözlük ve Yazım Kılavuzu esas alınarak düzgün-duru bir Türkçe kullanımı önemlidir.

Klinik ve laboratuvar araştırma yazıları giriş, gereç ve yöntem, bulgular, tartışma, kaynaklar, tablolar, resimler ve altyazıları şeklinde sıralanacak şekilde düzenlenerek gönderilmelidir. Öz sayfasından sonraki sayfalar giriş sayfasından itibaren numaralandırılmalıdır. Ön sayfada yazının başlığı, kısa başlığı, yazar adları (ünvan belirtmeksizin), yazı kategorisi (araştırma yazısı, olgu sunumu, derleme, editöre mektup, teknik yazı, kısa rapor) makalenin gönderildiği kurumun açık

adı, sırasıyla yazarların ünvanlarının üst başlıkla belirtildiği açıklamaları, yazışma yapılacak yazarın bilgileri (iletişim adresi, telefon, elektronik posta bilgileri), kelime sayısı verilmelidir. Yazının daha önce herhangi bir toplantıda sunumu gerçekleştirildiyse, toplantının adı, tarihi ve yeri ayrıca belirtilmelidir.

Öz: Türkçe ve İngilizce olarak en fazla 250 kelimesinin sınırlarına göre düzenleme yapılarak gönderilmelidir. Bütün makale şekillerinde Türkçe ve İngilizce öz gönderilmelidir. Öz, araştırma makalelerinde amaç, gereç ve yöntem, bulgular, sonuç şeklinde düzenlenmelidir. Öz olgu sunumlarında olgu sunumunu özetleyecek şekilde, sunulma nedenini ve olguyu açıklayıcı şekilde yazılmalıdır.

Türkçe ve İngilizce özetlerin hemen ardından hem Türkçe hem İngilizce Index Medicus (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>) "Medical Subject Headings"e uygun en az 3 anahtar kelime verilmelidir.

Olgu sunumu: Giriş, olgu sunumu, tartışma başlıkları altında olgu sunumları hazırlanmalıdır.

Yazılar Microsoft Word programı ile çift satır aralıklı ve 12 punto olarak, her sayfanın iki yanında ve alt ve üst kısmında 25 mm boşluk bırakılarak yazılmalıdır. Yazı stili Times New Roman olmalıdır. "System International" (SI) birimler kullanılmalıdır. Şekil, tablo ve grafikler metin içinde refere edilmelidir. Kısaltmalar, kelimenin ilk geçtiği yerde parantez içinde verilmelidir, sonrasında kısaltma şeklinde açıklaması olmaksızın kullanılmalıdır. Türkçe'de ondalık sayılarda virgül kullanılmalı (45,5), İngilizce yazılarda nokta (45.5) kullanılmalıdır. Derleme 4000, orijinal çalışma 2500, olgu sunumu 1200, editöre mektup (Öz ve Abstract içermemelidir ve kaynak sayısı 10'u geçmemelidir) 500 kelimeyi geçmemelidir. Metinde geçen anatomik oluşum, hastalık ve sendrom isimleri özel isim değilirse, Türkçe okunuşları ile yazılmalıdır.

Maddi destek & Çıkar ilişkisi: Yazarlar editöre sunum bilgisinde çalışmada herhangi bir kurum, kuruluş ile ticari ilişkilerinin olmadığını belirtmelidirler. Çalışmada ticari bağlantı veya maddi destek veren kurum mevcut ise kullanılan ticari ürün, ilaç, firma vb. ile nasıl bir ilişkisinin olduğunu (konsültan, diğer antlaşmalar) belirtmelidirler. Yazarlar çalışma ile ilişkili olarak kişisel ve finansal tüm ilişkilerin bildirilmesinden sorumludurlar. Çıkar çatışması olmadığına dair beyan editöre sunum bilgisinde ve makale sonunda "**Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur**" şeklinde mutlaka belirtilmelidir.

Kaynaklar

Kaynak gösterirken en yeni ve güncel yayınlar tercih edilmelidir. Yararlanılan kaynaklar yazıdaki kullanım sırasına göre numaralandırılmalı, numaraları cümle sonunda, nokta işaretinden önce parantez içinde yazılmalıdır. Tüm kaynaklarda, yazar sayısı altı ve altında ise tüm yazarların isimleri yazılmalı, yazar sayısı altıdan fazla ise, ilk üç yazarın ismi yazıldıktan sonra İngilizce makalelerde 'et al', Türkçe makalelerde 've ark' eklenmelidir. Kaynaklar derleme ve özgün makalede en fazla 30, olgu sunumlarında en fazla 10 olmalıdır. Dergi isimleri Index Medicus ve Ulakbim/Türk Tıp Dizini'nde belirtildiği şekilde kısaltılmalıdır. Kaynaklar listesi yazının sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalıdır. Kaynakların doğruluğundan yazarlar sorumludur. Farklı yayın türleri için kaynak gösterme biçimleri aşağıdaki örneklerde gösterilmiştir.

Dergiden yapılan alıntı: Yazar(lar)ın soyad(lar)ı ve ad(lar)ının baş harf(ler)i, makale ismi, dergi ismi, yıl, cilt, sayı ve sayfa numarası belirtilmelidir.

Schirotli C, Carugati M, Zanini F et al. Exogenous reinfection of tuberculosis in a low-burden area. *Infection* 2015; 43:647-653.

Kitaplardan yapılan alıntı: Yazar(lar)ın soyad(lar)ı ve ad(lar)ının baş harf(ler)i, kitabın adı, kaçınıcı baskı olduğu, basım yeri, basımevi, basım yılı belirtilmelidir.

Kleinman CS, Seri I. Hemodynamics and Cardiology. Neonatology Questions and Controversies. 2 nd ED. Philadelphia, PA Elsevier, 2008.

Kitap Bölümü:

Bölüm yazar(lar)ının soyad(lar)ı ve ad(lar)ının baş harfi, bölüm başlığı, editörün(lerin) soyad(lar)ı ve ad(lar)ının baş harfi, kitabın ismi, kaçınıcı baskı olduğu, basım yeri, yayınevi, baskı yılı, bölümün ilk ve son sayfa numarası belirtilmelidir.

Hamvas A. Pathophysiology and management of respiratory distress syndrome. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, eds. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine Diseases of the Fetus and Infant. 9th ed. St. Louis: Elsevier; 2011.p.1106-16.

Tez:

Yazarın soyadı, adının baş harfi, tezin başlığı (tez olduğu belirtilmeli), tezin yapıldığı şehir, üniversite adı, yılı.

Koç F. Amyotrofik lateral sklerozda klinik bulguların dağılımı (Uzmanlık tezi). Adana, Çukurova Üniversitesi, 1999.

Web sitesi:

Web sitesinin adı, erişim tarihi, web sitesinin adresi.

Cancer-pain.org New York: Association of Cancer Online Resources. Erişim tarihi: 16 May 2002. Available from: www.cancer-pain.org

Diğer kaynak türleri yazımları konusundaki geniş bilgi 'International Committee of Medical Journal Editors' web sitesinden edinilebilir (www.icmje.org).

Şekil, Tablo, Resim ve Grafikler:

Şekil, tablo, resim ve grafikler ana metin içerisindeki geçiş sıralarına uygun olarak numaralandırılmalı ve metin içinde ilgili cümlelerin sonunda belirtilmelidir. Şekil, tablo, resim ve grafiklerin açıklamaları makale sonuna eklenmelidir. Tabloların üzerinde tanımlayıcı bir başlık yer almalı ve tablo içerisinde geçen kısaltmaların açıkları tablo altında alfabetik sıraya göre tanımlanmalıdır. Resimler, grafikler ve fotoğraflar (TIFF ya da JPEG formatında) ayrı dosyalar şeklinde sisteme yüklenmelidir. Görsellerin çözünürlüğü en az 300 DPI olmalıdır.

Instructions to Authors

Aim

The “**Turkish Journal of Women’s Health and Neonatology**” is the official, scientific publication of Etlik Zubeyde Hanim Women’s Health Training and Research Hospital”. The journal is open access, national, double-blind journal published four times per year; in March, June, September, and December. Our primary goal is to publish high-quality scientific articles, written in English/Turkish, that may be relevant to the disciplines of obstetrics, gynecology and neonatology including current topics related to the medical agenda.

Scope

Unpublished, original papers including current topics that are not under review for publication elsewhere can be submitted for publication. Original peer-reviewed papers of prospective/retrospective studies, clinical-surgical and laboratory researches, case reports, reviews upon invitation, letters to the editor, short communications, reports on surgical techniques are welcomed and evaluated for publication.

Scientific Responsibility

The standard requirements for the manuscripts submitted to medical journals are listed by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE; <http://www.icmje.org>).

1. Research and publication ethics should be followed in all submissions. The whole scientific responsibility of the manuscript belongs to the author(s).
2. All submissions should state that neither they have been published already, nor they are under consideration for publication, or in press elsewhere. The corresponding author should make this statement on the page of ‘Letter to the Editor’.
3. To start the review process of the submitted manuscript, a ‘Copyright Transfer Agreement Form’ should be signed by all authors, and sent during the submission. For author ranking, the order of signatures in the ‘Copyright Transfer Form’ is considered.
4. The corresponding author bears responsibility for the final version of the manuscript on behalf of all authors.

Ethical Responsibilities

1. All studies involving ‘human’ should follow the principles described in an appropriate version of the 1964 Declaration of Helsinki, as revised in 2013. (<https://www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-helsinki/>). Manuscripts submitted for publication must contain a statement that the study has been reviewed by the appropriate ethics committee and have therefore been performed under the ethical standards described in an appropriate version of the Declaration of Helsinki. It should also be stated clearly in the text that all human subjects gave their informed consent before their inclusion in the study.
2. In experimental animal studies, the authors should indicate in the Material and Method section that the procedures followed were in accordance with animal rights as per the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (<https://grants.nih.gov/grants/olaw/guide-for-the-care-and-use-of-laboratory-animals.pdf>) and they should obtain animal ethics committee approval. Experimental animal studies should be presented with the disclosure of the appropriateness to the institutional/national/international ethical guides on the care and use of laboratory animals.
3. Ethical Approval should be stated in the Material and Method section by sharing the name of the approving committee, date and the number of the approval.
4. In case reports, the patients, who were described in the paper, should have given written informed consent to the inclusion of material about themselves, that they acknowledge they are not identified via the paper; and/or fully anonymized.
5. On submission, the author(s) must identify potential competing or conflicts of interest of a financial or other nature with any kind of institution in the cover letter. If there is any commercial connection or financial support from an institution in the study, authors should declare the kind of relationship (consultant or other agreements) with the commercial product, drug, company, etc used. Author(s) are responsible for reporting all personal and financial relationships related to the study. The declaration that there is no conflict of interest should be stated.
6. The compliance of the articles with scientific and ethical rules is under the responsibility of the authors, and the editor does not accept any responsibility for the articles published in the journal.

Submission of Manuscripts

Information to the Authors and On-Line Manuscript Submission: All correspondence and manuscript submissions must be made via DergiPark. Detailed information about the submission of the articles can be obtained from the web address given via DergiPark. Manuscripts should be submitted after registration to the link on the DergiPark via e-mail by the corresponding author. Once a manuscript is submitted through DergiPark, it will be assigned a number, and the corresponding author will be notified by an e-mail.

The publication language of the journal is Turkish and English, and studies can be submitted in Turkish or English. Original peer-reviewed papers of prospective/retrospective studies, clinical-surgical and laboratory researches, case reports, reviews upon invitation, letters to the editor, short communications, reports on surgical techniques are welcomed and evaluated for publication. The studies that are submitted in Turkish should include Title, Abstract, Keywords in English; and those submitted in English should include Title, Abstract, Keywords in Turkish as well. Manuscripts in English should undergo a professional language editing process before submission. It is important to use a proper and clear language based on the "Turkish Language Association Dictionary" and "Turkish Spelling Guide" in the papers submitted in Turkish.

Clinical and laboratory research papers should include introduction, material and methods, discussion, references, tables, figures, and legends. All pages after the abstract page should be numbered consecutively beginning with the abstract page. The title page should contain the title of the article, a running title, authors' names, types of the article (original article, case reports, review articles, letter to the editor, technical writing, short communication), the full name of the institution, academic degrees of the authors, contact information of the corresponding author (including address, telephone number, e-mail address) and number of the words. If the article was presented at a scientific meeting, authors should provide a complete statement including the date and place of the meeting.

Abstract: All types of articles should include abstracts in both Turkish and English that should not exceed 300 words. The abstract of the original articles should be structured with the following headings; aim, material and method, results, and conclusion. The abstract of a case report should include a brief description of the case and the aim of the submission. Review articles should also contain a brief description of the aim of the submission.

The authors should list at least three keywords taken from Index Medicus (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>) "Medical Subject Headings" after Turkish and English abstract.

Case Reports: Should be arranged as follows; introduction, case report, discussion.

Manuscripts should be prepared using Microsoft Word software, written in Times New Roman font, 12 point-type, double-spaced with 25mm margins on the left and right sides. "System International" (SI) units should be used. Figures, tables and graphs should be given in the text. Abbreviations should be defined accordingly in the text in parenthesis when first mentioned and used in the text then, the abbreviated form should be used throughout the article. A comma must be used in decimal numbers in Turkish articles (45,5) and the point must be used in English articles written in English (45.5). Review articles should not exceed 4000 words, original articles 2500 words, case report 1200 words, letter to the editor (should not include abstract and reference numbers should not exceed 10) 500 words. If the anatomical formations, disease and syndrome names, are not special names, they should be written in Turkish readings in the text.

Conflicts of Interest: Authors must provide a statement on the absence of any financial relationship or conflict of interest with any financial/material support. All financial contributions and sponsorships for the study and all financial relationships and conflict of interest areas should be specified. The authors are responsible for reporting all personal and financial relationships related to the study.

Declaration of conflict of interest should be given at presentation information to the editor. If there is no conflict of interest, this section must include a "The authors declare no conflict of interest" statement.

References

When citing the references, the most recent and current publications should be referred to. References should be numbered consecutively in the order in which they are first mentioned in the text, they should be identified with numerals at the end of the sentence, in brackets before the full stop. When there are six or fewer authors, all author names should be listed. If there are 7 or more authors, the expression "ve ark." should be added to Turkish articles and the expression 'et al.' should be added to English articles after the first 3 authors' names. The number of references should be a maximum of 30 in original articles and review articles, a maximum of 10 in case reports. Names of journals should be abbreviated following the style of Index Medicus. The reference list should be written at the end of the manuscript on a separate page. The authors are responsible for the accuracy of the references.

The reference styles for different types of publications are presented in the following examples.

Journal Article: Author(s)' surname and initial(s) of the first name. Title of the article. Name of the journal abbreviated according to Index Medicus. Year; Volume (Suppl. Supplement number): First and last page number.

Example: Schiroli C, Carugati M, Zanini F et al. Exogenous reinfection of tuberculosis in a low-burden area. *Infection* 2015; 43:647–653.

Book: Author (s)' surname and initial(s) of the first name. Title of the book. Edition number. City of publication; Publisher, Year of Publication.

Example:

Kleinman CS, Seri I. Hemodynamics and Cardiology. *Neonatology Questions and Controversies*. 2 nd ED. Philadelphia; PA Elsevier, 2008.

Book Section:

Surname and initial(s) of the first name of the author(s) of the chapter. Title of the chapter. In: Surname and initial(s) of the first name(s) of the editor(s) (ed) or (eds). Title of the book. Edition number. City of publication: Publisher; Year of publication: First and last page numbers of the chapter.

Hamvas A. Pathophysiology and management of respiratory distress syndrome. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC,

eds. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine Diseases of the Fetus and Infant. 9th ed. St. Louis: Elsevier; 2011.p.1106-16.

Thesis:

Author's surname and initials of the first name. Title of the thesis (thesis). City; Name of the university (if it is a university), Year.

Koç F. Amyotrofik lateral sklerozda klinik bulguların dağılımı (Uzmanlık tezi). Adana; Çukurova Üniversitesi, 1999.

Website:

Name of the web site. Access date. Available from: address of the web site.

Cancer-pain.org New York. Association of Cancer Online Resources. Access date: 16 May 2002. Available from:www.cancer-pain.org

Further detail information on writing other types of references is available on the website International Committee of Medical Journal Editors' (www.icmje.org).

Figures, Tables, Photographs, and Graphics:

All figures, tables, photographs, and graphics should be numbered consecutively in the order they are referred to within the main text, which should be stated at the end of the sentence. A descriptive title must be placed above the tables and abbreviations used in the tables should be defined below the tables by footnotes.

Figures and photographs (saved as either TIFF or JPEG format) should be submitted as a separate file. Images must have a resolution of at least 300 dpi.