



ZKTB Zeynep Kamil Tıp Bülteni

Medical Bulletin of Zeynep Kamil



Obstetrik ve Jinekoloji, Pediatri, Pediatrik Cerrahi Klinikleri
Clinics of Obstetrics and Gynecology, Pediatrics, Pediatric Surgery

Editör

Mustafa EROĞLU

Editör Yardımcıları

Enis ÖZKAYA

Evrım Bostancı ERGEN

DergiPark
AKADEMİK



TÜBİTAK



TÜRKİYE ATIF DİZİNİ

Tübitak Türk Tıp Dizini'ne dahildir.
Türkiye Atıf Dizini'ne dahildir.
Türk Medline'a dahildir.



T.C.

Sağlık Bakanlığı

**Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk
Hastalıkları Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Yayın Organıdır.**



Obstetrik ve Jinekoloji, Pediatri, Pediatrik Cerrahi Klinikleri
Clinics of Obstetrics and Gynecology, Pediatrics, Pediatric Surgery

Editör

Editor

Mustafa EROĞLU**Editör Yardımcıları**

Co-Editors

Enis ÖZKAYA, Evrim Bostancı ERGEN**Bölüm Editörleri ve Danışma Kurulu**

Section Editors and Advisory Board

Semra Kayataş ESER**Mustafa EROĞLU****Murat APİ****Baha ORAL****Selçuk ÖZDEN****Fuat DEMİRCİ****Cem FIÇICIOĞLU****Enis ÖZKAYA****Selçuk AYAS****Oya DEMİRCİ****Gökhan YILDIRIM****Yeliz Doğan MERİH****Abdülkadir BOZAYKUT****Güner KARATEKİN****Derya BÜYÜKAYHAN****Rabia Gönül SEZER****Yasemen USER****Erdal SARI****Ayşenur Cerrah CELAYİR****Serdar MORALIOĞLU****Oktav BOSNALI****Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yayın Organıdır.**

Her yıl 3 ayda bir olmak üzere (Ocak, Nisan, Temmuz, Ekim) 4 sayı olarak yayınlanır.

Sahibi ve Yazı İşleri Müdürü: Mustafa EROĞLU**Adres:** Zeynep Kamil Hastanesi, Üsküdar, İstanbul, **Tel:** +90 216 391 06 80, **Faks:** +90 216 343 92 51

ZKTB'de yayınlanan yazı, şekil, resim ve tablolar Yazı İşleri Müdürlüğünden izin alınmadan kısmen bir vasıta ile basılamaz, çoğaltılamaz, ancak bilimsel amaçlarla kaynak gösterilerek alıntı yapılabilir. Yayınlanan yazı şekil ve resimlerden yazarlar, ilan ve reklamlardan firmalar sorumludur.

ISSN:1300-7971 e-ISSN 2148-4864**TÜBİTAK**TÜBİTAK TÜRK TIP DİZİNİ, TÜRK MEDLINE
ve TÜRKİYE ATIF DİZİNİ'ne Dahildir.

İçindekiler

Contents

Cilt: 49 Yıl: 2018 Sayı: 1-Ek Sayı

Volume: 49 Year: 2018 Number: 1-Appendix

KLİNİK ARAŞTIRMA (Clinical Research)

Apendektomi Yapılan Gebe Olgularda Anestezi Yönetimi 130-132

Anesthetic Management of Pregnant Patients Undergoing Appendectomy

Gözen ÖKSÜZ, Gökçe GİŞİ, Aykut URFALIOĞLU, Mahmut ARSLAN, Şeyma TEKŞEN, Ömer Faruk BORAN, Hafize ÖKSÜZ

Dondurulmuş - Çözülmüş Embriyo Sikluslarında Anne Yaşına Göre Optimum Transfer Gününün Belirlenmesi 133-135

Determination of Optimum Transfer Day According to Mother's Age in Frozen-Thawed Embryo Cycles

Seda KARABULUT, Oya KORKMAZ, Nuri DELİKARA, İlknur KESKİN

Assessment of Serum and Follicular Fluid Total Oxidant and Total Antioxidant Levels in In Vitro Fertilization (IVF) Cases 136-139

In-Vitro Fertilizasyon Olgularında Serum ve Folliküler Sıvı Total Oksidan ve Antioksidan Seviyelerinin İncelenmesi

Emel OZTURK, Tufan OGE, Yunus AYDIN, Ozben ISIKLAR, Hikmet HASSA

Açıklanamayan İnfertilitesi olan Kadınlarda Ofis Histereskopi: En Sık Saptanan Anormal Histeroskopik Bulgular 140-143

Office Hysteroscopy In Unexplained Infertile Women: The Most Common Abnormal Hysteroscopic Findings

Sibel SAK, Emin TAŞDÜZEN, Güler ÇAKMAK, Nurullah PEKER, Talip KARAÇOR, Muhammet Erdal SAK

Fluvastatinin Tavşan Karotid Arteri Yaka Modelinde İntimal Kalınlaşma Üzerine Etkileri 144-147

Effects of Fluvastatin On Intimal Thickening In Rabbit Carotid Artery Collar Model

Mehmet Zuhuri ARUN, Gülnur SEVİN, Şule AYLAL, Gülperi ÖKTEM, Günay Yetik ANACAK, Levent ÜSTÜNES

Tersiyer Bir Merkezde Term Vajinal Makat Doğumların Retrospektif Analizi 148-150

Retrospective Analysis of Term Breech Delivery In A Tertiary Center

Ahmet ESER, Betül ALBAYRAK, Ahter T. TAYYAR, Çetin KILIÇCI, Resul KARAKUŞ, Çiğdem Y. ABİDE, Gülhan SAĞIROĞLU, Mustafa EROĞLU

Erken Erişkinlik Döneminde Serum Ferritin ve C-Reaktif Protein Düzeylerinin Polikistik Over Sendromu Etiyopatogenezin ve İlişkili Klinik Durumlara Etkisi 151-156

Serum Ferritin And C-Reactive Protein Levels In The Etiopathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome And Its' Related Conditions Among Early Adulthood Females

Esra Nur TOLA, Hilmi Baha ORAL

Gebeliğin İlk Üç Ayında Rubella Ve Toxoplasma Enfeksiyonlarının Taranması 157-161

Screening Rubella And Toxoplasma Infections In First Trimester of Pregnancy

Akın USTA M.D., Meryem HOCAOĞLU M.D., Abdulkadir TURGUT M.D., Osman KILINÇ M.D., Ceyda S. USTA M.D., Eylem Ş. DALKIRAN M.D.

Amniosentez Öncesi Anksiyete Ve Depresyon Risk Düzeyi 162-165

Risk Level of Anxiety and Depression Before Amniocentesis

Seda Kırcı ERCAN, Fedi ERCAN, İbrahim EREN, Hüseyin GÖRKEMLİ, Ali ACAR

OLGU SUNUMU (Case Report)

Heterotropik Gebelik: 7 Haftalık Kornual Rüptüre Ektopik Gebelik ve 38. Gebelik Haftasına Ulaşan İntrauterin Gebelik: Olgu Sunumu 166-168

Heterotopic Pregnancy: 7th Week Cornual Ruptured Ectopic Pregnancy and Intrauterine Pregnancy Reaching 38th Gestational Week

Ünal TÜRKAY, Fulya DEMET, Ayfer Özer CORA, Hasan TERZİ, Yasemin ÇOBANYILDIZI

DERLEME (Review)

Yenidoğan ve Süt Çocuklarında Girişimsel Ağrı ve Non-Ffarmakolojik Yönetimi 169-178

Interventional Pain and Non-Pharmacologic Management Among Neonates and Infants

Derya Emre YAVUZ, Şule Ecevit ALPAR

Apendektomi Yapılan Gebe Olgularda Anestezi Yönetimi

Anesthetic Management of Pregnant Patients Undergoing Appendectomy

Gözen ÖKSÜZ¹, Gökçe GİŞİ¹, Aykut URFALIOĞLU¹, Mahmut ARSLAN¹
Şeyma TEKŞEN², Ömer Faruk BORAN¹, Hafize ÖKSÜZ³

1. Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD. Kahramanmaraş, Türkiye, Yard. Doç. Dr.
2. Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD. Kahramanmaraş, Türkiye, Arş. Görevlisi
3. Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD. Kahramanmaraş, Türkiye, Prof. Dr.

ÖZET

Amaç: Her yıl gebe kadınların %1-2'si gebelik dışı nedenlerle operasyon geçirir. Gebelik esnasında en sık gebelik dışı cerrahi müdahaleye gerek duyulan hastalık apandisitir. Gebede gelişen fizyolojik değişiklikler nedeniyle cerrahi ve anestezi prosedürlerine cevap anne ve fetüs açısından riskler içerir. Biz bu çalışmada gebelik sırasında obstetrik dışı cerrahi müdahale için en uygun anestezi yönetimini ve komplikasyonlar açısından dikkat edilmesi gerekenler etkenleri incelemeyi hedefledik.

Materyal ve Metod: Ocak 2012- Eylül 2015 yılları arasında hastanemize başvuran gebe olup apandisit teşhisi konulan hastalar retrospektif olarak incelendi. Hastaların anestezi yöntemleri, anestezi yönetimi, fetal ve maternal komplikasyonlar kaydedildi.

Bulgular: Kayıtlar incelendiğinde 2012 ocak ve 2015 eylül tarihleri arasında gebe olup karın ağrısı ile hastaneye başvuran ve apandisit teşhisi alan 19 hasta olduğu gözlemlendi. 19 hastanın 17 tanesine apendektomi operasyonu yapılmış olduğu görüldü. Apendektomi yapılan olguların 4 tanesine spinal anestezi yapıldığı, 13 hastanın ise genel anestezi aldığı gözlemlendi. 17 hastanın 16 sında anne ve bebek açısından sorun çıkmazken 31 haftalık gebeliği olan bir olgunun 4 gün sonra preterm eylem nedeniyle sezaryana alındığı ve sağlıklı bir bebek dünyaya getirdiği kayıtlardan anlaşıldı. 17 hastanın bir tanesinin 37 hafta gebelik sırasında apandisit tanısıyla genel anestezi altında sezaryana alındığı ve sezaryan sonrasında apendektomi operasyonunun yapılmış olduğu görüldü.

Sonuç: Gebe hastalarımızda gebelik dışı cerrahi gerektiğinde anne ve fetüs açısından komplikasyonları önlemek için hazırlıkların ve değerlendirmenin çok iyi yapılması anne ve bebeğin perioperatif ve postoperatif çok iyi takip edilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: gebe, anestezi, apendektomi

ABSTRACT

Objective: Every year, 1-2% of pregnant women undergo non-obstetric surgery. Appendicitis is the most frequent non-obstetric disease requiring surgery during pregnancy. Because of the physiological changes of pregnancy, response to surgical and anesthetic procedures carry risks for mother and fetus. In this study, we aimed to investigate the most appropriate anesthetic technique for management of non-obstetric surgery and the factors that should be considered in terms of complications.

Material and Method: Pregnant patients diagnosed with appendicitis between January 2012 and September 2015 were retrospectively investigated. Anesthetic techniques, anesthetic management, fetal and maternal complications were recorded.

Results: In hospital records between January 2012 and September 2015, 19 patients were diagnosed with appendicitis among pregnant patients who referred to the hospital with abdominal pain. 17 patients had appendectomy. Four of the appendectomy cases were operated under spinal anesthesia and 13 patients were operated under general anesthesia. In 16 patients, no maternal or fetal complication was observed. One patient who had appendectomy under general anesthesia at 31 weeks of gestation underwent caesarean section 4 days after surgery because of preterm labor and a healthy baby was born. One out of 17 cases with appendectomy was at 37 weeks of gestation and she has appendectomy after caesarean delivery.

Conclusion: When non-obstetric surgery is needed in pregnant patients, to prevent maternal and fetal complications preoperative preparation and evaluation should be done properly and mother and fetus should be observed closely in the perioperative and postoperative period.

Keywords: pregnant, anesthesia, appendectomy

"Apendektomi Yapılan Gebe Hastalarda Anestezi Yönetimi" isimli yazımız 2016 TARK Antalya ulusal kongresinde poster olarak sunulmuştur.

GİRİŞ

Her yıl gebe kadınların %1-2'si gebelik dışı nedenlerle operasyon geçirir. Apendektomiler bu operasyonların yaklaşık %25'i oluşturur. Gebelik esnasında en sık gebelik dışı cerrahi müdahaleye gerek duyulan hastalık apandisitir. Gebeliğin semptomlarından bulantı, karın ağrısı, kabızlık gibi benzer şikayetler nedeniyle apandisit tanısı gecikebilir (1). Gebede gelişen fizyolojik değişiklikler nedeniyle cerrahi ve anestezi prosedürlerine cevap anne ve fetüs açısından riskler içerir. Gebelikte ilk trimester teratojenite açısından, üçüncü trimester preterm eylem açısından riskli görülürken en güvenli trimester 2. trimesterdir (2).

Apendektomi cerrahi olarak laparoskopik ve açık cerrahi şeklinde, anestezi yöntemi olarak genel ve spinal anestezi altında yapılır (3). Biz bu çalışmada gebelik sırasında obstetrik dışı cerrahi müdahale için en uygun anestezi yönetimini ve komplikasyonlar açısından dikkat edilmesi gerekenler etkenleri incelemeyi hedefledik.

İletişim Bilgileri

Sorumlu Yazar: Gözen ÖKSÜZ, Yard. Doç. Dr.

Yazışma Adresi: Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, SAU Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD. Avşar Kampüsü, Onikişubat, Kahramanmaraş, TÜRKİYE
E-posta: gozencoskun@gmail.com

Tel: +90 (344) 380 32 57 **Mobil:** +90 (505) 603 29 53

Makale Geliş Tarihi: 21.08.2017

Makale Kabul Tarihi: 17.09.2017

DOI: http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.335546

MATERYAL ve METOD

Bu çalışmada üniversite etik kurulundan onay (2016/07-02) alındıktan sonra Ocak 2012-Eylül 2015 yılları arasında hastanemize başvuran gebe olup apandisit teşhisi konulan hastalar retrospektif olarak incelendi. Hastaların anestezi yöntemleri, anestezi yönetimi, fetal ve maternal komplikasyonlar kaydedildi.

BULGULAR

Kayıtlar incelendiğinde 2012 ocak ve 2015 eylül tarihleri arasında gebe olup karın ağrısı ile hastaneye başvuran ve apandisit teşhisi alan 19 hasta olduğu gözlemlendi. 19 hastanın dördünün 3. trimester, sekizinin 2. trimester ve yedi hastanın 1. trimesterde apandisit teşhisi aldığı tespit edildi. 19 hastanın 17 tanesine apendektomi operasyonu yapılmış olduğu kayıtlardan görüldü. Onaltı hastaya açık apendektomi operasyonunun yapıldığı, bir hastanın laparoskopik cerrahi ile ameliyat edildiği anlaşıldı. Apendektomi yapılan olguların 4 tanesine oturur pozisyonda 27 gauge spinal iğne ile 10-12 mg heavy marcain verilerek spinal anestezi yapıldığı, 4 olgunun hiçbirinde tansiyon ve hemodinamik bulgular da önemli bir değişiklik görülmediği kayıtlardan görüldü. 13 hastanın ise 2-3 mg/kg propofol, 0.6 mg/kg rokuronyum verilerek entübe edildiği ve genel anestezi alan hastaların sorunsuz ekstübe edilmiş olduğu gözlemlendi.

Bütün gebelerin, operasyon sırasında EKG, spO₂, NIBP, nabız monitorizasyonu ile takip edildiği preoperatif ve postoperatif fetal kalp atımlarının kontrol edildiği görüldü. 16 olguda operasyon sonrasında anne ve fetus açısından sorun olmadığı ve apendektomi yapılan 31 haftalık gebeliği olan bir olgunun 4 gün sonra preterm eylem nedeniyle sezaryana alınarak sağlıklı bir bebek dünyaya getirdiği kayıtlardan anlaşıldı. 17 olgudan bir tanesinin 37 hafta gebelik sırasında apandisit tanısıyla genel anestezi altında sezaryana alındığı sezaryan sonrasında apendektomi operasyonunun yapıldığı anlaşıldı.

TARTIŞMA

Hastanemize başvuran ve apandisit teşhisi alan gebeler incelendiğinde gebelerin en sık ikinci trimesterde olduğu gözlemlendi. Literatürü incelediğimizde gebelik sırasında gebelik dışı operasyonların en sık üçüncü trimesterde olduğunu bildiren çalışmalar olduğu görülmüştür (4, 5). Çok sayıda çalışma olmaması ve bizim çalışmamızda hasta profili olarak sadece apandisit tanısı alan hastaların incelenmesi ve hasta sayısının az olması nedeniyle bu farklılığın

görülebileceğini düşündük. Gebelik sırasında obstetrik dışında nedenlerle operasyon gerekli görüldüğünde anestezi ve cerrahi açıdan en güvenli period 2. trimester olduğu belirtilmiştir.

İlk trimesterde anestezinin teratojen etkileri bizim için ön planda olduğu görülürken üçüncü trimesterde anestezinin veya cerrahinin erken doğum eylemini tetikleyebileceği düşünülür (6). Hastanemizde apendektomi yapılan gebe hastalar kayıtlardan incelendiğinde 31 haftalık olan 3. trimesterde bulunan 1 gebede erken doğum eylemi gerçekleşmiştir.

Kayıtlardan hastanemize apandisit nedeniyle başvuran ve apendektomi geçiren gebelerin 13 tanesine genel anestezi yapılmış olduğunu gördük. Hastaların 4 tanesine spinal anestezi yapılmıştı. Anestezi yöntemi olarak genellikle rejyonel anestezi önerilmekle beraber bizim çalışmamızda genel anestezinin daha sık uygulandığı kayıtlardan anlaşılmıştır.

Gebelik sırasında apandisit teşhisi gecikebilmekte veya gebelikte ilgili semptomlar nedeniyle atlanabilmekte bu durum apandisit teşhisi konulduğunda perfore olmuş olma ihtimalini artırmaktadır (7). Perforasyon beklenmesi veya tanıdan emin olunmaması anestezi yönetimi açısından hastanemizde opere olan gebe apendektomilerin sayı olarak çoğunun genel anestezi altında opere olmasını açıklamaktadır.

Kayıtlar incelendiğinde opere olan 17 gebenin bir tanesinde preterm eylem gerçekleşerek 4 gün sonra 31 haftalıkken sezaryene alındığı ve sağlıklı bir bebek dünyaya getirdiği görüldü. Hastanın genel anestezi altında açık cerrahi ile apendektomi olduğu kayıtlardan anlaşıldı. Spinal anestezi olan gebelerde herhangi bir komplikasyon gelişmediği ve 4 bebeğin de miadında dünyaya geldiği kayıtlardan tespit edildi.

Gebelik sırasında yapılan cerrahi tipi ve uygulanan anestezi yönetimi şüphesiz anne ve bebek için önem arz etmektedir. Gebelikte mukozal ödemin artması, kilo artışı ve ödem nedeniyle zor entübasyon riskini ve girişimler sırasında kanama ihtimalini artırır. Artmış aspirasyon riski ve uzamış boşaltım zamanı nedeniyle açıklık süresi anestezi yöntemi açısından değerlendirilmelidir. Annede gelişebilecek hipoksi uterus vazokonstrüksiyona neden olarak fetus de hipoksemi ve asidozis görülmesi fetüsün ölümüne yol açar (8).

Özellikle 1. trimesterde genel anestezi uygulanacaksa anestezik ilaçların teratojenik etkilerinden korunmak gerekir. İlaçların plasentadan geçişi fetal asfiksiye ve preterm eyleme neden

olabilir. Azot protoksit dışındaki genel anestezi ilaçlarının teratojen etkileri gösterilmemiştir. Azot protoksitin megaloblastik anemi yaptığı hayvan deneylerinde belirtilmiştir (7).

Rejyonel anestezi açısından gebeliğe bağlı zorluklar vardır. Rejyonel anestezi yaparken epidural alanın kanlanması arttığı ve DVT profilaksisi yapılmış olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca epidural boşluğun azaldığı düşünülüp kullanılacak lokal anesteziğin dozu ayarlanmalıdır. Anestezistler anne ve fetus için en güvenli yöntemi uygulamalıdır (8). Hastanemize gelen apendektomi yapılan gebelerde anestezi yöntemini seçerken gebelerin ve 1. Derece yakınlarının onamlarının aldığı görüldü. Anestezi yöntemi seçimi yapılacağına anneye genel ve rejyonel anestezinin tüm riskleri ve avantajları anlatılmalı ayrıca teratojenite ihtimalinden bahsetmek gerekmektedir.

Cerrahi girişim ve anestezi nedeniyle annede gelişebilecek hipoksi, hipovolemi, hipotansiyon, asidoz ve fizyolojik değişiklikler düşüğe, erken doğuma, düşük ağırlıklı doğuma yol açabilir (8).

Kliniğimizde yapılan gebe apendektomi hastalarının kayıtlarından preoperatif ve postoperatif fetal kalp hızının monitorize edildiği, fetüsün sağlıklı olduğunun değerlendirilip not edildiği kayıtlardan anlaşıldı. Gerek genel gerek spinal anestezide fetüsün sağlığını değerlendirmek için preoperatif mümkünse operasyon boyunca ve mutlaka operasyon sonunda fetal kalp atımı monitorize edilmelidir. Transabdominal Doppler aracılığıyla sürekli fetal kalp hızı (FKH) monitörizasyonu gebeliğin 18. haftasından sonra uygulanabilir. FKH değişiklikleri görüldüğünde annenin oksijenasyonu düzeltilmeli, kan basıncı düşüklüğü mevcutsa yükseltilmeli, uterusun sola deviasyonu sağlanmalıdır. Rejyonel anestezi en az FKH değişikliği sağlamaktadır (9, 10).

Anestezi yönetimini sırasında gebelikte görülen fizyolojik değişiklikleri göz önüne alarak riskleri artırmayacak şekilde önlemler alınmalıdır. Gebenin solunum sisteminde dakika ventilasyon volümü ve oksijen tüketimi, supin ve trendelenburg pozisyonunda hipoksemi riski artar. Gebelikte kardiovasküler sistemde de kardiak output %50 den fazla artarken uterus perfüzyonu da artar ve bu nedenle rejyonel ve genel anestezi altında hipotansiyon riski artar. 13 haftadan sonra aortakaval kompresyon gelişebileceğinden supin hipotansif sendromdan korunmak için hastaya sol lateral eğim pozisyonu vermek gerekir. Gebede dilüsyonel anemi gelişir ve tromboembolik olaylarda artma

meydana gelir. Bu nedenle operasyon geçiren gebelere DVT profilaksisi gerekir. Glukozüri ve proteinüri varlığı bilinmeli ve renal fonksiyonlar değerlendirilmelidir (11, 12).

Gebelik esnasında gebelik dışı nedenlerle operasyonlar sıklıkla karşılaşılabileceğimiz durumlardır. Biz hastanemiz kayıtlarından geriye dönük olarak apendektomi geçiren hastaları inceledik. Gebelerin apendektomi dışında kollektomi, over torsiyonu ve inkarsere fitik gibi acil operasyonlar nedeniyle anestezi almaları gerekebilmektedir. Anestezi seçiminde ve yönetiminde aynı hazırlıkların ve değerlendirilmenin yapılması gerekmektedir (13).

SONUÇ

Gebelik sırasında gebelik ile ilişkili olmayan nedenlerle yapılan ameliyatlara için anestezi vermemiz gerektiğinde rejyonel ve genel anestezi ilaçları güvenle kullanabilmemize rağmen bütün riskleri bertaraf etmemiz mümkün gözükmemektedir. Bu nedenle gebe hastalarımızda gebelik dışı cerrahi gerektiğinde hazırlıkların ve değerlendirmenin çok iyi yapılması anne ve bebeğin perioperatif ve postoperatif çok iyi takip edilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Naughton NN, Cohen SE. Nonobstetric surgery during pregnancy. En: Chestnut DH, editor: *Obstetric anesthesia: Principles and practice*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2004: 255-72.
2. Hegewald MJ, Crapo RO. Respiratory physiology in pregnancy. *Clin Chest Med* 2011; 32: 1-13.
3. Van De, Velde M, De Buck F. Anesthesia for non-obstetric surgery in the pregnant patient. *Minerva Anesthesiol* 2007; 73: 235-40.
4. Visser BC, Glasgow RE, Mulvihill KK, Mulvihill SJ. Safety and timing of nonobstetric abdominal surgery in pregnancy. *Dig Surg*. 2001; 18: 409-17.
5. Gilo NB, Amini D, Landy HJ. Appendicitis and cholecystitis in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2009; 52: 586-96.
6. Cheek TG, Baird E. Anesthesia for nonobstetric surgery: maternal and fetal considerations. *Clin Obstet Gynecol* 2009; 52: 535-45.
7. Al-Qudah MS, Amr M, Sroujeh A, Issa A. Appendectomy in pregnancy: the experience of a university hospital. *J Obstet Gynaecol* 1999; 19: 362-4.
8. Kuczkowki KM. Nonobstetric surgery in the parturient anesthetic consideration. *J Clin Anesth* 2006; 18: 5-7.
9. Fanzago E. Anesthesia for nonobstetric surgery in pregnant patients. *Minerva Anesthesiol* 2003; 69: 416-27.
10. ACOG Committee on obstetric practice. Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 647-51.
11. Barron WM. Medical evaluation of the pregnant patient requiring non-obstetric surgery. *Clin Perinatol* 1985; 12: 481-96.
12. Bajwa SJ, Bajwa SK. Anaesthetic challenges and management during pregnancy: Strategies revisited *Anesth Essays Res* 2013; 7: 160-7.
13. Goodman S. Anaesthesia for nonobstetric surgery in the pregnant patient. *Semin Perinatol*. 2002; 26: 136-45.

Dondurulmuş - Çözölmüş Embriyo Sikluslarında Anne Yaşına Göre Optimum Transfer Gününün Belirlenmesi

Determination of Optimum Transfer Day According to Mother's Age in Frozen-Thawed Embryo Cycles

Seda KARABULUT ^{1,2}, Oya KORKMAZ ^{1,2}, Nuri DELİKARA ³, İlknur KESKİN ^{1,2}

1. İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Histoloji ve Embriyoloji ABD, İstanbul, Türkiye
2. İstanbul Medipol Üniversitesi, Rejeneratif ve Restoratif Tıp Araştırmaları Merkezi, REMER, İstanbul, Türkiye
3. Florence Nightingale Hastanesi, Tüp Bebek Merkezi, Kadıköy, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu çalışmamızda, dondurma çözme sikluslarında anne yaşına göre transfer gününün etkisini inceleyerek hangi yaş grubunda hangi embriyo transfer gününün daha etkili olduğunun araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: 205 çift retrospektif olarak incelenerek çalışmaya alınmıştır. Hastalar anne yaşına göre 3 gruba bölünmüştür: Birinci grup 30 yaş altı 63 hastadan, 2. grup 30-37 yaşa arası 109 hastadan ve 3. grup 37 yaşından büyük 33 hastadan oluşmuştur. Her bir gruptaki hastalar embriyo transferlerinin 3. ya da 5. günde yapılmış olmasına bağlı olarak ayrılmış ve gebelik oranları belirlenmiştir.

Bulgular: 1. ve 2. gruplarda gebelik oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmemesine karşılık (%38.7, %31.2 ve %31.6, %30.6 sırasıyla) 3. grupta 3. gün transferindeki başarı oranının 5. güne göre yaklaşık 2.5 kat daha fazla olduğu (%28 - %12.5 sırasıyla) belirlenmiştir.

Sonuç: 30 yaş altı ve 30-37 yaş arası hastalarda transfer gününün sonuçları etkilemediği ancak 37 yaşından büyük ileri yaş grubunda 3. gün embriyo transferlerinin daha iyi gebelik sonucu verdiği gözlemlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: embriyo transfer günü, embriyo gelişimi, ICSI, maternal yaş

ABSTRACT

Objective: In this study, it was aimed to investigate the effect of transfer day according to the maternal age in freeze-thaw cycles to determine which embryo transfer day is more effective in different age groups.

Material and Methods: Twenty-five pairs were retrospectively examined. Patients were divided into 3 groups according to maternal age. The first group consisted of 63 patients under 30 years old, the second group was 109 patients between 30-37 years, and the third group consisted of 33 patients aged 37 years and over. Patients in each group were separated according to the embryo transfer (3rd or 5th) day and pregnancy rates were determined.

Results: Although there were no statistically significant difference between the pregnancy rates in the first and second groups (38.7%, 31.2% and 31.6%, respectively, 30.6%), the success rate in the third group was about 2.5 times higher in the 3rd day ET than in the fifth day (28% - 12.5% respectively).

Conclusion: It was observed that maternal age of ≥ 30 and 30 -37 years, transfer day did not affect the pregnancy results, however, 3rd day ET gave better pregnancy outcome in the patients aged 37 years and over.

Keywords: embryo transfer day, embryo development, ICSI, maternal age

İletişim Bilgileri

Sorumlu Yazar: Oya KORKMAZ, Arş. Gör.

Yazışma Adresi: İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Böl, Histoloji ve Embriyoloji ABD, Kavacık Mh. Ekinçiler Cad. No:19 34810 Beykoz, İSTANBUL, Türkiye

E-posta: oyakorkmaz@medipol.edu.tr

Tel: +90 (506) 147 48 11

Makale Geliş Tarihi: 08.08.2017

Makale Kabul Tarihi: 08.09.2017

DOI: http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.332476

GİRİŞ

Yardımla üreme teknikleri grubuna giren intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) infertilite tedavisinde kullanılan yöntemlerden biridir. Yöntem, ovulasyon indüksiyonu ile stimüle edilen ovaryumlardan oosit toplama işlemiyle cerrahi olarak oosit elde edilmesi ve elde edilen oositlerin hazırlanan sperm hücreleriyle inverted mikroskop altında mekanik olarak birleştirilmesi esasına dayanır. Fertilize olan oositlerden elde edilen embriyoların bir kısmı transfer edilmekte, geriye kalan uygun kalitedeki embriyolar ise ÜYTE yönetmeliğine uygun olarak çiftin onayı alınarak dondurulabilmektedir. Dondurulan embriyolar 5 yıla kadar saklanabilmekte, bu süre içinde uygun koşullar sağlandığında çözülerek transfer edilebilmekte ve bu yolla gebelik elde edilebilmektedir (1).

Gebelik oluşmadığında hastaların uzun ve zor bir stimülasyon sürecini yaşamadan embriyolarını kullanabilmeleri, dondurulmuş embriyo transferi sürecinin çok daha kolay bir hazırlık döneminin olması, operasyon risklerini içermemesi, maliyetinin çok daha düşük olması ve artan embriyoların etik tartışmalara neden olabilecek imha işlemine maruz kalmaması yöntemin önemli avantajları olarak sıralanabilmektedir (1).

Dondurma çözme sonrası başarı oranları geçmiş yıllarda taze sikluslara göre biraz daha düşük bildirilmiş olmasına rağmen (2, 3, 4), dondurma yöntemleri ve medyumlardaki gelişmelere bağlı olarak son yıllarda hızla artmış hatta son çalışmalarda taze siklusa göre tüm embriyoların dondurularak daha sonra transfer edilerek daha başarılı sonuçlar alınabileceği iddia edilmiştir (5, 6, 7). Bu durum, taze siklus sırasında kullanılan hormon ilaçlarının ve foliküllerden salgılanan yüksek düzeyde östrojenin implantasyonu olumsuz etkilediği görüşü ile açıklanmaktadır.

Embriyo dondurma aynı zamanda fertilitenin korunması başlığı altında incelendiğinde önemi daha da artmaktadır. Kanser gibi fertilitiyi olumsuz yönde etkileyecek çeşitli hastalıklar, oosit rezervinin azalması ya da bitmesi, sperm sayısının çok az olması ya da testiküler sperm kullanımı nedeniyle tekrar sperm bulma ihtimali az olan vakalarda elde edilen embriyoların başarılı bir şekilde dondurulup çözülmesi ve transfer sonrası başarı oranlarının kabul edilebilir seviyelere çıkartılması fertilitenin uzun süreler korunabilmesi açısından çok büyük önem arz etmektedir.

Dondurma çözme sonrası başarı oranları, dondurulan embriyonun kalitesi, dondurma günü, kullanılan medyum, dondurma tekniği, çözme tekniği, çözme medyum, çözme günü, uygulayan kişi, transfer günü, stimülasyon protokolleri, genetik faktörler ve anne yaşı gibi birçok parametreden etkilenmektedir. Bir tüp bebek merkezinin başarılı bir dondurma-çözme politikası oluşturması için tüm bu süreçlerin optimize edilmesi ve en uygun yöntemin standardize edilmesi gerekmektedir.

Çalışmamızda, dondurma çözme sikluslarında anne yaşına göre transfer gününün etkisini inceleyerek hangi yaş grubunda hangi embriyo transfer gününün daha etkili olduğunun araştırılması hedeflenmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma Dizaynı

Merkezimizde farklı endikasyonlardan dolayı ICSI denemesi yapılan, kalan embriyoları dondurulan ve dondurulmuş embriyoları çözülerek transfer edilen 205 çift retrospektif olarak incelenerek çalışmaya alınmıştır. Hastalar anne yaşına göre 3 gruba bölünmüştür. Birinci grup 30 yaş altı 63 hastadan, 2. grup 30-37 yaşa arası 109 hastadan ve 3. grup 37 yaşından büyük 33 hastadan oluşmuştur. Her bir gruptaki hastalar embriyo transferlerinin 3. ya da 5. günde yapılmış olmasına bağlı olarak ayrılmış ve gebelik oranları belirlenmiştir. Her grup için gebelik oranları arasındaki olası farklar istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Ovülasyon indüksiyonu ve ICSI

Bütün hastalara, gonadotrophin-releasing hormon (GnRH) analoglarıyla kısa ya da uzun kontrollü ovaryan stimülasyon protokolü uygulandı. Foliküllerin gelişmesi için human menopozal gonadotropin (HMG) ya da rekombinant folikül stimülasyon hormonu (FSH) kullanıldı. Oositler 10000 IU hcG enjeksiyonundan 36 saat sonra tranvajinal yolla ultrasonografi eşliğinde toplandı. Sperm %90 ve %45'lik density gradient cvbn:çö (PureSperm, Nidacon, Sweden) yöntemiyle hazırlandı. Toplanan oositler enzimatik (Hyase 10X, Vitrolife, Kungsbacka, Sweden) yöntemle soyularak Narishige mikroenjeksiyon sistemi ataçmanlı ve Hoffman modülasyonlu inverted mikroskop (Olympus IX71, Japan) kullanılarak mikroenjekte edildi. Mikroenjeksiyon işlemi Van Steirteghem ve ark. tarafından belirtildiği şekilde uygulandı

(6). Enjekte edilen oositler sequential kültür medyumunda (Sage media, Origio) inkübe edildi. Embriyo transferleri gelişen embriyoların sayısı ve kalitesine göre 3. ya da 5. günde gerçekleştirildi. Embriyo transfer işleminden 12 gün sonra kandaki β -hCG seviyesi ölçülerek gebelik oluşup oluşmadığı belirlendi. 10 mIU/ ml β -hCG değeri pozitif gebelik olarak değerlendirildi. Veriler Windows 10.0 için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanılarak değerlendirildi. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Embriyo Dondurma ve Çözme

Embriyolar vitrifikasyon yöntemiyle aynı kişi tarafından dondurulmuş ve çözülmüştür. Embriyo vitrifikasyonu; Embriyoların dondurulması için işlemde önce petriye equilibration solüsyon (ES) 100 μ l ve vitrification solüsyon (VS) 200 μ l lik drop'lar yapılarak oda ısısında 10-20 dk bekletildi. Süre dolunca embriyolar mikro pipet yardımı ile ES ye aktarıldı ve ES de 10-14 dk (2. Gün, 3. Gün ve 4. Gün embriyolar 10-12 dk ve Blastosist embriyolar 12-14dk) bekletildi. Süre dolunca embriyolar VS ye aktarıldı, embriyolar VS içinde 3-5 defa yıkandı ve 1 dk içinde cryovial veya straw'a yüklendi. Bütün işlemler oda ısısında yapıldı. Cryovial'e yüklenen embriyolar sıvı azota (LN2) daldırıldı ve işlem sonrası embriyolar saklama tankına kaldırıldı.

Embriyo Thawing

Embriyoların çözdürülmesi için işlemde önce 1. petriye Thawing (TS) solüsyondan 0,5 ml'lik drop yapıldı ve 37 °C 'de etüvde 30 dk beklendi. 2. petriye diluent solüsyondan (DS) 200 μ l lik 1 drop ve washing solüsyondan (WS) 100 μ l lik 2 drop yapılarak oda ısısında beklendi. Süre dolunca sıvı azot içinden alındı ve sıra ile TS de 1 dk (işlem 37 °C 'de olacak), DS de 3 dk, WS1 de 3 dk ve WS2 de 3 dk bekletildi. Embriyolar WS2 den sonra kültür ortamına aktarılıp vitalite ve kaliteleri değerlendirildi.

BULGULAR

Her gruptaki hasta dağılımları ve gebelik sonuçları Tablo 1 de gösterilmiştir. 1. ve 2. grupta gebelik oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmemesine karşılık (%38.7, %31.2 ve %31.6, %30.6 sırasıyla) 3. grupta 3. gün transferindeki başarı oranının 5. güne göre yaklaşık 2.5 kat daha fazla olduğu (%28 - %12.5 sırasıyla) belirlenmiştir.

Tablo 1: 3 Hasta Grubunun Dağılımları ve Gebelik Sonuçları.

Hasta Grupları	1. Grup				2. Grup				3. Grup			
Yaş	<30				30-37				>37			
Toplam Hasta Sayısı	63				109				33			
Embriyo Transfer Günü	3. Gün		5. Gün		3. Gün		5. Gün		3. Gün		5. Gün	
Hasta Sayısı	31		32		60		49		25		8	
	Pr(+) 12	Pr(-) 19	Pr(+) 10	Pr(-) 22	Pr(+) 19	Pr(-) 41	Pr(+) 15	Pr(-) 34	Pr(+) 7	Pr(-) 18	Pr(+) 1	Pr(-) 7
Gebelik Oranı (%)	38.7		31.2		31.6		30.6		28		12.5	
p değeri	>0.05				>0.05				<0.05			

TARTIŞMA

ICSI sonrası embriyoların implantasyonunun maksimum olduğu transfer gününün belirlenmesi tartışma konusudur. Embriyo kültür sistemleri ve başarı oranlarının artmaya başlamasıyla birlikte embriyoların daha uzun süreli kültür edilmeleri olanaklı hale gelmiştir. Eskiden rutin olarak 2. ya da 3. günlerde yapılan embriyo transferleri, artık 5. ya da 6. günlerde blastosist aşamasında yapılabilmektedir. Embriyo genomunun 3. günde aktive olduğu ve blastosist aşamasına gelen embriyoların bu nedenle daha fazla implante olabilmeye ve daha iyi embriyonik gelişim gösterebilme potansiyeline sahip olduğu iddia edilmektedir. Bu nedenle blastosist aşamasına ulaşma oranları düşük olsa da embriyo transferlerinin bu günlerde yapılması tercih edilmiştir. Bu amaçla bazı gruplar seçilmiş hasta gruplarında (anne yaşı 35 yaşından küçük, oosit sayısı ve kalitesinin yüksek olduğu) blastosist aşamasında transferi tercih ederken bazı gruplar poor responder olarak adlandırılan hasta gruplarında dahil (ileri anne yaşı, az ve kalitesiz embriyoya sahip hastalar) blastosist transferini tercih etmektedirler (2, 3, 6). Benzer şekilde dondurulmuş embriyo transferlerinde de tartışma devam etmektedir (4, 5, 8). Taze embriyolara göre yaşama oranları daha düşük olan dondurulup-çözülmüş embriyoların 5. Gün transfer edilmesinin daha faydalı olabileceği ileri sürülmüştür.

Çalışmamızın bulguları doğrultusunda 30 yaş altı ve 30-37 yaş arası hastalarda transfer gününün sonuçları etkilemediği ancak 37 yaşından büyük ileri yaş grubunda 3. gün embriyo transferlerinin daha iyi gebelik sonucu verdiği gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar doğrultusunda ileri yaş grubunda embriyoların blastosist aşamasına kadar ulaşabilmelerine rağmen implantasyon potansiyellerinin az olduğunu söyleyebiliriz. Bunun nedeni olarak da rahim içi ortamın bizim taklit edemediğimizden çok daha optimum olmasından kaynaklanabileceğini iddia edebiliriz.

Sonuç olarak, 37 yaş üstü ileri anne yaşı grubunda embriyo transfer günü olarak 3. gün tercih edilmeli, blastosist aşamasına gidilebilmesine rağmen in vivo ortamın olumlu etkisi göz ardı edilmemelidir.

KAYNAKLAR

1. Van Steirteghem AC, Liu J, Joris H, Nagy Z, Janssenswilten C, Tournaye H, Derde MP, Van Assche E, Devroey P. Higher success rate by intracytoplasmic sperm injection than by subzonal insemination. Report of a second series of 300 consecutive treatment cycles. *Hum Reprod.* 1993 Jul;8(7):1055-60.
2. De Vos A, Van Landuyt L, Santos Ribeiro S, Camus M, Van de Velde H, Tournaye H, Verheyen G. Cumulative live birth rates after fresh and vitrified cleavage-stage versus blastocyst-stage embryo transfer in the first treatment cycle. *Hum Reprod.* 2016 Nov;31(11):2442-2449.
3. Veeck LL, Bodine R, Clarke RN, Berrios R, Libraro J, Mochini RM, Zaninovic N, Rosenwaks Z. High pregnancy rates can be achieved after freezing and thawing human blastocysts. *Fertil Steril.* 2004 Nov;82(5):1418-27.
4. El-Toukhy T, Kopeika JY, Beebejaun Y, El Tokhy O, Pundir J, Khalaf Y. Impact of the outcome of fresh blastocyst transfer on the subsequent frozen-thawed blastocyst transfer cycle. *Reprod Biomed Online.* 2017 Jul 13. pii: S1472-6483(17)30313-9.
5. Sun L, Chen ZH, Yin MN, Deng Y. [Pregnancy and obstetric outcomes of fresh embryo transfer versus frozen-thawed embryo transfer in women below 35 years of age]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2017 Jul 20;37(7):929-932.
6. Wang X, Du M, Guan Y, Wang B, Zhang J, Liu Z. Comparative neonatal outcomes in singleton births from blastocyst transfers or cleavage-stage embryo transfers: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2017 May 4;15(1):36.
7. Adeviye Erşahin A, Acet M(2), Erşahin SS, Dokuzeylül Güngör N. Frozen embryo transfer prevents the detrimental effect of high estrogen on endometrium receptivity. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2017 Mar 15;18(1):38-42.
8. Carvalho BR, Barbosa MW, Bonesi H, Gomes DB Sobrinho, Cabral ÍO, Barbosa AC, Silva AA, Iglesias JR, Nakagawa HM. Embryo stage of development is not decisive for reproductive outcomes in frozen-thawed embryo transfer cycles. *JBRA Assist Reprod.* 2017 Feb 1;21(1):23-26.

Assessment of Serum and Follicular Fluid Total Oxidant and Total Antioxidant Levels in In Vitro Fertilization (IVF) Cases

İn-Vitro Fertilizasyon Olgularında Serum ve Folliküler Sıvı Total Oksidan ve Antioksidan Seviyelerinin İncelenmesi

Emel OZTURK ¹, Tufan OGE ², Yunus AYDIN ³
Ozben ISIKLAR ⁴, Hikmet HASSA ⁵

1. Consultant Doctor of Gynecology and Obstetrics, Beyhekim Devlet Hastanesi, Konya, Türkiye
2. Associate Professor of Gynecology and Obstetrics, Osmangazi University School of Medicine, Eskisehir, Türkiye
3. Associate Professor of Gynecology and Obstetrics, Özel Sağlık Hospital, Denizli, Türkiye
4. Consultant Doctor of Biochemistry, Evliya Celebi Education and Training Hospital, Kutahya, Türkiye
5. Professor of Gynecology and Obstetrics, Eskisehir Acibadem Hospital, Eskisehir, Türkiye

ABSTRACT

Objective: To assess the effects of serum and follicular fluid total oxidant (TOC) levels, total antioxidant capacity (TAC), and oxidative stress index (OSI) on oocyte maturation, fertilization, embryogenesis, and clinical pregnancy outcomes in In Vitro Fertilization (IVF) cycles of infertile patients.

Material and Methods: One hundred patients having infertility and underwent ART enrolled the study group and blood samples were collected on gonadotropin starting, oocyte pick-up (OPU) and embryo transfer (ET) days. Additionally, follicular fluid specimen obtained during OPU was collected. TOC, TAC levels and OSI in serum samples and follicular fluid specimens between clinically pregnant and non-pregnant patients were compared.

Results: No significant difference was noted between clinically pregnant and nonpregnant patients in terms of the woman's age, duration of infertility, ovarian reserve or number of transferred embryos. There was also no significant difference in TAC, TOC and OSI levels in serum samples obtained during three phases of treatment cycle (basal gonadotropin starting day, OPU day and ET day) and in follicular fluid samples.

Conclusion: TAC, TOC and OSI seem to be ineffective to predict clinical pregnancy as an outcome in patients who underwent ART.

Keywords: infertility, total oxidant capacity, total antioxidant capacity, oxidative stress index

ÖZET

Amaç: İnfertilite teşhisi konmuş hastaların İn Vitro Fertilizasyon (IVF) uygulamalarında serum ve folliküler sıvılarında total oksidan kapasite (TOC), total antioksidan kapasite (TAC) ve oksidatif stres indeksi (OSI) değerlerinin oosit gelişimi, fertilizasyon, embriyogenezis ve klinik gebelik üzerine etkilerini değerlendirmek.

Gereç ve Yöntemler: Kliniğimizde IVF protokolüne alınan 100 hastanın çalışma grubunu oluşturdu ve gonadotropin başlandığı gün, embriyo transferi günü ve oosit toplandığı gün kan örnekleri alındı. İlave olarak oosit toplandığı sırada folliküler sıvı da toplandı. Serumda ve folliküler sıvıda TOC, TAC ve OSI değerleri klinik gebe olan ve olmayanlarda karşılaştırıldı.

Bulgular: Gebe olan ve olmayan hastaların yaş, infertilite süresi, ovarian rezerv ve transfer edilen embriyo sayıları arasında istatistiksel bir fark yok idi. Ayrıca serum TAC, TOC ve OSI değerleri arasında her üç fazda da (gonadotropin başlandığı gün, embriyo transferi günü ve oosit toplandığı gün) ve folliküler sıvıda anlamlı bir fark saptanmadı ($p < 0.05$).

Sonuç: Yardımcı üreme tekniklerine giden hastalarda TAC, TOC ve OSI değerleri klinik gebeliği öngörmeye etkisiz gözükmemektedir.

Anahtar Kelimeler: in vitro fertilizasyon, total oksidan kapasite, total antioksidan kapasite, oksidatif stres indeksi

Contact:

Corresponding Author: Tufan OGE, M.D.

Address: Osmangazi University School of Medicine, Dept. of Obstetrics and Gynecology, 26100. Eskisehir, Türkiye

Tel: +90 (506) 501 53 53 **Fax:** +90 (222) 239 84 12

e-Mail: tufanoge@yahoo.com

Submitted: 03.08.2016

Accepted: 06.09.2017

DOI: <http://dx.doi.org/10.16948/zktipb.332539>

INTRODUCTION

Oxidative stress (OS) is a complicated process, which was defined as an imbalance between pro-oxidants and antioxidants in favor of oxidants. Generation and production of free radicals and antioxidant systems work together for providing a balance to achieve normal homeostasis [1]. Free radicals are known to have important functions including redox signalling and antibacterial defense. In normal biologic conditions, when increase in reactive oxygen species (ROS) exceeds the capacity of the mechanisms required to detoxify them, the system shifts toward OS and there may be oxidation in macromolecules like DNA, proteins, and lipids resulting changes in DNA configuration and may cause permanent damage [2].

There is growing evidence on the effects of oxidative stress in the field of gynecology and obstetrics. Polycystic ovary syndrome, endometriosis, infertility and pregnancy complications such as preeclampsia, and recurrent miscarriage, may arise in response to OS [3, 4]. Reproduction system is another area where OS and ROS have an important contribution. The role of OS on male infertility has been extensively studied [5-7]. In female infertile patients, there is growing evidence on the effects of OS on the female infertility including embryo culture medium, the endometrial implantation phase, continuity of corpus luteum [3, 8]. To the best of our knowledge, OS on follicular fluid in In Vitro Fertilization (IVF) cycles were evaluated in limited number of studies and requires further examination with the evaluation of clinical pregnancy outcomes [8-11]. Therefore, aimed to assess the effects of serum and follicular fluid total oxidant (TOS) levels, total antioxidant capacity (TAC), and oxidative stress index (OSI) on oocyte maturation, fertilization, embryogenesis, and clinical pregnancy outcomes in In Vitro Fertilization (IVF) cycles of infertile patients.

MATERIAL AND METHOD

This prospective cohort study was carried out between January 2015 and July 2015 at Eskisehir Osmangazi University Department of Obstetrics and Gynecology. The study was approved by the Ethical Review Board of the hospital and informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

One hundred patients having infertility with unknown etiology and PCOS cases with male factor, tubal factor, advanced stage endometriosis, low ovarian reserve and 2 or 3 times being applied unsuccessful IUI attempts who applied to the hospital due to nonpregnancy even though they did not use any pregnancy prevention method and had regular sexual relationship were included in the study. The patients with over 5 millions of motile sperms, unilateral or bilateral tubal patent ones with infertility with unknown etiology, PCOS patients without any trial of IUI, early-stage endometriosis patients, and patients with sufficient ovarian reserve were excluded from the study.

Patients included in the study were applied antagonist protocol for ovulation induction, E2 antagonist protocol, the long Lucrin and hypogonadotropic hypogonadism protocols.

Venous blood samples were taken from the forearm at least after 8 hours of fasting. All venous blood samples were centrifuged at 3000 rpm for 10 min. Samples were stored at -80° C until analysis. Blood serum samples were analysed using 3-5 ml of the routine blood taken on the 3rd day of the follicular phase, oocyte retrieval and embryo transfer days. They were centrifuged for 10 minutes at 3000 rpm and the serum were stored at -80° C.

The fluid sample taken during oocyte retrieval was centrifuged for 5 minutes and 600xg to remove debris and granulosa cells. The supernatant was stored at -80 ° C until the day of analysis. Total Oxidant Capacity (TOC), total antioxidant capacity (TAC) and oxidative stress index (OSI) were studied on serum and follicular fluid.

Serum total oxidant status (TOS); (Rel Assay Diagnostics ®, Gaziantep, Turkey) was measured using a new automated colorimetric measurement method found by Erel. According to this method, oxidants present in the sample oxidize ferrous-o-dianisidine complex into the ferric ions [12]. The results are expressed in micromoles hydrogen peroxide equivalent per liter (H₂O₂eq micromol / L).

Serum total antioxidant status (TAS); (Rel Assay Diagnostics ®, Gaziantep, Turkey) was measured using a new automated colorimetric measurement method found by Erel. According to this method, the hydroxy radical as the product of Fenton reaction, reacts with colorless o-dianisidine to form a radical bright yellowish brown dianisyl substrate. The measurement results were expressed in Trolox equivalent of millimoles per liter (TroloxEq mmol/L) [13].

The samples were analysed in 680 Beckman Coulter (Beckman Coulter Inc. ®, CA, USA) device after reaching the room temperature. The intraassay %CV values for the TAS measurement were 4.12% for the 0.50 (0.35-0.65) mmol Trolox equiv / L and 1.53% for the 2.0 (1.7-2.3) mmol Trolox equiv / L. The intraassay CV% values for TOS measurements were 3.57% for 5.5 (3.0-8.0) µmol/L and 5.17% for 19.5 (16-23) µmol/L. Oxidative Stress Index (OSI) was calculated with the formula: Total Oxidant Status (TOS) / Total Antioxidant Level (TAS).

Serum hCG levels were measured in all patients on the 14th day following ET. Patients with >50 IU/L hCG level were evaluated as pregnancy positive. In patients with a positive initial hCG measurement, a twofold increase was evaluated after 48 h. Transvaginal ultrasonography was performed 3 weeks later in patients who showed an increase, and those with a fetal structure and fetal cardiac activity were considered as clinical pregnancy positive. Statistical analyses were performed using the program Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), v.11.5 for Windows.

For normally distributed variables, paired-sample t-tests and independent-sample t-tests were applied, and the mean \pm standard deviation values were presented. Wilcoxon's signed rank test and the Mann-Whitney U test were applied for non-normally distributed variables, and median (25 %-75 %) percentiles were presented. P-values < 0.05 were taken to indicate statistically significant differences between group mean values.

RESULTS

Among 100 patients mean age, BMI, and duration of infertility were 30.3 ± 0.50 , 24.93 ± 0.43 and 5.71 ± 0.40 respectively. When patients were divided into two study groups according to their clinical pregnancy achievement there was no significant difference in our study between clinical pregnancies (n=27) and nonpregnants (n=73) on the variables of age, BMI, duration of infertility, sperm volume, total forward progressive motile sperm count, basal FSH and AMH level, total gonadotropin dose, antral follicle count, number of retrieved oocyte, fertilization rate and number of transferred embryos ($p > 0.05$) (Table 1). There was no significant difference on the TAS, TOS and OSI values analysed in the serum sample obtained on the second day, obtained during OPU, analysed in the follicular fluid and during embryo transfer between those with and without clinical pregnancy (Table 2-5).

Table 1: Characteristics of the patients who achieved pregnancy compared to those who did not.

Mean \pm sd	Pregnant (n=27)	Non-pregnant (n=73)	P value	
	Mean \pm sd			
Age (Years)	30,07 \pm 0,54	30,30 \pm 0,48	0,726	
BMI (kg/m ²)	23,97 \pm 0,39	25,37 \pm 0,52	0,256	
Duration of infertility (years)	6,20 \pm 0,48	5,51 \pm 0,37	0,778	
Basal FSH	6,49 \pm 0,21	7,89 \pm 0,71	0,962	
AMH	2,76 \pm 0,19	2,75 \pm 0,25	0,627	
Total gonadotrophin dose	2014,35 \pm 0,85	2113,3 \pm 0,87	0,463	
Number of retrieved oocytes	12 \pm 1,8	9,7 \pm 0,6	0,183	
	Median(Q1-Q3)	Median(Q1-Q3)	P value	
Fertilization rate (%)	82(57-100)	83(61-100)	0,509	
Antral follicle count	n(%)	n(%)	P value	
	< 5	3 (11,1)		13(17,8)
	5-12	9 (33,3)		30(41,1)
	>12	15(55,6)		30(41,1)
Number of transferred embryos	1	18	54	0,587
	2	9	18	
	3	0	1	

Table 2: Day 2 levels of serum total oxidant (TOS), total antioxidant capacity (TAS), and oxidative stress index (OSI).

	Pregnant	Non-pregnant	P value
TAS	1,46 \pm 0,35	1,460 \pm 0,34	0,745
TOS	24,2 \pm 0,36	29,9 \pm 0,32	0,588
OSI	15,61 \pm 0,20	20,53 \pm 0,24	0,647

Serum total anti-oxidant (TAS) in mmol Trolox Eq/L unit and serum total oxidant (TOS) in μ mol H₂O₂ Eq/L unit. P-value < 0.05 was considered statistically significant.

Table 3: Serum levels of total oxidant (TOS), total antioxidant capacity (TAS), and oxidative stress index (OSI) on the day of oocyte pick-up.

	Pregnant	Non-pregnant	P value
TAS	1,51 \pm 0,53	1,26 \pm 0,25	0,762
TOS	36,5 \pm 0,46	24,9 \pm 0,30	0,720
OSI	23,1 \pm 0,28	18,3 \pm 0,24	0,723

Serum total anti-oxidant (TAS) in mmol Trolox Eq/L unit and serum total oxidant (TOS) in μ mol H₂O₂ Eq/L unit. P-value < 0.05 was considered statistically significant.

Table 4: Levels of total oxidant (TOS), total antioxidant capacity (TAS), and oxidative stress index (OSI) in follicles on the day of oocyte pick-up.

	Pregnant	Non-pregnant	P value
TAS	1,25 \pm 0,39	1,22 \pm 0,32	0,966
TOS	11,17 \pm 0,26	16,5 \pm 0,24	0,535
OSI	12,7 \pm 0,14	13,5 \pm 0,17	0,689

Serum total anti-oxidant (TAS) in mmol Trolox Eq/L unit and serum total oxidant (TOS) in μ mol H₂O₂ Eq/L unit. P-value < 0.05 was considered statistically significant.

Table 5: Serum levels of total oxidant (TOS), total antioxidant capacity (TAS), and oxidative stress index (OSI) on the day of embryo transfer.

	Pregnant	Non-pregnant	P value
TAS	1,41 \pm 0,38	1,34 \pm 0,30	0,839
TOS	20,55 \pm 0,30	29,11 \pm 0,30	0,580
OSI	13,8 \pm 0,17	22,08 \pm 0,25	0,666

Serum total anti-oxidant (TAS) in mmol Trolox Eq/L unit and serum total oxidant (TOS) in μ mol H₂O₂ Eq/L unit. P-value < 0.05 was considered statistically significant.

DISCUSSION

TAS, TOS and OSI values on cycles beginning, obtained during OPU and ET and in the follicular fluids obtained during OPU were found to be insignificant in terms of pregnancy prediction in patients undergoing ART treatment.

Although the negative effect of the oxidative stress starting from folliculogenesis and going on with embryo development and implantation steps are clear, the major portion of the work is in vitro or animal studies [4, 14]. In this sense, the studies on the oxidative stress effect in ART cycles will be quite guiding to us.

In a clinical study, Das et al., found that ROS levels in follicular fluid measured by the chemiluminescence method have an impact on the development and quality of embryos; additionally, the oocyte fertilization capacity diminished as ROS increased in the follicular fluid of 78 couples who were admitted to IVF treatment because of tubal infertility [9]. In another clinical study conducted by Oyawoye et al., it is demonstrated that the total antioxidant capacity is related proportionally to the oocytes fertilization and embryo viability [15]. The serum total antioxidant level during OPU and ET in the couples in which only the male factor infertility exists has been shown to be significantly correlated with the clinical pregnancy rate in a study in terms of the clinical pregnancy, which is one of the major outcomes of the ART treatment [16].

One of limitations of the study is the heterogeneity of our patient groups. Although there was no significant difference in terms of infertility factor in both of the pregnant and the group of being not able to become pregnant, all female and male factors are

taken into consideration. It would be better to analyze subgroups of patients who underwent ART to define the effect of TAS, TOS and OSI on endometriosis, PCOS and others however our study population was inadequate to perform this analysis. Moreover, it would be better to compare the results with normal female follicle TAS, TOS and OSI levels however it was not possible for ethical reasons but our study still may give an idea for future research. In conclusion when all of the ART group is totally examined TAS, TOS and OSI seem to be ineffective to predict clinical pregnancy as an outcome, however more accurate results can be obtained through examining of isolated groups with different infertility factors.

REFERENCES

1. Agarwal A, Saleh RA, Bedaiwy MA. Role of reactive oxygen species in the pathophysiology of human reproduction. *Fertil Steril*. 2003,79:829–43.
2. Burton GJ, Jauniaux E: *Oxidative Stress*. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2010,25:287–299.
3. Agarwal A, Said TM, Bedaiwy MA, [et al.]. Oxidative stress in an assisted reproductive techniques setting. *Fertil Steril*. 2006,86:503-12.
4. Agarwal A, Aponte-Mellado A, Premkumar BJ, [et al.]. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012,10-49.
5. Ko EY, Sabanegh ES Jr, Agarwal A. Male infertility testing: reactive oxygen species and antioxidant capacity. *Fertil Steril*. 2014,102:1518-27.
6. Ko EY, Sabanegh ES Jr, Agarwal A. Antioxidants for male subfertility. *Fertil Steril*. 2014,102:1518-27.
7. Roychoudhury S, Sharma R, Sikka S, [et al.]. Diagnostic application of total antioxidant capacity in seminal plasma to assess oxidative stress in male factor infertility. *J Assist Reprod Genet*. 2016, 33:627-35.
8. Bedaiwy MA, Mahfouz RZ, Goldberg JM, [et al.]. The effect of follicular fluid reactive oxygen species on the outcome of in vitro fertilization. *Int J Fertil Womens Med* 2000,45:314–320.
9. Das S, Chattopadhyay R, Ghosh S, [et al.]. Reactive oxygen species level in follicular fluid—embryo quality marker in IVF? *Hum Reprod* 2006, 21:2403–7.
10. Jana SK KNB, Chattopadhyay R, Chakravarty B, [et al.]. Upper control limit of reactive oxygen species in follicular fluid beyond which viable embryo formation is not favorable. *Reprod Toxicol* 2010, 29:447–451.
11. Pasqualotto EB, Agarwal A, Sharma RK, [et al.]. Effect of oxidative stress in follicular fluid on the outcome of assisted reproductive procedures. *Fertil Steril* 2004,81:973–6.
12. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem*. 2005,38:1103–11.
13. Erel O. A new automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem*. 2004,37:112–9.
14. Agarwal A, Gupta S, Sharma R. Oxidative stress and its implications in female infertility - a clinician's perspective. *Reprod Biomed Online*. 2005,11:641-50.
15. Oyawoye O, Abdel Gadir A, Garner A, [et al.]. Antioxidants and reactive oxygen species in follicular fluid of women undergoing IVF: relationship to outcome. *Hum Reprod*. 2003,18:2270–4.
16. Özatik O, Aydin Y, Hassa H, [et al.]. Relationship between oxidative stress and clinical pregnancy in assisted reproductive technology treatment cycles. *J Assist Reprod Genet*. 2013,30:765-72.

Acknowledgement: This study was supported by Eskisehir Osmangazi University Scientific Research Project Commission (project 201511C205).

Açıklanamayan İnfertilitesi olan Kadınlarda Ofis Histereskopi: En Sık Saptanan Anormal Histeroskopik Bulgular

Office Hysteroscopy In Unexplained Infertile Women: The Most Common Abnormal Hysteroscopic Findings

Sibel SAK ¹, Emin TAŞDÜZEN ¹, Güler ÇAKMAK ¹, Nurullah PEKER ²,
Talip KARAÇOR ³, Muhammet Erdal SAK ¹

1. Harran Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye
2. Diyarbakır Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Şanlıurfa, Türkiye
3. Adıyaman Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Adıyaman, Türkiye

ÖZET

Amaç: Açıklanamayan primer ve sekonder infertil olan kadınlarda servikal kanal ve uterin kaviteyi ofis histereskopi (H/S) ile değerlendirerek bu hastalardaki intrauterin anormal bulgu sıklığını belirlemektir.

Gereçler ve Yöntem: Bu çalışma Harran Üniversitesi Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezimize Aralık 2016 ve Ekim 2017 tarihleri arasında başvuran açıklanamayan infertilitesi olan ve daha önce ofis histereskopi yapılmamış toplam 102 primer ve sekonder infertil hastanın dahil edildiği retrospektif bir çalışmadır. Hastaların yaş, infertilite tipi, infertilite süresi, vücut kitle indeksi (VKI) komplikasyon ve histeroskopik bulguları hasta dosyalarından kaydedildi. Hastalar 20-30, 31-35, 36-40 yaş infertil kadınlar şeklinde 3 gruba ayrıldı. 20-30 yaş grubu genç yaş, diğer yaş gruplarını ileri yaş grubu olarak kabul edildi. İnfertilite türüne ve yaşa göre en sık anormal histeroskopik bulgular saptandı. Ofis histereskopi işlemi deneyimli 3 hekim tarafından gerçekleştirildi.

Bulgular: Ofis histereskopi yapılan hastaların %81.37 (83/102) primer infertil, %18.63 (19/102) ü sekonder infertil idi. Açıklanamayan infertilitesi olan kadınlarda % 38.2 anormal histeroskopik bulgu saptandı. H/S yapılan primer infertil hastaların %60.24 ü(49/82) sekonder infertil hastaların ise %73.68 inde (14/19) herhangi bir histeroskopik patolojik bulguya rastlanmadı. Endometrial polip her iki grupta en sık %9.8(10/102) izlenen anormal histeroskopik bulgu idi. Uterin septum ise ikinci sıklıkta %8.8 (9/102) görülen anormal bulgu idi. İleri yaş kadınlarda endometrial polip ve septum, genç yaş grupta endometrial polip ve inflamasyon ağırlıklı olarak izlendi.

Sonuç: Nedeni bilinmeyen infertilite endikasyonu ile histereskopi yapılan hastalarda, yüksek oranda uterin anormallik olduğu tespit edildi. Bu uterin patolojiler uygulanacak infertilite tedavilerinin başarısını düşürebileceğinden bu patolojilerin tanısı önemlidir. Ofis histereskopi hastanın kolay tolere etmesi ve hasta için minimal risk taşımamasından dolayı bu hastalarda ideal ilk basamak tanı işlemi olarak kabul edilebilir.

Anahtar Kelimeler: infertilite, histereskopi, anormal uterin bulgular

ABSTRACT

Objective: Cervical canal and uterine cavity are evaluated by office hysteroscopy (H/S) to determine the intrauterine abnormal findings in unexplained primary and secondary infertile women.

İletişim Bilgileri

Sorumlu Yazar: Dr. Sibel SAK

Yazışma Adresi: Harran Üniversitesi, Tıp Fak. Hast. Kadın Hast. ve Doğum A.B.D., 63300 Osmanbey Kampüs, Şanlıurfa

E-posta: drsibelsak@gmail.com

Tel: +90 (505) 791 44 35

Makale Geliş Tarihi: 03.12.2017

Makale Kabul Tarihi: 27.12.2017

DOI: http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.360699

Material and Methods: This study is a retrospective study that included 102 primary and secondary infertile patients with unexplained infertility and who had not previously had office hysteroscopy, applied to infertility and IVF clinic of Harran University Training and Research Hospital between December 2016 and October 2017. Patients' age, infertility type, duration of infertility, body mass index (BMI), complications and hysteroscopic findings were recorded from patient files. Patients were divided into 3 groups of 20-30, 31-35, 36-40 years infertile women. Infertile women between 20 and 30 years of age were accepted as younger age group and other ages were accepted as elder groups. Office hysteroscopy was performed by 3 experienced physicians.

Results: 81.37% (83/102) of patients were primary infertile and 18.63% (19/102) were secondary infertile. In women with unexplained infertility, abnormal hysteroscopic findings were found in 38.2%. 60.24% (49/82) of the primary infertile patients and 73.68% (14/19) of the secondary infertile patients who underwent hysteroscopy did not have any uterine pathological findings. Endometrial polyp was most common abnormal hysteroscopic finding in both groups 9.8% (10/102). Uterine septum was the second most common finding 8.8% (9/102). The incidence of endothelial polyp and septum were high in advanced age women, and incidence of endometrial polyp and inflammation were high in young age group.

Conclusion: In unexplained infertile patients who underwent hysteroscopy, high proportion of uterin abnormalities were detected. These abnormalities may impair the success of future infertility treatment cycles so diagnosis of these pathologies is very important. Office hysteroscopy can be regarded as the ideal first-line diagnostic procedure in these patients due to easy tolerating of the patient and minimal risk for the patient.

Keywords: infertility, hysteroscopy, abnormal uterine findings

GİRİŞ

İnfertilite, 35 yaş altındaki kadınlarda 12 ay, 35 yaş üstü kadınlarda 6 aydan daha uzun bir süre herhangi bir kontrasepsyon yöntemi kullanmadan düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebe kalamama durumudur (1). İnfertilite yaklaşık olarak % 10-15 çifti etkilemektedir. Tuboperitoneal nedenler (%40-50) başta olmak üzere, ovulatuvar bozukluklar (%30-40), uterin faktörler(%15-2-) kadın infertilitesi nedenlerindedir.(2)

Uterusa bağlı faktörler fertilizasyonu ve implantasyonu engelleyebilmekte ve uterin patolojilerin büyük bir kısmı klinik olarak belirti vermemektedir. Gebeliği engelleyen konjenital yada edinsel patolojilerin saptanması ve tedavisi için uterin kavitenin dikkatlice değerlendirilmesi gerekir. Histereskopi, uterin kavite incelemesi için altın standart yöntemdir.

Ancak Dünya Sağlık Örgütü (DSO) ve ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) infertil hastalarda ilk basamak olarak kullanılmasını önermemektedir (3-5).

Histereskopinin invaziv bir işlem olması, tubal patens ve blokojla ilgili bilgi vermemesi ve saptanan uterin patolojilerin fertilité ile ilişkisi tartışmalı olduğundan transvaginal usg(TVUSG) ve histerosalpingografi (HSG) nin infertil hastaların yönetiminde ilk başvurulması gereken işlemler olması gerektiğini belirtmişlerdir. Histereskopinin ultrason yada HSG sonrası bir anormallik varlığında yada başarısız in vitro fertilizasyon(IVF) sonrası yapılması gerektiğini vurgulamışlardır (5, 6).

Ancak bu rehberlere rağmen klinisyenlerin çoğu; kadın infertilitesini değerlendirmede HSG nin yüksek yanlış pozitiflik ve yanlış negatiflik oranlarından dolayı histereskopiye öncelikli olarak kullanmaktadır (6, 7).

Bu çalışmadaki amacımız in vitro fertilizasyon (IVF) veya oosit indüksiyon tedavisi öncesi yapılan ofis histereskopi ile saptanan intrauterin ve servikal patolojilerin sıklığını saptamaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamıza, Aralık 2016 ve Ekim 2017 tarihleri arasında Harran Üniversitesi üremeye Yardımcı Tedavi Merkezimize başvuran ve ofis histereskopi yapılan yaşları 20-40 arası değişen toplam 102 primer ve sekonder infertil hasta dahil edildi. Etik kurul onayı sonrası açıklanamayan infertilite tanısı almış hastaların dosyaları retropektif olarak değerlendirildi. Hastaların yaş, infertilite tipi, infertilite süresi, VKİ, komplikasyon ve histeroskopik bulgular kaydedildi.

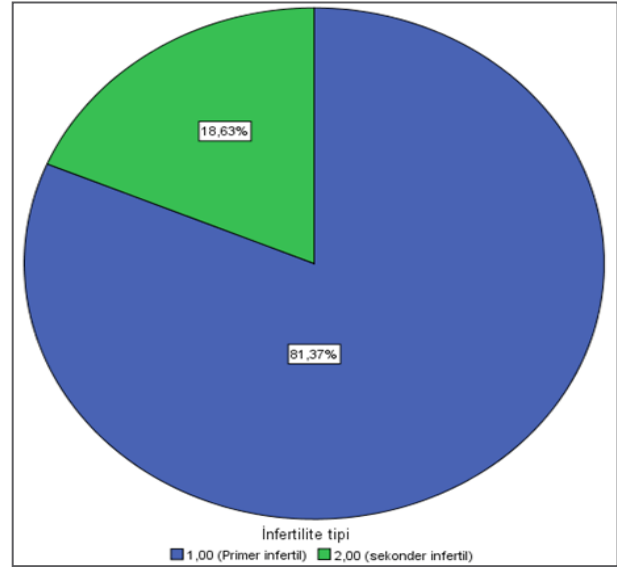
Ofis histereskopi işlemi hastalara menstruasyon sonrası erken proliferatif dönemde yapıldı. Histereskopi işlemi 4.4 mm çaplı ve 30 derece görüntü açılı bipolar H/S sistemi (Karl-Storz Endoskope, Almanya) kullanılarak yapıldı. Spekulum ve tenekülum kullanılmadan uterin kavite 25-35 mmHg basınç sağlanana kadar %0.9 serum fizyolojik ile genişletildi. Endoservikal kanal, uterin kavite, endometriyum ve tubal ostiumlar değerlendirildi.

Histeroskopik bulgular kaydedildi. Histeroskopik işlemler infertilite merkezimizde görevli deneyimli üç klinisyen tarafından gerçekleştirildi. İşlem süresi 1 ile 4 dakika arasında değişti. İşlemler sırasında perforasyon, kanama yada herhangi bir metabolik komplikasyon gelişmedi

Çalışmalardan elde edilen veriler SPSS 22 (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc) software program kullanılarak değerlendirildi. Tanımlayıcı özellikler ortalama standart sapma, sıklık ve yüzde olarak verildi. Kategorik değişkenler için ki kare testi kullanıldı. Sürekli değişkenler student t testi ile analiz edildi. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Ofis histereskopi yapılan hastaların % 81.37 si (83/102) primer infertil, %18.63 (19/102) ü sekonder infertil idi (Şekil 1).



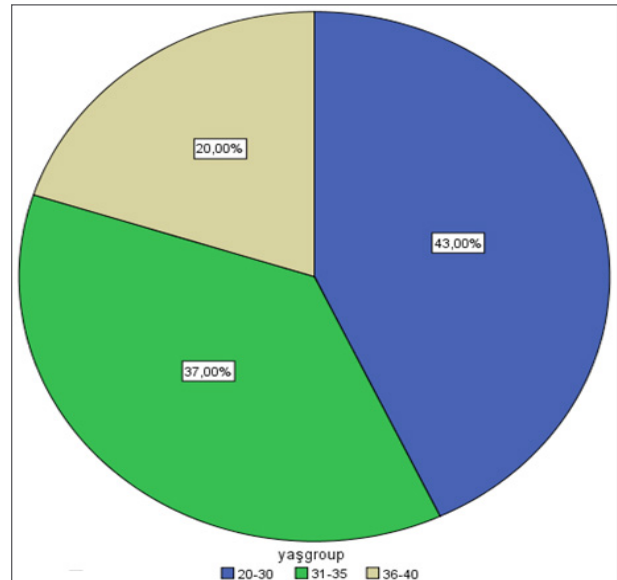
Şekil 1: Çalışmadaki primer ve sekonder infertil hastalar.

Primer infertil hastaların yaş ortalaması 30.87 ± 4.60 , sekonder infertil hastaların yaş ortalaması 34.21 ± 5.85 bulundu ($p=0.008$). Primer ve sekonder infertil hastalar arasında VKİ, infertilite süresi ve anormal histeroskopik bulgu saptama açısından herhangi bir fark yoktu (Tablo 1) ($p > 0.05$).

Tablo 1: Hastaların demografik verileri ve uterin anormal bulgu sıklığı.

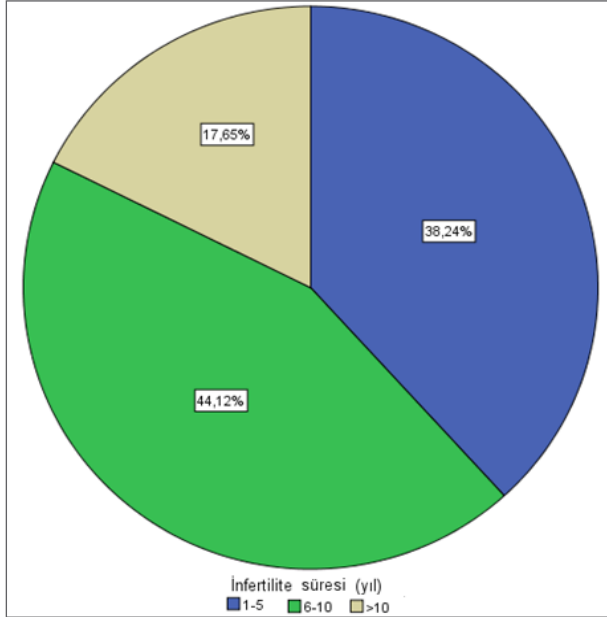
	Primer infertil mean±SD n=83	Sekonder infertil mean±SD n=19	p
Yaş	30.87±4.59	34.21±5.85	.008
BMI	25.17±3.26	28.12±3.34	.001
İnfertilite süresi	7.32±3.65	6.84±2.87	.591
Anormal uterin bulgular	34 (40%)	5(26%)	.274

Hastaların büyük kısmı 20-30 yaş grubu (44 (%43.0)) hastalardan oluşmakta idi. Hastalar arasında en küçük grubu 36-40 yaş grubu (21 (%20)) infertil hastalar oluşturmaktaydı (Şekil 2).



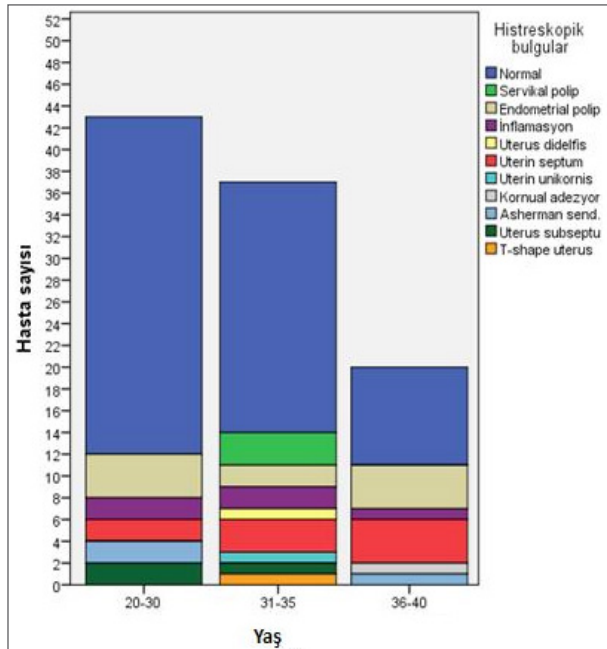
Şekil 2: İnfertil hastaların yaşlara göre dağılımı.

Hastaların infertilite süresi incelendiğinde 6-10 yıl arası infertilite öyküsü olan 45 (%44.12), 1-5 yıl arası infertil olan 39(%38.24) ve 10 yoldan daha uzun infertil olan 18 (17.65) hasta vardı (Şekil 3).



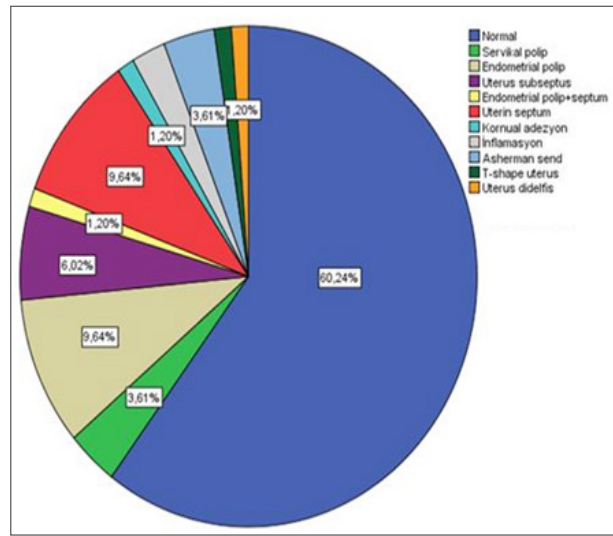
Şekil 3: Kadınların infertilite süresi.

Primer ve sekonder infertil hastalar infertilite süresi açısından karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi (Tablo 1). 20 -30 yaş grubu hastalarda en sık endometrial polip ve inflamasyon, 31 -35 ve 36-40 yaş grubu hastalarda en sık endometrial polip ve uterin septum saptandı (Şekil 4).

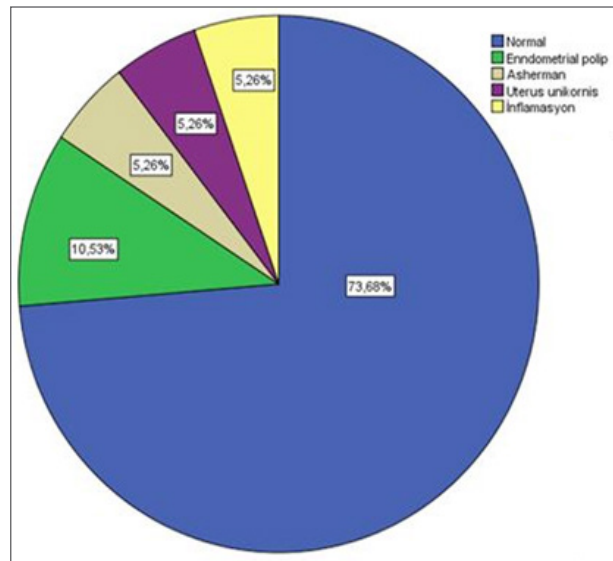


Şekil 4: Histeroskopik bulguların yaşa göre dağılımı.

H/S yapılan primer infertil hastaların %60(49/83) sekonder infertil hastaların ise %73.68% (14/19) inde herhangi bir histeroskopik patolojik bulguya rastlanmadı. Tüm infertil hastalar değerlendirildiğinde endometrial polip en sık %9.8 (10/102) izlenen anormal histeroskopik bulgu idi. Septum ise ikinci sıklıkta % 8.8 (9/102) görülen anormal bulgu idi. Primer ve sekonder infertil hastaların histeroskopik bulguları Şekil 5 ve şekil 6 da gösterilmiştir.



Şekil 5: Primer infertil hastalarda histeroskopik bulgular.



Şekil 6: Sekonder infertil hastalarda histeroskopik bulgular.

TARTIŞMA

Infertilite nedeni belli olmayan çiftlerde yapılan ofis histeroskopilerde TVUSG yada HSG ile tanı konamayan endometrial patolojilerin teşhis edilme ihtimali daha yüksektir. Ofis histeroskopinin poliklinik şartlarında anestezi ihtiyacı olmadan yapılabilmesi, intrauterin lezyonların histeroskopi ile doğrudan gözlenerek teşhis edilmesi ve tanı sonrası bazı lezyonların eşzamanlı tedavi edilebilmesi, ofis histeroskopinin tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olan hastalarda lokal endometrial hasar oluşturarak implantasyon sürecini olumlu yönde etkilemesi, histeroskopiye infertil hastalarda uterin kaviteyi değerlendirmede birinci basamak işlem olarak kabul ettirmiştir (8-10).

Çalışmamıza dahil edilen infertil hastaların %38.2 sinde (39/102) histeroskopik anormal bulgu saptandı. Önceki çalışmalarda anormal histeroskopik bulgu oranı %7.2 ve %64 arasında değişen geniş aralıklarda bildirilmiştir(11, 12). Oranlardaki bu farklılıklar histeroskopi tekniği, uterin kavite distansiyonu için kullanılan medium çeşidi, klinisyen deneyimi, hasta popülasyonu, popülasyonunun yaşı, etnisitesi, infertilite tipi, histeroskopi endikas-

yonu(TV USG veya HSG ile tespit edilen anormal bulgu sonrası) ile açıklanabilir. Pansky ve ark çalışmalarında olduğu gibi bizde çalışmamızda primer ve sekonder infertil hastalarda uterin patoloji görülme sıklığı açısından istatiki anlamlı fark bulamadık. (13). Bu nedenle diagnostik histeroskopinin primer infertil ve sekonder infertil hastaları değerlendirmede aynı öneme sahip olduğunu düşünmekteyiz. Dicker ve ark 40 yaş ve üstü infertil kadınlarda anormal histeroskopik bulgu saptama oranlarını daha genç infertil kadınlara göre daha yüksek bildirmişlerdir. Submuköz myom, polip ve endometrial hiperplaziyi daha yaşlı kadınlarda, adhesyon ve tubal ostium patolojilerini daha genç kadınlarda yüksek oranda bulmuşlardır (14). Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak anormal histeroskopik bulgu saptama oranlarını , 36-40 yaş grubu kadınlarda %47.6, 31-35 yaş grubu kadınlarda %40.5 bulundu. En düşük oranı 20-30 yaş grubu genç hastalarda tespit ettik. İleri yaş kadınlarda endometrial polip ve septum genç yaş grupta endometrial polip ve inflamasyon ağırlıklı olarak izlendi.

İnfertilite nedeniyle değerlendirilen kadınlarda asemptomatik endometriyal polip insidansının%10'a kadar çıkabileceği bildirilmektedir (15). Bizde çalışmamızda infertil hastalarda asemptomatik endometriyal polip görülme sıklığını %9.8 saptadık. İnfertil kadınlarda polipektominin fertilitte üzerindeki etkisini bildiren çok az çalışma vardır. Bu çalışmalar polipektominin fertilitte üzerindeki etkisini olumlu bulmuştur. Polipektomi işlemi uygulanan ve uygulanmayan hastalara yapılan intrauterine inseminasyon sonrası, polipektomi yapılan hastalarda daha yüksek oranda gebelik sonuçları alındığı bildirilmiştir (16, 17). Uterusun konjenital anomalileri genellikle jinekolojik ve obstetrik problemlerin değerlendirilmesi sırasında tesadüfen teşhis edilir. Ergenler, obstrüksyona veya obstrüksyon ile ilişkili endometriozise bağlı olarak pelvik ağrı ile başvurabilirler.Yetişkinlerdeki bir çok anomali de infertilite veya gebelik kaybı araştırmalarında histerosalpingografiden sonra saptanır. Konjenital uterin anomali görülme sıklığı, fertil ve infertil kadınlarda benzer bulunmuştur. Genel insidans %3.2 , septat uterus insidansı % 90bikornuat uterus %5 ve uterus didelfis insidansı %5 olarak belirtilmiştir (18). Konjenital uterin anomalisi olan hastalarımızın % 50 sinde septat uterus izlendi. Diğer hastalarımızın 3 ünde subseptat uterus, birer tane de uterus unikornis, uterus didelfis ve t-shape uterus izlendi. Uterus konjenital anomalilerin özellikle septat uterusları tespit etmek önemlidir çünkü tedavi edilmiş septumlar kadınların reproduktif sonuçlarını olumsuz etkilemektedir. Histeroskopik septum rezeksiyonu infertilite ve gebelik sonuçlarını dramatik olarak olumlu yönde etkilemektedir.(18-20) Asherman sendromu sıklıkla doğum sonrası ve düşük sonrası yapılan küretaja, farklı uterin işlemlere ve daha nadir olarak inflamasyon ver enfeksiyona bağlı gelişir. Daha çok sekonder infertiliteye neden olan asherman sendromu bizim çalışmamızda da sekonder infertil hastalarda(%5.2) primer infertil hastalardan(%3.61) daha yüksek oranda izlendi.

Çalışmamızda infertil hastalardaki histeroskopik bulguları karşılaştıracağımız fertil kadınlardan oluşan kontrol grubu mevcut değildi. Histeroskopi işleminin video kaydının yapılmaması ve bu kayıtların

ikinci göz tarafından kontrol edilmemesi çalışmamızın zayıf kalan yönleriydi. Ancak histeroskopi işleminin infertilite merkezimizde çalışan deneyimli 3 hekim tarafından yapılması bu zaafiyeti ortadan kaldırdığını düşünmekteyiz.

SONUÇ

Ofis histeroskopi işleminin anestezi gerektirmemesi, kısa sürmesi ,komplikasyon oranlarının düşük olması, tespit edilen histeroskopik anormal bazı bulguların eş zamanlı olarak tedavi edilebilmesi, işlem sonrası hastanın etkilenmemesi veya minimal etkilenmesi ve HSG ye göre daha güvenilir olması nedeniyle infertil kadınların değerlendirilmesinde ilk basamak işlem olarak düşünülebilir.

KAYNAKLAR

1. Practice Committee of tAmerican Society for Reproductive M. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertility and sterility*. 2008;90(5 Suppl):S60.
2. Jahan S. Role of Laparoscopy in Infertility. *BIRDEM Medical Journal*. 2012;2(2):99-103.
3. Cândido dRF, Nogueira A, Ferriani R. Routine office hysteroscopy in the investigation of infertile couples before assisted reproduction. *The Journal of reproductive medicine*. 2005;50(7):501-6.
4. Crosignani P, Rubin B. Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. *The ESHRE Capri Workshop Group. Human reproduction (Oxford, England)*. 2000;15(3):723-32.
5. Rowe P, Comhaire F, Hargreave T, Mellows H. WHO manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile couple. *Press Syndicate of the University of Cambridge, Cambridge*. 1993. 1993.
6. Prevedourakis C, Loutradis D, Kalianidis C, Makris N, Aravantinos D. Surgery: Hysterosalpingography and hysteroscopy in female infertility. *Human Reproduction*. 1994;9(12):2353-5.
7. Golan A, Eilat E, Ron-el R, Herman A, Soffer Y, Bukovsky I. Hysteroscopy is superior to hysterosalpingography in infertility investigation. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 1996;75(7):654-6.
8. Begum J, Samal S, Ghose S, Palai P, Samal R. Combined hysteroscopy as an early option for initial evaluation of female infertility: a retrospective study of 135 patients. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*. 2017;4(3):584-8.
9. Cholkeri-Singh A, Sasaki K.J. Hysteroscopy for infertile women: a review. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2015;22(3):353-62.
10. Kilic Y, Bastu E, Ergun B. Validity and efficacy of office hysteroscopy before in vitro fertilization treatment. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2013;287(3):577-81.
11. Demiroglu A, Gurgan T. Effect of treatment of intrauterine pathologies with office hysteroscopy in patients with recurrent IVF failure. *Reproductive biomedicine online*. 2004;8(5):590-4.
12. Campo R, Van Belle Y, Rombauts L, Brosens J, Gordts S. Office mini-hysteroscopy. *Human Reproduction Update*. 1999;5(1):73-81.
13. Pansky M, Feingold M, Sagi R, Herman A, Schneider D, Halperin R. Diagnostic hysteroscopy as a primary tool in a basic infertility workup. *JSL: Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*. 2006;10(2):231.
14. Dicker D, Goldman JA, Ashkenazi J, Feldberg D, Dekel A. The value of hysteroscopy in elderly women prior to in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET): a comparative study. *Journal of in vitro Fertilization and Embryo transfer*. 1990;7(5):267-70.
15. Shalev J, Meizner I, Bar-Hava I, Dicker D, Mashiach R, Ben-Rafael Z. Predictive value of transvaginal sonography performed before routine diagnostic hysteroscopy for evaluation of infertility. *Fertility and sterility*. 2000;73(2):412-7.
16. Pérez-Medina T, Bajo-Arenas J, Salazar F, Redondo T, Sanfrutos L, Alvarez P, et al. Endometrial polyps and their implication in the pregnancy rates of patients undergoing intrauterine insemination: a prospective, randomized study. *Human Reproduction*. 2005;20(6):1632-5.
17. Bosteels J, Kasius J, Weyers S, Broekmans FJ, Mol BWJ, D'Hooghe TM. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. *The Cochrane Library*. 2015.
18. Simón C, Martínez L, Pardo F, Tortajada M, Pellicer A. Müllerian defects in women with normal reproductive outcome. *Fertility and sterility*. 1991;56(6):1192-3.
19. Homer HA, Li T-C, Cooke ID. The septate uterus: a review of management and reproductive outcome. *Fertility and sterility*. 2000;73(1):1-14.
20. Zhang E, Zhang Y, Fang L, Li Q, Gu J. Combined hysteroscopy for the diagnosis of female infertility: a retrospective study of 132 patients in china. *Materia socio-medica*. 2014;26(3):156.

Fluvastatinin Tavşan Karotid Arteri Yaka Modelinde İntimal Kalınlaşma Üzerine Etkileri

Effects of Fluvastatin On Intimal Thickening In Rabbit Carotid Artery Collar Model

Mehmet Zuhuri ARUN ¹, Gülnur SEVİN ², Şule AYL A ³, Gülperi ÖKTEM ⁴
Günay Yetik ANACAK ², Levent ÜSTÜNES ¹

1. Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Klinik Eczacılık Anabilim Dalı, Bornova, İzmir, Türkiye
2. Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Bornova, İzmir, Türkiye
3. Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Beykoz, İstanbul, Türkiye
4. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Bornova, İzmir, Türkiye

ÖZET

Amaç: Statinlerin LDL-kolesterol düşürücü etkilerinden bağımsız endotel fonksiyonu gibi aterosklerozun pek çok bileşeni üzerinde de etkileri mevcuttur. Bu etkileri pleiotropik etkileri olarak da bilinmektedir. Bu çalışmada fluvastatinin normokolesterolemik tavşanlarda intimal kalınlaşma üzerine etkisinin araştırılması planlanmıştır.

Gereçler ve Yöntem: Çalışmada Yeni Zelanda tavşanlarına 3 hafta boyunca fluvastatin (8 mg/kg/gün oral) ve plasebo tedavi uygulandı. Tedavinin sekizinci gününde okluzif olmayan silikon bir yaka sol karotid arterinin çevresine yerleştirilerek on dört gün daha tedaviye devam edildi. Deney sonunda sağ ve sol karotid arterler çıkarıldı. Çıkarılan karotid arterlerden alınan kesitlerde morfolometrik ölçümler gerçekleştirildi. İntima, medya, lümen ve eksternal elastik lamina alanları ölçülerek indeks, rezidüel lümen oranı değerleri hesaplandı.

Bulgular: Yaka intimal alan ve indeks değerinde belirgin bir artışa ve RLO değerinde azalmaya neden olurken fluvastatinin yakanın neden olduğu intimal kalınlaşmayı inhibe etti.

Sonuç: Bulgularımız fluvastatinin kolesterol düşürücü etkisinden bağımsız aterosklerozun erken döneminde de yararlı etkileri olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: fluvastatin, statin, intimal kalınlaşma, yaka modeli, karotid arteri

ABSTRACT

Objective: Statins may exert effects that are independent of LDL-cholesterol lowering on many components of atherosclerosis including endothelial function, called pleiotropic effects. In this study we aimed to investigate effects of fluvastatin on intimal thickening in normocholesterolemic rabbits.

Material and Methods: New Zealand rabbits were treated with fluvastatin (8 mg/kg/day, p.o.) and placebo for 3 weeks. On the 8th day, a non-occlusive silicon collar was positioned around the left carotid artery for 14 days and then both carotid arteries were isolated. Intimal, medial, lumen and external elastic lamina cross sectional areas were measured by computer based morphometric analysis and index (intima/media), residual luminal ratio (RLR) values were calculated.

Results: Collar caused significant increase in intimal area, index values and decrease in RLR values. Fluvastatin treatment significantly inhibit collar-induced intimal thickening.

Conclusion: These findings indicate that fluvastatin may have beneficial effects on the early stages of normocholesterolemic atherosclerosis.

Keywords: fluvastatin, statins, intimal thickening, collar, carotid artery

GİRİŞ

Ateroskleroz çeşitli kardiyovasküler hastalıklar ve inmenin en başta gelen nedenini oluşturan ilerleyici kronik bir arter hastalığıdır [1]. Hipertansiyon, sigara içme, diyabet, hiperlipidemi, kronik böbrek rahatsızlığı gibi çeşitli riski faktörleri ateroskleroz ile doğrudan ilişkilidir [1]. İntimal kalınlaşma aterosklerozun ilk basamağıdır. Kontrolsüz düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonunun bir sonucu olarak ortaya çıkar [2]. Tavşan karotid arteri yaka modeli intimal kalınlaşma patofizyolojisini tanımlama ve buna karşı yeni tedavi stratejilerinin araştırılmasına olanak tanıyan bir modeldir. Yaka uygulamasını takiben intimal kalınlaşma 14 günde maksimuma ulaşır [3]. Statinlerin primer ve sekonder kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde etkili olduğunu gösteren pek çok klinik çalışma mevcuttur [4]. Statinler 3-hidroksi-metilglutaril koenzim A (HMG-CoA) redüktaz enzimini inhibe ederek kolesterol biyosentezini engellerler ve serum LDL ve trigliserit düzeylerinde azalmaya neden olurlar. Ancak bu ilaç grubunun kardiyovasküler hastalıklar üzerine yararlı etkileri sadece lipit profili üzerine etkileri ile açıklanamamaktadır. Statinlerin lipit düşürücü etkisinden bağımsız endotelium, vasküler düz kas ve miyokart üzerinde antioksidan, antiinflamatuvar gibi pleiotropik etkileri de mevcuttur [4].

AMAÇ

Tüm bu bilgiler ışığında çalışmamızda aterosklerozun erken döneminde görülen intimal kalınlaşma üzerine fluvastatinin lipit düşürücü etkilerinden bağımsız etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Deney Hayvanları ve *in vivo* ilaç uygulaması

Araştırma protokolü Ege Üniv. Eczacılık Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu (1 Ekim 2007; Sayı: B.30.2.Ege.0.01.00.03/0; Karar No: 2007/03) tarafından onaylanmıştır. Çalışma Laboratuvar Hayvanlarının Bakım Rehberi (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals) ve Orman ve Su İşleri

İletişim Bilgileri

Sorumlu Yazar: Mehmet Zuhuri ARUN

Yazışma Adresi: Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Klinik Eczacılık Anabilim Dalı Bornova, İzmir

E-posta: mehmet.arun@ege.edu.tr

Tel: +90 (232) 311 32 88 **Gsm:** +90 (532) 655 74 95

Makale Geliş Tarihi: 23.02.2018

Makale Kabul Tarihi: 07.03.2018

DOI: http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.397803

Bakanlığı Hayvan Deneyleri Etik Kurullarının Çalışma Usul ve Esaslarına Dair Yönetmeliği hükümlerine ve ilkelerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmamızda 2.0 – 3.0 kg ağırlığında Yeni Zellanda erkek tavşanlar kullanıldı. Hayvanlar deney öncesinde ve deney protokolü boyunca standart diyetle beslendi ve serbestçe su içmelerine izin verildi.

Deney hayvanları plasebo ve fluvastatin tedavi grubu olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Fluvastatin tedavi grubundaki tavşanlara (fluvastatin grubu) 8 mg/kg/gün fluvastatin uygulandı. Uygulama distile su içinde süspansiyon halinde 8 mg/ml konsantrasyonunda taze hazırlanan fluvastatin oral besleme kateteri kullanılarak verildi. İlaç uygulamasına yaka yerleştirme operasyonundan 1 hafta önce başlandı ve yaka uygulaması sonrasında tedavi 14 gün boyunca devam etti. Tedavi grubuna uygulanan işlemler distile su kullanılarak plasebo grubuna da aynen uygulandı.

Tavşan Karotid Arteri Yaka Modeli

Anestezi (sodyum pentobarbital, 30 mg/kg i.v.) edilen hayvan uygun şekilde sabitlendi. Her iki karotid arter ayrı ayrı açığa çıkarıldı ve çevre dokularından temizlendi. Sol karotid arter çevresine inert tıbbi silikondan hazırlanan oklüzif olmayan, esnek silikon bir yaka yerleştirildi.

Sağ kontralateral karotid arter benzer şekilde manüple edilerek yalancı cerrahi operasyon uygulandı. 14 günün sonunda deneye alınan hayvanlar yüksek doz anestezi ile ötanazi edildikten sonra öldürüldü ve her iki karotid arter izole edilerek çıkarıldı. Yaka uygulanmış sol karotid arterde yakanın kapsadığı alandan ve kontralateral karotid arterde buna karşı gelen bölgeden alınan damar örnekleri formalin çözeltili içinde saklandı.

Morfometrik Ölçümler

Formalin ile daha önceden bir gün süre ile fikse edilen dokular tamamlanan doku takip işlemi sonrası parafin bloklara gömüldü. Parafin bloklardan poli-L-lizin kaplı lamlara, 5 µm kalınlığında kesitler alındı. Her bir damar segmentindeki alanlar bir Nikon Eclipse 200 (Nikon, A.B.D) mikroskopi sistemi kullanılarak 4x büyütmede bilgisayar ortamına aktarıldı. Alınan görüntülerde intima ve medya alanları ImageJ v.1.37 (National Institute of Health, A.B.D) yazılımı kullanılarak piksel kare cinsinden ölçüldü ve Thoma lamı referans alınarak mm²'ye dönüştürüldü.

Tüm istatistiksel değerlendirmeler mm² üzerinden gerçekleştirildi. İntimal kalınlaşmanın belirlenmesinde intima/medya oranı (indeks) kullanıldı [3]. Lümen ve eksternal elastik lamina ölçümlerinde damar segmentinin gerçek bir çemberi temsil ettiği kabul edilerek ölçülen çevresinden yararlanılarak hesaplandı. İntimal kalınlaşmanın damar geometrisi ve lümen alanı üzerine etkilerini incelemek için rezidüel lümen oranı (RLO; lümen/(lümen+intima)) değeri hesaplandı [5].

İstatistiksel Analizler

Veriler ortalama ve ortalamanın standart hatası olarak sunulmuştur. İstatistiksel analizlerde fluvastatin ve yakanın etkilerini incelemek amacı ile iki yönlü ANOVA testinden yararlanıldı. Bağımsız faktörler arasında etkileşme meydana geldiğinde eşleştirilmiş ve eşleştirilmemiş Student t-testinden yararlanıldı. İstatistiksel analizlerde GraphPad Prism 4.03 (GraphPad Inc., A.B.D.) yazılımı kullanıldı.

BULGULAR

Lümen

Gerek yaka uygulaması gerekse fluvastatin tedavisi lümen alanı üzerinde herhangi bir değişiklik oluşturmadı (Şekil 1A; Tablo 1).

Medyal Alan

Yaka uygulanmasını izleyen on dördüncü günde ölçülen medya alanları değerlendirildiğinde gerek yaka gerekse fluvastatin tedavisi istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmadı (Şekil 1B; Tablo 1).

Eksternal elastik lamina alanı

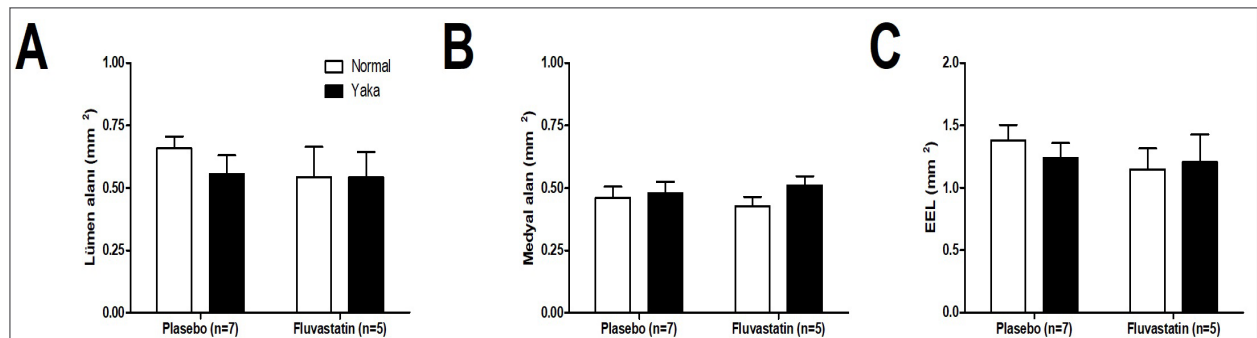
Gerek yaka uygulaması gerekse fluvastatin tedavisi eksternal elastik lamina alanı üzerinde bir değişiklik oluşturmadı (Şekil 1C; Tablo 1).

İntimal alan

14 gün süre ile yaka uygulaması intimal kalınlaşmada belirgin bir artışa neden oldu. Fluvastatin tedavisi yakanın neden olduğu bu intimal kalınlaşmayı istatistiksel olarak anlamlı şekilde inhibe etti (Şekil 2A; Tablo 2).

İndeks değeri ve Rezidüel lümen oranı

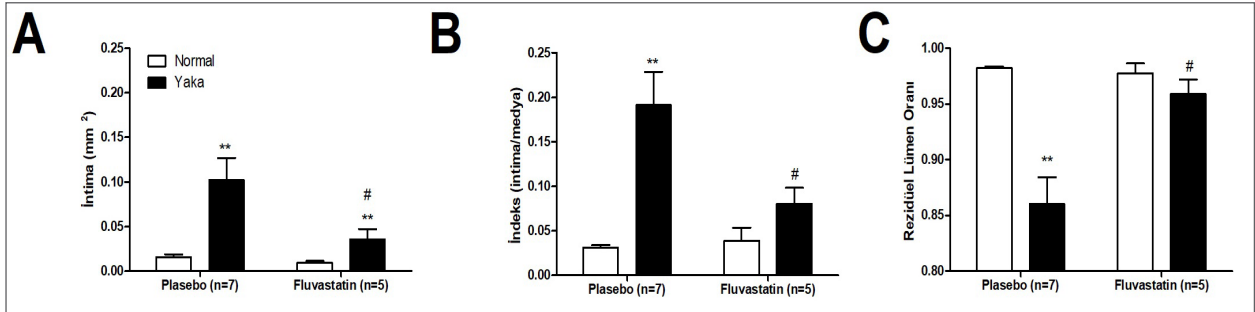
İntimal kalınlaşmadaki artış ile uyumlu olarak yaka indeks değerinde artmaya ve rezidüel lümen oranında azalmaya neden oldu. Fluvastatin tedavisi yakanın neden olduğu indeks değerindeki artışı ve rezidüel lümen oranındaki azalmayı engellemiştir (Şekil 2B ve C; Tablo 2).



Şekil 1: Yaka uygulamasından 14 gün sonra plasebo ve fluvastatin tedavi gruplarından alınan arter kesitlerinde hesaplanan lümen (A), medya (B) ve eksternal elastik lamina (EEL) alanları. Veriler ortalama ± ortalamanın standart hatası olarak gösterilmiştir. n: her bir gruptaki hayvan sayısı.

	Lümen (mm ²)		Medya (mm ²)		EEL (mm ²)	
	Plasebo (n=7)	Fluvastatin (n=5)	Plasebo (n=7)	Fluvastatin (n=5)	Plasebo (n=7)	Fluvastatin (n=5)
Normal	0.6577 ± 0.04718	0.5428 ± 0.1214	0.4609 ± 0.04507	0.4269 ± 0.03765	1.380 ± 0.1210	1.150 ± 0.1656
Yaka	0.5560 ± 0.07400	0.5420 ± 0.1028	0.4805 ± 0.04376	0.5105 ± 0.03598	1.238 ± 0.1207	1.206 ± 0.2195
<i>Varyans analizindeki faktörlerin istatistiksel anlamlılık düzeyleri</i>						
Yaka	0.5438		0.2819		0.7812	
Fluvastatin	0.4466		0.9660		0.4026	
Etkileşim: Yaka ile gün arasında	0.5502		0.4996		0.5233	

Tablo 1: Yaka uygulamasından 14 gün sonra plasebo ve fluvastatin tedavi gruplarından alınan arter kesitlerinde hesaplanan lümen ve medyal alan ve eksternal elastik lamina alanı (EEL). Veriler ortalama ± ortalamanın standart hatası olarak gösterilmiştir. n: her bir gruptaki hayvan sayısı.



Şekil 2: Yaka uygulamasının ve fluvastatin tedavisinin intimal kalınlaşma üzerine etkileri. A) İntimal alan: ** P ≤ 0.01 yaka ile normal; # P ≤ 0.05 plasebo ile fluvastatin; iki yönlü ANOVA B) indeks değerleri: ** P ≤ 0.01 yaka ile normal; # P ≤ 0.05 plasebo ile fluvastatin; iki yönlü ANOVA sonrası eşleştirilmiş ve eşleştirilmemiş t-testi. C) Rezidüel lümen oranı: ** P ≤ 0.01 yaka ile normal; # P ≤ 0.05 plasebo ile fluvastatin; iki yönlü ANOVA sonrası eşleştirilmiş ve eşleştirilmemiş t-testi. Veriler ortalama ± ortalamanın standart hatası olarak gösterilmiştir. n: her bir gruptaki hayvan sayısı.

	İntima (mm ²)		İndeks		RLO	
	Plasebo (n=7)	Fluvastatin (n=5)	Plasebo (n=7)	Fluvastatin (n=5)	Plasebo (n=7)	Fluvastatin (n=5)
Normal	0.02309 ± 0.0053	0.017806 ± 0.0009	0.03108 ± 0.0028	0.03883 ± 0.1495	0.9819 ± 0.0019	0.9776 ± 0.0087
Yaka	0.1020 ± 0.0053	0.03813 ± 0.0093	0.1914 ± 0.0372	0.0804 ± 0.0181	0.8600 ± 0.02410	0.9588 ± 0.01305
<i>Varyans analizindeki faktörlerin istatistiksel anlamlılık düzeyleri</i>						
Yaka	0.0014		0.0005		0.0007	
Fluvastatin	0.0253		0.0475		0.0139	
Etkileşim: Yaka ile gün arasında	0.0593		0.0247		0.0081	

Tablo 2: Yaka uygulamasından 14 gün sonra plasebo ve fluvastatin tedavi gruplarından alınan arter kesitlerinde intimal alan ve indeks değerleri ve rezidüel lümen oranları. Veriler ortalama ± ortalamanın standart hatası olarak gösterilmiştir. n: her bir gruptaki hayvan sayısı.

TARTIŞMA

Çalışmamız tavşan karotid arteri yaka modelinde 8 mg/kg/gün dozunda fluvastatin tedavisinin intimal kalınlaşmayı önemli ölçüde inhibe ettiğini göstermiştir. Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular fluvastatinin ve statinlerin aterosklerotik lezyonlar üzerine olumlu etkilerinin bildirildiği diğer deneysel ve klinik çalışmaları desteklemektedir.

Çalışmamızda yaka uygulaması lümen ve medya alanlarında anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır. Bu bulgumuz bu modelde yapılan diğer çalışmalar ile uyumludur [6-8]. Çalışmamızda gerek yaka gerekse fluvastatinin damar morfometrisi üzerine etkilerini incelemek için RLO ve EEL değerleri hesaplanmıştır [5]. Vasküler hasar sonrası son ve en önemli süreç intimal kalınlaşmadır [9]. EEL değerlerinde yaka uygulanan damarlarda bir değişiklik olmaması ve RLO değerinde meydana gelen azalma yaka modeli ile meydana gelen morfometrik değişikliğin içe yönelik bir vasküler modellenme olduğuna işaret etmektedir [9]. Yaka ve fluvastatin tedavisinin RLA ve EEL değerleri üzerine etkilerini incelediğimiz de

elde ettiğimiz bulgular fluvastatinin intimal kalınlaşma üzerine direkt etkisini doğrulamakta ve vasküler yeniden modellenme üzerine de olumlu etkileri olabileceğine işaret etmektedir. Hiperkolesterolemik deneysel ateroskleroz modellerinde statinlerin etkilerini inceleyen çalışmalar mevcuttur. Statinlerin antiinflamatuar etkilerinin olduğu, endotel yanıtlarını artırdığı ve kollojen yıkımını engellediği bildirilmiştir [10]. İlginç olarak yapılan başka bir çalışmada da fluvastatin tavşanlara kolesterol düzeyini etkilemeyecek bir dozda verilmesine rağmen plak oluşumunu azalttığı ve MCP-1, IL-1 ve MMP düzeylerinde anlamlı azalmalara neden olduğu gösterilmiştir [11]. Fluvastatinin LDL oksidasyonu üzerine etkilerinin incelendiği bir çalışmada da 20 mg/kg dozda uygulandığında genetik olarak hiperlipidemik tavşanlarda LDL oksidasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir [12]. Yakın zamanda yapılan başka bir çalışmada da fluvastatinin hiperkolesterolemiye bağlı oksidatif hasarı engelleyebildiği ve oksidatif strese karşı koruyucu olduğu bildirilmiştir [13]. Fluvastatinin intimal kalınlaşma üzerine etkilerinin incelendiği çalışmalar hiperkolesterolemi modeli ile sınırlı değildir. 20 mg/kg gibi yüksek dozlarda fluvastatinin intimal

kalınlaşmayı inhibe ettiği gösterilmiştir [14]. Ayrıca normokolesterolemik tavşanlarda yakanın neden olduğu intimal kalınlaşma üzerine statinlerin etkilerinin incelendiği bir çalışmada yine 20 mg/kg dozda fluvastatinin intimal kalınlaşmayı inhibe ettiği bildirilmiştir [15]. Çalışmamız, normokolesterolemik koşullarda fluvastatinin kolesterol düzeylerini etkilemediği çok düşük dozlarda bile intimal kalınlaşmayı geri çevirdiğini bildiren ilk çalışmadır. Statinlerin ve özellikle fluvastatinin dozları etkilerinin değerlendirilmesinde belirleyici bir rol oynayabilir. Yakın zamanda sıçanlarda yapılan bir çalışma düşük doz fluvastatin'in iskemi-reperfüzyon hasarının ve endotel disfonksiyonunun önlenmesinde çok daha etkili olabileceği ve pleiotropik etkilerinin doza bağlı olarak değişiklik gösterebileceği bildirilmiştir [16]. Benzer şekilde düşük doz fluvastatinin vasküler fonksiyon üzerine olumlu etkilerinin gösterildiği klinik bir çalışma da bu yöndeki bulguları desteklemektedir [17]. Tavşan karotid arteri yaka modelinde gerek düşük doz gerekse de yüksek doz fluvastatinin etkilerinin moleküler düzeyde karşılaştırılmasına yönelik yapılabilecek ileri düzey çalışmaların gerek statinlerin pleiotropik etkilerinin daha net anlaşılmasına ve kardiyovasküler hastalıkların önlenmesine yönelik yeni tedavi stratejileri geliştirilmesine katkıda bulunabilir.

Endotel disfonksiyonunun intimal kalınlaşma üzerindeki rolü iyi bilinmektedir [18]. Yaka uygulanan damarların endotel tabakasında fiziksel olarak herhangi bir hasar olmamasına rağmen endotel kaynaklı gevşemeler yaka yerleştirilmesini takip eden ilk günlerde önemli oranda inhibe olmaktadır [6, 19]. Yaka modelinde inflamasyon önemli bir rol oynar ve endotel disfonksiyonun gelişmesinde intimal kalınlaşmanın daha ilk saatlerinde ortaya çıkan polimorfonükleer lökosit (PMN) infiltrasyonunun ve buna bağlı olarak artan oksidatif stresin önemli bir rolü olabilir [20]. Fluvastatinin PMN aracılı endotel disfonksiyonu önemli ölçüde inhibe edebildiği de bilinmektedir [21]. Hiperkolesterolemik tavşanlarda da fluvastatin tedavinin endotel kaynaklı gevşemeleri normalize ettiği gösterilmiştir [22]. Bu bağlamda fluvastatinin intimal kalınlaşmayı inhibe edici etkisinde endotelyum üzerindeki koruyucu etkilerinin önemli bir rolü olabilir.

Fluvastatinin çeşitli inflamasyon süreçleri üzerine etkilerini gösteren pek çok çalışma vardır [23]. İntimal kalınlaşma ve inflamasyon arasındaki ilişki iyi bilinmektedir [24]. Yaka uygulaması iNOS, ICAM-1 ve VCAM-1 ekspresyonlarında artışa neden olur [20]. Çeşitli deneysel çalışmalarda fluvastatinin iNOS, IL-6, ICAM-1, P-selektin ve inflamasyonda rol oynayan daha birçok mediyatörün gen ekspresyon düzeylerini azalttığı da gösterilmiştir [25]. Bu çalışmalar ışığında kullandığımız bu deneysel modelde fluvastatinin antiinflamatuvar etkileri de intimal kalınlaşmanın önlenmesinde katkıda bulunmuş olabilir.

Çalışmamızda kullandığımız yaka modelinde olduğu gibi normokolesterolemik koşullarda düşük doz fluvastatin tedavisinin intimal kalınlaşmayı önlediği

gösterilmiştir. Bulgularımız, düşük doz statin tedavisi ile ilgili yapılacak ileri çalışmaların kardiyovasküler olayların önlenmesine yönelik yeni tedavi stratejileri geliştirmesine katkıda bulunabileceğine işaret etmektedir.

Teşekkür: Bu çalışma Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (05/Ecz/018 ve 06/Ecz/014) tarafından desteklenmiştir.

KAYNAKLAR

- Herrington, W., et al., *Epidemiology of Atherosclerosis and the Potential to Reduce the Global Burden of Atherothrombotic Disease*. *Circ Res*, 2016. 118(4): p. 535-46.
- Davies, M.G. and P.O. Hagen, *Pathobiology of intimal hyperplasia*. *Br J Surg*, 1994. 81(9): p. 1254-69.
- Booth, R.F., et al., *Rapid development of atherosclerotic lesions in the rabbit carotid artery induced by perivascular manipulation*. *Atherosclerosis*, 1989. 76(2-3): p. 257-68.
- Oesterle, A., U. Laufs, and J.K. Liao, *Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System*. *Circulation research*, 2017. 120(1): p. 229-243.
- Schneider, J.E., et al., *Probuco decreases neointimal formation in a swine model of coronary artery balloon injury. A possible role for antioxidants in restenosis*. *Circulation*, 1993. 88(2): p. 628-637.
- Arun, M.Z., et al., *Effects of vitamin C treatment on collar-induced intimal thickening*. *Drug Des Devel Ther*, 2015. 9: p. 6461-73.
- Ustunes, L., et al., *Effect of verapamil on intimal thickening and vascular reactivity in the collared carotid artery of the rabbit*. *Br J Pharmacol*, 1996. 118(7): p. 1681-8.
- Van Put, D.J., et al., *Dexamethasone influences intimal thickening and vascular reactivity in the rabbit collared carotid artery*. *Eur J Pharmacol*, 1995. 294(2-3): p. 753-61.
- Renna, N.F., N. de Las Heras, and R.M. Miatello, *Pathophysiology of vascular remodeling in hypertension*. *Int J Hypertens*, 2013. 2013: p. 808353.
- Libby, P. and M. Aikawa, *Effects of statins in reducing thrombotic risk and modulating plaque vulnerability*. *Clin Cardiol*, 2003. 26(1 Suppl 1): p. III-4.
- Mitani, H., K. Egashira, and M. Kimura, *HMG-CoA reductase inhibitor: fluvastatin, has cholesterol-lowering independent "direct" effects on atherosclerotic vessels in high cholesterol diet-fed rabbits*. *Pharmacol Res*, 2003. 48(5): p. 417-27.
- Yamaguchi, Y., et al., *Fluvastatin reduces modification of low-density lipoprotein in hyperlipidemic rabbit loaded with oxidative stress*. *Eur J Pharmacol*, 2002. 436(1-2): p. 97-105.
- Sevin, G., et al., *Different responses of fluvastatin to cholesterol-induced oxidative modifications in rabbits: evidence for preventive effect against DNA damage*. *Cell Biochem Funct*, 2013. 31(4): p. 325-32.
- Yamanouchi, D., et al., *Hydrophilic statin suppresses vein graft intimal hyperplasia via endothelial cell-tropic Rho-kinase inhibition*. *J Vasc Surg*, 2005. 42(4): p. 757-64.
- Soma, M.R., et al., *HMG CoA reductase inhibitors. In vivo effects on carotid intimal thickening in normocholesterolemic rabbits*. *Arterioscler Thromb*, 1993. 13(4): p. 571-8.
- Janic, M., et al., *Sub-therapeutic doses of fluvastatin and valsartan are more effective than therapeutic doses in providing beneficial cardiovascular pleiotropic effects in rats: A proof of concept study*. *Vascul Pharmacol*, 2017. 99: p. 45-52.
- Lunder, M., et al., *The effects of low-dose fluvastatin and valsartan combination on arterial function: a randomized clinical trial*. *Eur J Intern Med*, 2012. 23(3): p. 261-6.
- Vanhoutte, P.M., et al., *Endothelial dysfunction and vascular disease - a 30th anniversary update*. *Acta Physiol (Oxf)*, 2017. 219(1): p. 22-96.
- Kockx, M.M., et al., *The endothelium during cuff-induced neointima formation in the rabbit carotid artery*. *Arterioscler Thromb*, 1993. 13(12): p. 1874-84.
- Nicholls, S.J., et al., *Reconstituted high-density lipoproteins inhibit the acute pro-oxidant and proinflammatory vascular changes induced by a periarterial collar in normocholesterolemic rabbits*. *Circulation*, 2005. 111(12): p. 1543-50.
- Sugano, R., et al., *Polymorphonuclear leukocytes may impair endothelial function: results of crossover randomized study of lipid-lowering therapies*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005. 25(6): p. 1262-7.
- Sevin, G., et al., *Low-dose fluvastatin prevents the functional alterations of endothelium induced by short-term cholesterol feeding in rabbit carotid artery*. *ScientificWorldJournal*, 2012. 2012: p. 671728.
- Jin, Y., et al., *Statins decrease lung inflammation in mice by upregulating tetraspanin CD9 in macrophages*. *PLoS One*, 2013. 8(9): p. e73706.
- Kockx, M.M., et al., *Triphasic sequence of neointimal formation in the cuffed carotid artery of the rabbit*. *Arterioscler Thromb*, 1992. 12(12): p. 1447-57.
- Storino Farina, M., et al., *Statins and atherosclerosis: the role of epigenetics*. *Medwave*, 2015. 15(10): p. e6324.

Tersiyer Bir Merkezde Term Vajinal Makat Doğumların Retrospektif Analizi

Retrospective Analysis of Term Breech Delivery In A Tertiary Center

Ahmet ESER ¹, Betül ALBAYRAK ¹, Ahter Tanay TAYYAR ¹, Çetin KILIÇÇI ¹
Resul KARAKUŞ ¹, Çiğdem Yayla ABİDE ¹, Gülhan SAĞIROĞLU ¹, Mustafa EROĞLU ¹

1. Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğt. ve Arş. Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı term vajinal makat doğumların maternal ve fetal sonuçlarını değerlendirmektir.

Gereçler ve Yöntem: Bu çalışmada Ocak 2014-Aralık 2017 tarihleri arasında kliniğimize doğum için başvuran term gebelerden vajinal yolla doğum yapan makat gebelerdeki maternal ve fetal sonuçlar değerlendirildi. Çalışma süresinde kliniğimizde 45 vajinal makat doğum gerçekleştiği saptandı. Maternal demografik veriler; yaş, gravida, parite, gestasyonel hafta ve maternal travma değerlendirildi. Fetal sonuçlar olarak doğum kilosu, 1. ve 5. dakika APGAR skorları, 5.dakika APGAR skorunun <7 olması, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı olup olmaması ve fetal travma ve neonatal ölüm varlığı değerlendirildi. Pre-term makat doğumlar çalışmaya dahil edilmedi.

Bulgular: Çalışma süresince 45 term vajinal makat doğum gerçekleşmiştir. Gebelerin 2(%4) sinde maternal travmaya rastlanmış, yenidoğanların 3(%7)ünde doğum travması görülmüştür. 2(%6) yenidoğan da 5.dakika APGAR<7 idi. 13(%29) yenidoğana yoğun bakım ihtiyacı gerekmiştir, bunların 4(%9) ünde fetal anomali mevcuttu. Neonatal ölüm 1(%2) yenidoğanda görülmüştür. Bu olguda fetal anomali nedeniyle kaybedilmiştir.

Sonuç: Term makat gebelerde planlanmış sezeryanla doğum yapıldığında mortalite ve morbiditede azalma sağlanabilir. Düşük risk grubuna sahip gebelerde yakın fetal moniterizasyon ve tecrübeli hekimlerin varlığında vajinal yolla doğum sezeryanla doğuma alternatif olabilir.

Anahtar Kelimeler: term gebelik, makat prezentasyon

ABSTRACT

Objective: The aim of the study is to consider maternal and fetal outcome of planned breech delivery.

Material and Methods: We report data of 45 term breech deliveries between January 2014-December 2017. Maternal and fetal outcome were considered at term vaginal breech delivery. Maternal demographic features; age, gravidy, parity, gestational week and maternal trauma were evaluated. Fetal outcome; fetal weight, 1. And 5-minute APGAR scores, 5-minute APGAR score <7, neonatal intensive care admission, fetal trauma and neonatal death were evaluated. Preterm breech deliveries were excluded.

İletişim Bilgileri

Sorumlu Yazar: Ahmet ESER

Yazışma Adresi: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Zeynep Kamil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

E-posta: draheteser@gmail.com

Tel: +90 (216) 391 06 80

Makale Geliş Tarihi: 08.01.2018

Makale Kabul Tarihi: 21.03.2018

DOI: http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.375989

Results: 45 term breech deliveries were happened in the study period. There were 2(%4) maternal traumas and 3(%7) neonatal traumas in these cases. 5-minute APGAR<7 was 2(%6) in neonates. 13(%29) neonates needed neonatal intensive care and 4 (%9) of them had congenital anomalies. There was 1(%2) neonatal death and this case had multiple congenital anomalies.

Conclusion: Fetal mortality and morbidity can decrease when performed planned caeseran delivery for breech presentation at term. Planned vaginal delivery can be an alternative in low risk pregnant with closed fetal moniterization and experienced clinicians.

Keywords: term breech delivery

GİRİŞ

Term gebelerde makat prezentasyon %3-4 oranında görülür ve gestasyonel hafta küçüldükçe görülme sıklığı artar.(1) Term makat doğumlardaki fetal sonuçlar, doğum şekline bağlı olmaksızın baş prezentasyonu olan fetüslere göre daha kötü bulunmuştur.(2).

2000 yılında yapılan term makat gebelerde planlı vajinal doğum ile planlı sezaryan doğumu karşılaştıran uluslararası multisentrik randomize bir çalışmaya göre(TBT); perinatal ve neonatal mortalite ve ciddi neonatal morbidite planlı sezaryan yapılan grupta anlamlı derecede düşük bulunmuş(%1,6 vs %5) maternal morbidite ve mortalitede artış gösterilememiştir.(3) Bu çalışmadan sonra dünyada özellikle primigravid hastalarda sezeryan ile doğum tercih edilmiştir.

Makat prezentasyonu olan gebelerin tamamına tanı konulamaması, eksternal sefalik versiyondaki başarsızlıklar ve annenin normal vajinal doğum istemi gibi nedenlerden dolayı vajinal yolla makat doğum kaçınılmazdır.

Bu çalışmamızın amacı, kliniğimizde vajinal yolla doğum yapan term gebelerde maternal ve fetal sonuçların değerlendirilmesi ve literatür ile uyumlu olup olmadığının değerlendirilmesidir.

YÖNTEM

Bu çalışmada hastanemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde Ocak 2014 ile Aralık 2017 tarihleri arasında vajinal yolla doğum yapan term makat gebelikler retrospektif olarak değerlendirildi.

Çalışmaya alınan gebelerin hepsi komplike olmayan tekil makat prezentasyonlu gebelerdi. Vakaların tamamından bilgilendirilmiş onam formu alındı. Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü'nün doğum ve sezeryan eylemi yönetim rehberinde belirtilen düşük risk kriterlerine sahip olan hastalar çalışmaya alındı. Bu kriterler; 37-42 haftalık gebelik, tam(fleksiyonlu) veya saf (ekstansiyonlu) makat prezentasyon, fetopelvik uyumsuzluk olmaması, fetal başın tam fleksiyonda olması veya hiperekstansiyonunun olmaması(Leopold 3, 4), fetal anomalinin olmaması, vajinal doğuma herhangi bir mekanik engel olmaması, fetusun klinik olarak 3500 gr'ın altında hesaplanmasıdır.(4) Çalışma süresince 45 vajinal makat doğum gerçekleştiği saptandı. Maternal demografik özellikler olarak yaş, gravide ,parite , doğum esnasında gestasyonel hafta, doğum kilosu, 1. ve 5. dakika APGAR skorları, fetal travma, maternal travma hasta dosyalarından araştırıldı. Gestasyonel haftası 37'nin altında olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

BULGULAR

Kliniğimizde dört yıllık sürede 33075 doğum gerçekleşti ve bunların 894 ü makat prezentasyonlu gebeliklerdi. Toplam 52 makat gebelik vajinal yolla doğurtuldu. Bunların 45 tanesi term gebelikti. Çalışmamızda yaş, gravida, parite ve gestasyonel hafta gibi demografik veriler Tablo 1' de gösterilmiştir. Makat prezentasyon ile doğum yapan gebelerin 2'sinde (%4) maternal travmaya rastlandı. Bunların bir tanesi servikal laserasyon, diğeri ise maternal anal sfinkter hasarıydı. Fetal travma ise 3 (%6) yenidoğanda izlendi ve bunlar erb-duchenne paralizisi, humerus kırığı ve yenidoğan genitalyasında laserasyondur(Tablo 2). Term vajinal makat doğum sonrası fetal sonuçlar Tablo 3' te gösterilmiştir. Yenidoğanların 13'ü (%29) yoğun bakım desteği aldı. Bu olguların 4'ünde (%9)fetal anomali mevcuttu. 5.dakika APGAR<7 olan 2(%4) yenidoğan mevcuttu. Doğum sonrası 1(%2) neonatal ölüm görüldü. Bu olguda kardiyak ve renal anomaliler nedeniyle kaybedildi.

Tablo 1: Maternal Demografik Veriler.

	Ort.s.s.	Min.-max.
Yaş (n:45)	29,98,2	17-45
Gravida (n:45)	3,32,2	1-10
Parite (n:45)	1,71,5	0-7
Gestasyonel hafta (n:45)	38,31,2	37-41,1

Tablo 2: Maternal ve Fetal Travma Oranı.

	Olgu sayısı (n)	Olgu yüzdesi(%)
Maternal travma	2	4
Fetal travma	3	7

Tablo 3: Fetal sonuçlar.

	2981,3±504,5 (Ort.±s.s.)	2140-3860 (Min.-max.)
Yeni doğan kilo(gr)		
1. dakika APGAR	7,3±1,5 (Ort.±s.s.)	5-9 (Min.-max.)
5. dakika APGAR	8,6±1,5 (Ort.±s.s.)	6-10 (Min.-max.)
5.dakika APGAR<7	2(n)	4(%)
Yoğun bakım ihtiyacı	13(n)	29(%)
Neonatal Ölüm	1(n)	2(%)

TARTIŞMA

Bu çalışmada , anne isteği ile kliniğimizde gerçekleşen term makat doğumlar incelenmiştir. 2000 yılında yapılan TBT çalışmasına göre perinatal mortalite vajinal doğum grubunda %1,3 iken planlı sezaryan grubunda %0,3 olarak bulunmuş ve ciddi neonatal morbidite planlı sezaryan grubunda azalmıştır (RR 0,36, %95 CI 0,19-0,65).(3) Bu prospektif çalışma makat term gebelere yaklaşımı değiştirmiştir. Çalışmanın zayıf yanı olarak çalışmaya alınan hastaların %31 ine ultrasonografi yapılamamış, intrauterin gelişme geriliği olan gebelerde çalışmaya dahil edilmiş, hastaların çoğunda sürekli fetal monitörizasyon yapılmamış, vajinal makat doğumların %31,9 una kıdemli bir obstetrisyen eşlik etmemiş ve %13 üne hiç bir obstetrisyen eşlik etmemiş olmasıdır. Daha sonra yapılan PREMODA çalışmasında ise vajinal doğum yapanların %82,5 ine radyolojik pelvimetre uygulanmış, hepsine sürekli fetal monitörizasyon ve ultrasonografi yapılmış ve TBT çalışmasında olduğu gibi indüksiyon ve augmentasyon uygulanmış ve planlanmış vajinal doğum grubunda fetal mortalite 2(%0,08) iken, planlı sezaryan grubunda 7(%0,13) fetal mortalite görülmüş ve vajinal doğumda anlamlı bir risk artışı saptanamamıştır.(6)

Bu çalışmada TBT çalışmasından daha fazla vaka olmasına rağmen demografik farklılıkların olması, vajinal doğum grubunda doğum kilolarının düşük olması ve olası yanlışlıkla nedeniyle sonuçlar genellenemez. Yine planlanmış sezeryanın planlanmış vajinal doğuma üstün olmadığını gösteren daha küçük çaplı çalışmalar da mevcuttur.(6,7,8) Gözlemsel retrospektif bir metanaliz ve Hollanda dan yapılan bir kohort çalışmada da perinatal mortalitenin elektif sezeryan yapıldığında azaldığı gösterilmiştir. (9,10) Bizim çalışmamız da fetal anomaliyi dahil etmediğimizde fetal ölüm olmamıştır. Kliniğimizde doğum için takip edilen tüm term gebelere ultrasonografi yapılmış ve sürekli fetal monitörizasyon ile takip edilmiştir.

Makat gebelerde elektif sezeryanın perinatal mortalite ve kısa dönem morbidite üzerinde koruyucu etkisi gösterilmesine rağmen uzun dönem morbiditede fark gösterilememiştir.(11)

TBT çalışmasında doğum travması (intraventriküler veya intraserebral kanama, spinal kord hasarı, kafatasında fraktür, uzun kemik veya klavikula fraktürü, brakial plexus hasarı, ciddi genital hasar) planlanmış vajinal doğumda anlamlı olarak yüksek bulunmuş(%1,4 vs %0,6 p=0,05) ve 5.dakika APGAR skorunun <7 olması (%3 vs %0,8 p=0,0001), kord kan gazı ph'sının <7 olması (%2,6 vs %0,4 p=0,003) ve 4 günün üzerinde yenidoğan yoğun bakım desteği de (%3 vs %1,5 p=0,02) planlanmış vajinal doğumda yüksek bulunmuştur.(3)

PREMODA çalışmasında ise 5. Dakika APGAR skorunun <7 olması (OR 0,64, %95 CI 0,13-3,06) ve doğum travması (OR 3,90, %95 CI 2,40-6,34) planlanmış vajinal doğum grubunda yüksek bulunmuş

fakat yenidoğan yoğun bakım desteği açısından ise fark bulunamamıştır.(5) Yine 243 planlanmış vajinal doğum ile 523 planlanmış sezeryanı karşılaştıran retrospektif kohort bir çalışmaya göre ciddi neonatal morbidite, doğum travması, klavikula fraktürü, brakiyal pleksusu hasarı ve 4 günün üzerinde yoğun bakım desteği açısından gruplar arasında fark bulunmamasına rağmen 5.dakika APGAR skorunun <7 olması planlanmış vajinal doğum grubunda daha yüksek(%4,9 vs %1,9 , p=0,03) bulunmuştur.(12) Bizim çalışmamızda da 5.dakika APGAR skorunun <7 olması 2(%4) yenidoğanda izlenmiş olup, fetal anomalileri dışladığımızda 9(%20) yenidoğanda yoğun bakım desteği gerekmıştır.

Literatürdeki çalışmalarda çelişkili sonuçlar gösterilmesine rağmen halen kabul gören TBT çalışmasıdır.

Term makat gebelere elektif sezeryan önerilmesine rağmen kaçınılmaz vajinal makat doğumlar gerçekleşmektedir. Her ne kadar güvenli vajinal makat doğum için bir konsensus bildirilmemesine rağmen yakın fetal mönitörizasyon, uygun hasta seçimi ve tecrübeli hekimlerin varlığında vajinal makat doğum düşünülebilir.

KAYNAKLAR

1. Hickok DE, Gordon DC, Milberg JA, et al. The frequency of breech presentation by gestational age at birth: a large population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:851.
2. Danielian PJJ, Wang J, Hall MH. Long-term outcome by method of delivery of fetuses in breech presentation at term: population based follow up. *BMJ*. 1996 Jun 8;312(7044):1451-3.
3. Hannah ME, Hannah WJ, Hewson SA, Hodnett ED, Saigal S, Wilan AR. Planned caesarean section versus planned vaginal birth for breech presentation at term: a randomised multicentre trial. *Term Breech Trial Collaborative Group. Lancet*. 2000 Oct 21;356(9239):1375-83.
4. Makat Prezantasyon Yönetimi. T.C. Sağlık Bakanlığı AÇSAP Doğum ve Sezeryan Eylemi Yönetim Rehberi, 2010; s18.
5. Goffinet FJ, Carayol M, Foidart JM, Alexander S, Uzan S, Subtil D, Bréart G; PREMODA Study Group. Is planned vaginal delivery for breech presentation at term still an option? Results of an observational prospective survey in France and Belgium. *Am J Obstet Gynecol*. 2006 Apr;194(4):1002-11.
6. Doyle NMI, Riggs JW, Ramin SM, Sosa MA, Gilstrap LC 3rd. Outcomes of term vaginal breech delivery. *Am J Perinatol*. 2005 Aug;22(6):325-8.
7. Sanchez-Ramos LI, Wells TL, Adair CD, Arcelin G, Kaunitz AM, Wells DS. Route of breech delivery and maternal and neonatal outcomes. *Int J Gynaecol Obstet*. 2001 Apr;73(1):7-14.
8. Gannard-Pechin EI, Ramanah R, Desmarests M, Maillet R, Rietmuller D. [Term breech presentations in singleton pregnancies: a continuous series of 418 cases]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2013 Nov;42(7):685-92.
9. Berhan YI, Haileamlak A2. The risks of planned vaginal breech delivery versus planned caesarean section for term breech birth: a meta-analysis including observational studies. *BJOG*. 2016 Jan;123(1):49-57. doi: 10.1111/1471-0528.13524. Epub 2015 Jul 29.
10. Vlemmix F, Bergenhenegouwen L, Schaaf JM, Ensing S, Rosman AN, Ravelli AC, Van Der Post JA, Verhoeven A, Visser GH, Mol BW, Kok M. Term breech deliveries in the Netherlands: did the increased cesarean rate affect neonatal outcome? A population-based cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2014 Sep;93(9):888-96.
11. Whyte H, Hannah ME, Saigal S, Hannah WJ et al. Outcomes of children at 2 years after planned cesarean birth versus planned vaginal birth for breech presentation at term: the International Randomized Term Breech Trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 Sep;191(3):864-71.
12. Borbolla Foster A1, Bagust A, Bisits A, Holland M, Welsh A. Lessons to be learnt in managing the breech presentation at term: an 11-year single-centre retrospective study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2014 Aug;54(4):333-9.

Erken Erişkinlik Döneminde Serum Ferritin ve C-Reaktif Protein Düzeylerinin Polikistik Over Sendromu Etiyopatogenezine ve İlişkili Klinik Durumlara Etkisi

Serum Ferritin And C-Reactive Protein Levels In The Etiopathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome And Its' Related Conditions Among Early Adulthood Females

Esra Nur TOLA¹, Hilmi Baha ORAL¹

1. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

ÖZET

Amaç: Serum ferritin ve C-reaktif protein (CRP) düzeylerinin polikistik over sendromu (PKOS) etiopatogenezindeki yerini ve PKOS'un uzun dönem morbiditelerinden olan kardiyovasküler hastalık (KVH) ve insulin rezistansı (IR) gelişimi riskiyle ilişkisini araştırmaktır.

Gereçler ve Yöntem: 68 PKOS ve 57 kontrol grubu olmak üzere toplam 125 hasta prospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Tüm hastaların hormon değerleri, biyokimyasal parametreleri, ferritin ve CRP düzeyleri ölçüldü ve antropometrik ölçümleri kaydedildi. Vücut kitle indeksi (VKİ) ≥ 25 kg/m² olması obezite, bel kalça oranı (WHR) ≥ 0.80 olması abdominal obezite olarak tanımlandı. 'Homeostasis model assessment of IR index' (HOMA-IR) düzeyinin > 3.16 olması IR olarak tanımlandı. Belirtilen kriterlerden en az ikisine sahip olan hastalarda KVH gelişim riskinin arttığı kabul edildi: 1) VKİ > 25 kg/m²; 2) bel çevresi ≥ 80 cm; 3) IR; 4) Dislipidemi.

Bulgular: VKİ, WHR, Ferriman Gallway skoru (FGS), dehidroepiandrostenodion-sülfat, açlık kan şekeri, insulin, HOMA-IR indeksi PKOS grubunda kontrol grubuna göre daha yüksekti. HDL kolesterol PKOS grubunda kontrol grubuna göre daha düşüktü; trigliserid, LDL kolesterol ve total kolesterol seviyeleri gruplar arasında benzerdi. Serum ferritin ve CRP düzeyleri açısından PKOS ve kontrol grubu arasında anlamlı fark izlenmedi. Ferritin düzeyinin yaş, VKİ, WHR ve FGS skorları ile ilişkisi bulunmazken; CRP VKİ ile pozitif koreleydi. Araştırdığımız parametrelerin biyokimyasal parametreler ve bazal hormon düzeyleriyle ilişkisi bulunmadı. Ferritin düzeyinin KVH gelişim riski için prediktif etkisi bulunmazken; CRP düzeyi KVH gelişim riskini öngörmeye hem tüm çalışma grubu içinde hem de PKOS grubu içinde pozitif prediktif değere sahipti. IR gelişiminde ise serum CRP ve ferritin düzeyi ne tüm grupta ne de PKOS grubu içinde prediktif değere sahipti. Obezitenin etkisi dışlandıktan sonra ise IR gelişiminde sadece abdominal obezite pozitif prediktif etkiye sahipti.

Sonuç: Erken erişkinlik döneminde serum ferritin ve CRP düzeylerinin PKOS gelişiminde etkisi görünmemektedir. Artmış CRP düzeyleri hem PKOS grubunda hem genel popülasyonda KVH gelişim riskini öngörmeye bir belirteç olabilir.

Anahtar Kelimeler: ferritin, C-reaktif protein, polikistik over sendromu

ABSTRACT

Objective: We aimed to evaluate serum ferritin and C-reactive protein (CRP) levels in early adulthood females with polycystic ovary syndrome (PCOS) to determine their roles in the etiopathogenesis of PCOS and clinical implications, including cardiovascular disease (CVD) and insulin resistance (IR), related to PCOS.

İletişim Bilgileri

Sorumlu Yazar: Dr. Esra Nur TOLA

Yazışma Adresi: Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğ. Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

E-posta: perinatalog@hotmail.com

Tel: +90 (246) 211 92 41 **Gsm:** +90 (532) 792 10 84

Makale Geliş Tarihi: 27.02.2018

Makale Kabul Tarihi: 07.03.2018

DOI: http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.399436

Material and Methods: A total of 125 participants, 68 PCOS and 57 control, were recruited prospectively for our study. Basal hormone levels, biochemical parameters, and serum ferritin and C-reactive protein levels, were assessed and antropometric measurements were recorded. Body mass index (BMI) ≥ 25 kg/m² were accepted as obesity and waist-to-hip ratio (WHR) ≥ 0.80 was defined as abdominal obesity. IR was determined when the homeostasis model assessment of IR index (HOMA-IR) more than 3.16. CVD risk was accepted as the presence of at least two out of the criteria: 1. BMI > 25 kg/m², 2. Waist circumference ≥ 80 cm, 3. IR, and 4. Dyslipidemia.

Results: BMI, WHR, Ferriman-Gallway scores, dehidroepiandrostenodion sulphat, glucose, and HDL cholesterol was significantly decreased in PCOS group whereas trygliceride, LDL cholesterol and total cholesterol levels were distributed homogenously between groups. We could not find any difference in terms of serum ferritin and CRP levels between PCOS and control groups. Serum ferritin wasn't correlated to age, BMI, WHR, and FGS, whereas, CRP was positively correlated with BMI. There wasn't any association between investigated markers and biochemical parameters, and basal hormone levels. Any predictive effect of serum ferritin on the development of CVD risk was found among PCOS group and whole group. Serum CRP levels had positive predictive effect for the development of CVD among PCOS group and whole group. None of investigated markers were predictive for IR among PCOS group and whole group even after adjustment for obesity and abdominal obesity.

Conclusion: It seems to be any role of serum ferritin and CRP levels in the etiopathogenesis of PCOS in early adulthood period. Elevated CRP levels could be a predictive marker for the development of CVD risk among PCOS patients and whole group.

Keywords: ferritin, C-reactive protein, polycystic ovary syndrome

GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PKOS) reproduktif dönemdeki kadınlarda sık görülen, kozmetik ve reproduktif sonuçları olan bir endokrinopatidir ve sıklıkla menstrual düzensizlik ve hiperandrogenemi ile prezente olur (1). Uzun dönemde obezite, insülin rezistansı (IR), Tip 2 diyabet, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalık (KVH) gibi morbiditelerle ilişkilidir (2). Patofizyolojisi net aydınlatılamasa da PKOS'un hem klinik olarak ortaya çıkması hem de uzun dönem morbiditelerinin oluşumunda oksidatif stres (OS) ve kronik düşük dereceli inflamasyonun rolü olduğu düşünülmektedir (3, 4).

Ferritin demir homeostazisinde önemli görevleri olan, hücrede demir depolayan intraselüler bir proteindir ve serum ferritin seviyeleri sıklıkla vücut demir durumunu tahmin etmek için kullanılır (5).

Demirin güçlü oksidan özellikleri olup artmış demir seviyeleri pek çok hastalığın gelişiminden sorumlu olan OS ile ilişkilendirilmiştir. Serbest demir çok toksiktir ve Fenton reaksiyonuna katılarak OS'e katkıda bulunur (6). Demirin katalizlediği OS'in over dokusu ve granuloza hücre fonksiyonu üzerine zararlı etkisi olabilir (7). Ferritin aynı zamanda bir akut faz reaktanı olup inflamasyon durumunda artar ve metabolik sendrom, Tip 2 diabet ve PKOS gibi inflamasyonun suçlandığı süreçlerde yüksek seviyelerde bulunmuştur (8). Demir metabolizması kronik inflamasyon ve OS tarafından etkilenir (9). İnflamatuar sitokinler hücre yüzeyinde transferrin reseptörlerini artırarak dokuda demir depozisyonlarına neden olur (10). Hafif artmış demir depolarının glikoz metabolizması bozuklukları (IR ve Tip 2 diabet vb), obezite ve metabolik bozukluklara neden olduğuyla da ilgili çalışmalar vardır (8, 11, 12) ve bunun muhtemel mekanizmasının demirin promote ettiği OS'e bağlı doku ve organ hasarı olduğu düşünülmektedir (7). Demir fazlalığı diabet ve IR'nın patofizyolojik rol oynadığı hastalıklarda önemlidir ve demirin azaltılması diabeti ve IR'nin neden olduğu patolojik durumları önler ve tedavi eder (6). Abdominal obezite ve IR, PKOS etyopatogenezine katkıda bulunan major etmenlerdendir (13), bu da demir fazlalığının PKOS gelişimiyle IR yoluyla da ilgili olabileceğini düşündürür.

Akut faz reaktanlarından olan C-reaktif protein (CRP) düzeyinin Tip 2 diabet, hiperinsülinemi ve PKOS gibi inflamatuar süreçlerde yüksek olduğu gösterilmiştir (14). Serum CRP düzeyinin obez PKOS'lu hastalarda nonobez PKOS'lara göre daha yüksek olduğu ve hem obezlerde hem nonobezlerde 6 ay metformin tedavisiyle seviyelerinin düştüğü izlenmiştir (15). Yapılan çalışmalarda ayrıca ferritin, CRP gibi inflamasyonun akut faz reaktanlarının KVH'larda da arttığı gösterilmiştir (16).

PKOS etyopatogenezinde ve uzun dönem morbiditelerinin oluşumunda kronik inflamasyonun ve OS'nin etkisinin bilinmesi, ferritinin hem OS ve inflamasyon belirteci hem de PKOS oluşumuna katkıda bulunan IR gelişiminde rolünün anlaşılması, serum ferritin düzeyi ölçümünün vücutta demir yüklenmesini göstermede kolay, ucuz, standardize ve ulaşılabilir bir test olması ve CRP'nin de akut faz reaktanı olmasından yola çıkarak; çalışmamızda erken erişkinlik döneminde olan kadınlarda serum ferritin ve CRP düzeyinin PKOS etyopatogenezindeki rolünü ve antropometrik, biyokimyasal ve hormonal parametreler ile ilişkisini ortaya koymayı amaçladık. Çalışmamızda aynı zamanda serum ferritin ve CRP düzeyinin IR ve KVH gibi PKOS'un uzun dönem morbiditelerinin gelişmesinde potansiyel rollerini araştırmayı da planladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız Süleyman Demirel Üniversitesi (SDÜ) Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine başvuran 15-23 yaş arası genç hastalar üzerinde Ekim 2017 ve Şubat 2018 tarihleri arasında prospektif olarak planlandı. Çalışmamıza revize

Rotterdam kriterlerine göre PKOS tanısı konmuş 68 hasta (PKOS grubu) ve ovulatuvar siklusları olan 57 hasta (kontrol grubu) olmak üzere toplam 125 hasta katıldı. Hastalardan çalışmaya başlamadan önce yazılı onam alındı. Çalışmamız SDÜ Etik Kurulu tarafından 72867572.050.01.04-195060 protokol numarası ile onaylandı.

Hasta seçimi

Belirtilen kriterlerden en az ikisine sahip olan hastalar PKOS olarak kabul edildi. 1) Oligomenore (>35 gün uzun ya da <8-10/yıl az siklus varlığı) veya amenore (ilaç olmadan adet göremeyen); 2) fenotipik (Ferriman-Gallway skoru (FGS)>8) veya biyokimyasal (serbest testosteron>3.6 ng/ml ve/veya dehidroepiandrostenedion sülfat (DHEA-S)>9.7 µmol/l) hiperandrojenemi (17); 3) polikistik over varlığı (ultrasonda overyan hacim>10 cm³ ve çapı 2-9 mm arası ≥12 folikül varlığı).

Kontrol grubu normal overyan morfolojiye sahip, düzenli ovulatuvar menstrual siklusları olan (serum progesteron seviyesi siklusun 21. gününde >5 ng/ml, siklus uzunluğu 21-35 gün) ve benign jinekolojik nedenler ile polikliniğimize başvurmuş hastalardan oluşmaktaydı. Kontrol grubundaki hastaların serum androjen seviyeleri de normal aralıkta idi.

Hiperandrojeneminin sekonder nedenleri (konjenital adrenal hiperplazi, androjen üreten tümör, Cushing sendromu vb), endokrinopatiler (tiroid hormon bozuklukları, hiperprolaktinemi), sistemik hastalıklar (hipertansiyon, diabet, KVH), otoimmün hastalıklar, kanser, hemokromatozis, insülin sekresyonu veya lipoprotein metabolizmasını veya hipotalamo-hipofizo-overyan aksı değiştiren ilaç kullanımı olanlar, oral kontraseptif veya antiinflamatuvar ilaç kullananlar ve sigara-alkol kullanımı olan vakalar çalışmadan dışlandı. Katılımcılar en az 3 yıldır siklus gören ve son 6 ay içinde kan transfüzyonu almamış kişilerden oluşmaktaydı.

Bazal değerlendirme ve antropometrik ölçümler

Tüm hastalar bazal hormon değerleri ve overyan morfolojik özellikleri açısından siklusun 3. günü kan örneği ve pelvik ultrason ile değerlendirildi. Hastaların vücut kitle indeksi (VKİ), bel çevresi (WC), kalça çevresi (HC), bel kalça oranı (WHR) ve FGS skorları kaydedildi. VKİ≥25 kg/m² olan hastalar obez olarak tanımlandı. Bel çevresi son kaburga ile iliak krest arasındaki en geniş çaptan ve kalça çevresi büyük femoral trokanterler arası en geniş çaptan ölçüldü. WHR≥0.80 olması abdominal obezite olarak tanımlandı.

Laboratuvar incelemeleri

Tüm hastalardan siklusun 3. günü 12 saatlik açlık sonrası alınan venöz kan örnekleri 3000 rpm'de 10 dakika santrifuj edildi. Kan örneği, eğer serum progesteron>2 ng/ml veya östradiol>150 pg/ml ise gecikmiş ovulasyonu dışlamak için atıldı. Folikül stimulan hormon (FSH), luteinizan hormon (LH), östradiol, progesteron, DHEA-S, serbest testosteron düzeylerini içeren bazal hormon seviyeleri ve trigliserid (TG), total kolesterol, yüksek dansite-

li lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), açlık kan şekeri (AKŞ) ve insülin düzeylerini içeren biyokimyasal analiz hemen yapıldıktan kalan serum, ferritin ve CRP analizine kadar -80°C’de saklandı.

Serum ferritin seviyesi biyokimyasal otoanalizörde (TBA-2000FR; Toshiba Medical Systems Cooperation, Japan) ve CRP seviyesi BN II System (Siemens, Erlangen, Germany) kullanan nefelometrik metotla ölçüldü.

‘AKŞ (µmol/l) x Açlık insülin (mU/ml)/22.5’ formülüyle hesaplanan ‘Homeostasis model assessment of IR index’ (HOMA-IR) düzeyinin >3.16 olması IR olarak tanımlandı.

Amerikan Klinik Endokrinolojistler Cemiyetinin guideline’a göre belirtilen kriterlerden en az ikisine sahip olan hastalarda KVH gelişim riskinin arttığı kabul edildi: 1) VKİ>25 kg/m², 2) WC≥80 cm, 3) IR ve 4) Dislipidemi. Dislipidemi LDL≥110 mg/dl, HDL<35 mg/dl, TG≥150 mg/dl, ve total kolesterol>170 mg/dl kriterlerinden en az 1 kriterin varlığı olarak kabul edildi (18).

İstatistiksel analiz

Veriler ‘SPSS version 20.0 statistical program’ kullanılarak analiz edildi. p değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Devamlı değişkenlerin dağılımı Kolmogorov–Smirnov testi ile analiz edildi ve karşılaştırılmasında Student-t test ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sonuçlar ortalama±standart deviasyon (SD) olarak verildi. Serum ferritin ve CRP düzeyinin PKOS ile ilişkili klinik durumların gelişmesindeki prediktif değerini saptamak için multivariat lojistik regresyon analizi kullanıldı. Klinik, biyokimyasal ve hormonal parametrelerin ferritin ve CRP ile ilişkisini bulmak için korelasyon analizi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmamıza revize Rotterdam kriterlerine göre PKOS tanısı konmuş 68 hasta ve normal ovulatuvar siklusları olan 57 hasta olmak üzere toplam 125 hasta alındı.

Gruplar arası bazal karakteristik özellikler ve ferritin ve CRP düzeyleri

PKOS grubunun ortalama yaşı 18.87±2.49 yıl, kontrol grubunun ortalama yaşı 19.56±2.47 yıl idi. Her iki grup yaş, ortalama menarş yaşı ve siklusun 3. günü bakılan bazal hormon değerleri açısından homojen olarak dağılmıştı. VKİ, WHR ve FGS PKOS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti (p=0.002, p<0.0001 ve p<0.0001, sırayla). DHEA-S seviyeleri de PKOS grubunda (365.84±164.55 Ug/dl) kontrol grubuna (248.56±120.3 Ug/dl) göre daha yüksek (p<0.0001) iken serbest testosteron seviyeleri açısından iki grup arasında fark saptanmadı.

Biyokimyasal parametreler açısından AKŞ, insülin ve HOMA-IR indeksi PKOS grubunda kontrol

grubuna göre anlamlı yüksek bulunurken (p=0.02, p<0.0001 ve p<0.0001, sırayla); HDL kolesterol seviyesi PKOS grubunda (58.69±11.30 mg/dl) kontrol grubuna göre (66.67±8.94 mg/dl) anlamlı düşük saptandı (p<0.0001). TG, LDL ve total kolesterol seviyeleri açısından iki grup homojen olarak dağılmıştı.

Aneminin ferritin düzeyini azaltıcı etkisi olabileceğinden çalışma gruplarımız arası hemogloblin değerlerini de karşılaştırdık. Hemogloblin düzeyi PKOS grubunda 14.1±1.4 g/dl, kontrol grubunda ise 13.1±1.2 g/dl idi. Her iki grup arasında hemogloblin düzeyleri açısından anlamlı fark izlenmedi (p=0.5). Araştırdığımız parametrelerden serum ferritin düzeyleri PKOS grubunda 24.53±15.39 ng/ml iken kontrol grubunda 25.98±19.13 ng/ml idi. Serum CRP seviyeleri ise kontrol grubunda 2.72±1.99 mg/dl ve PKOS grubunda 3.35±3.44 mg/dl düzeylerinde idi. Serum ferritin ve CRP seviyeleri açısından iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi. Gruplar arası bazal karakteristik özellikler ve ferritin ve CRP düzeyleri Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1: Gruplar arası bazal karakteristik özellikler ve ferritin ve CRP düzeyleri.

	Kontrol grubu (n=57)	PKOS grubu (n=68)	p değeri
Yaş (yıl)	19.56±2.479	18.87±2.49	0.12 ^a
VKİ (kg/m ²)	22.12±3.45	24.26±4.05	0.002^a
WHR	0.75±0.06	0.80±0.07	<0.0001^a
Menarş yaşı	12.91±1.13	12.88±1.37	0.89 ^b
FGS	5.54±3.78	11.56±5.81	<0.0001^a
Bazal hormonlar			
FSH (mIU/ml)	6.67±1.74	6.35±1.92	0.34 ^a
LH (mIU/ml)	7.35±5.38	8.41±5.87	0.3 ^a
FSH/LH	1.28±0.83	1.27±1.86	0.9 ^a
Estradiol (pg/ml)	31.59±15.36	34.09±18.09	0.4 ^a
DHEA-S (Ug/dl)	248.56±120.30	365.84±164.55	<0.0001^b
Serbest testosteron (pg/ml)	1.56±0.72	1.85±1.02	0.08 ^a
AKŞ (mg/dl)	86.41±9.13	89.56±5.60	0.02^b
İnsülin (µU/ml)	7.39±3.53	15.22±10.06	<0.0001^a
HOMA-IR	1.59±0.81	3.39±2.26	<0.0001^b
TG (mg/dl)	93.04±45.18	92.16±39.88	0.9 ^a
HDL (mg/dl)	66.67±8.94	58.69±11.30	<0.0001^b
LDL (mg/dl)	76.81±35.54	79.60±35.08	0.6 ^a
Total kolesterol (mg/dl)	161.68±38.57	154.81±33.15	0.2 ^a
Hb (g/dl)	13.1±1.2	14.1±1.4	0.5^a
Ferritin (ng/ml)	25.98±19.13	24.53±15.39	0.6 ^b
CRP (mg/dl)	2.72±1.99	3.35±3.44	0.2 ^a

Sonuçlar ortalama±standart deviasyon olarak ifade edilmiştir.

PKOS: Polikistik over sendromu; VKİ: Vücut kitle indeksi; WHR: Bel kalça oranı; FGS: Ferriman–Gallway skoru; FSH: Folikül stimulan hormon; LH: Luteinizan hormon; DHEA-S: Dehidroepiandrostenedion sülfat; AKŞ: Açlık kan şekeri; HOMA-IR: Homeostasis model assessment of insulin resistance; TG: Trigliserid; HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein; LDL: Düşük dansiteli lipoprotein; Hb: Hemogloblin; CRP: C-reaktif protein.

a İstatistiksel karşılaştırmalar Student-t test ile yapılmıştır.

b İstatistiksel karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi ile yapılmıştır.

Serum ferritin ve CRP düzeyinin antropometrik, hormonal ve biokimyasal parametreler ile ilişkisi

Araştırılan parametrelerin antropometrik ölçümler ve hirsutizm derecesi ile ilişkisine bakıldığında serum ferritin düzeyinin yaş, VKİ, WHR ve FGS skorları ile ilişkisi bulunmazken serum CRP düzeyleri VKİ ile pozitif korele olarak bulundu ($p < 0.0001$, $r = 0.37$).

Biyokimyasal parametreler (AKŞ, insulin, HOMA-IR, TG, HDL, LDL, total kolesterol) ve bazal hormon düzeyleri (FSH, LH, östradiol, serbest testosteron, DHEA-S) ile serum CRP ve ferritin düzeylerinin arasında korelasyon bulunmadı ($p > 0.05$). Araştırılan belirteçler ile antropometrik, hormonal ve biokimyasal parametrelerin korelasyonu Tablo 2'de gösterilmiştir.

Serum ferritin ve CRP düzeyinin PKOS ile ilişkili klinik durumlarla ilişkisi

Kardiyovasküler hastalık

Serum ferritin ve CRP düzeyinin hem PKOS grubu içinde hem tüm hasta grubu içinde KVH gelişim riski için prediktif etkisine bakıldığında serum ferritin düzeyinin KVH gelişim riski için prediktif etkisi bulunmazken serum CRP düzeyi KVH gelişim riskini öngörmeye hem tüm çalışma grubu içinde [$p = 0.002$, $\beta = 0.26$, OR (%95 CI)=1.30 (1.10-1.54)] hem de PKOS grubu içinde [$p = 0.03$, $\beta = 0.23$, OR (%95 CI)=1.26 (1.02-1.56)] pozitif prediktif değere sahipti (Tablo 3).

Tablo 2: Serum ferritin ve CRP düzeylerinin antropometrik, hormonal ve biokimyasal parametreler ile ilişkisi.

		Yaş	VKİ	WHR	FGS	AKŞ	İnsülin	HOMA-IR	TG	HDL	LDL	Kolesterol	FSH	LH	E2	DHEAS	s-test
Ferritin	r	0.05	0.06	-0.05	0.09	-0.07	-0.04	-0.04	0.07	-0.05	0.15	0.16	0.004	0.09	-0.04	0.09	0.1
	p	0.5	0.4	0.5	0.27	0.42	0.6	0.5	0.4	0.5	0.08	0.06	0.9	0.31	0.6	0.2	0.1
CRP	r	0.1	0.37	0.1	0.18	0.1	0.07	0.08	0.08	0.05	-0.07	0.004	0.04	0.08	0.15	0.06	0.05
	p	0.2	<0.0001	0.09	0.04	0.2	0.4	0.3	0.3	0.5	0.3	0.9	0.6	0.3	0.08	0.4	0.5

VKİ: Vücut kitle indeksi; WHR: Bel kalça oranı; FGS: Ferriman-Gallway skoru; AKŞ: Açlık kan şekeri; HOMA-IR: Homeostasis model assessment of insulin resistance; TG: Trigliserid; HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein; LDL: Düşük dansiteli lipoprotein FSH: Folikül stimulan hormon; LH: Luteinizan hormon; E2: Estradiol; DHEA-S: Dehidroepiandrostenodion sülfat; s-test: serbest testosteron; CRP: C-reaktif protein.

*Spearman veya Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır.

Tablo 3: Serum ferritin ve CRP düzeylerinin kardiyovasküler hastalık gelişiminde prediktif etkisi.

		β	p değeri	OR	95% CI for OR	
					Alt	Üst
Tüm grup	CRP	0.26	0.002	1.30	1.1	1.54
	Sabit	-1.37	0.000	0.25		
PKOS grubu	CRP	0.23	0.03	1.26	1.02	1.56
	Sabit	-0.60	0.12	0.54		

Kovaryatlar: Ferritin, CRP.

CRP: C-reaktif protein; PKOS: Polikistik over sendromu.

*Multivariat lojistik regresyon analizi kullanılmıştır.

İnsülin direnci

Serum ferritin ve CRP düzeylerinin IR gelişimi üzerine etkisine bakıldığında ne tüm çalışma grubu içinde ne de POS grubu içinde araştırdığımız parametrelerin hiçbirisi IR gelişimi için prediktif değere sahipti (Tablo 4).

Lojistik regresyon analizinde obezite ve abdominal obeziteye göre düzeltme yapıldıktan sonra ise tüm hasta grubunda abdominal obezite IR gelişimi için pozitif prediktif etkiye sahipti [$p = 0.01$, $\beta = 1.1$, OR (%95 CI)=0.3 (0.14-0.78)]. Serum ferritin ve CRP düzeylerinin ise obezite ve abdominal obezitenin etkisi çıktıktan sonra da IR gelişimi üzerine prediktif etkisi izlenmedi (Tablo 5).

TARTIŞMA

Vücudun demir durumunu göstermede kullanılan, intraselüler bir protein olan ferritin hem inflamasyonun hem de OS'nin önemli belirteçlerinden bir tanesidir, hatta inflamatuvar durumlarda demir eksikliği olsa bile serum ferritini yükselebilir (5, 8). Ferritin aynı zamanda hafif artmış seviyelerinde bile glikoz metabolizmasında bozukluklara yol açar (8). CRP de akut faz reaktanlarından biri olup inflamatuvar durumlarda serum seviyesi yükselir (14). İnflamasyon, OS ve IR'nin PKOS etyopatogenezindeki rolü yıllardır pek çok çalışma ile araştırılmış ve PKOS'un hem etyopatogenezinde hem de uzun dönem morbiditelerinin oluşmasında suçlanmıştır (3, 4, 19). Buradan yola çıkarak serum ferritin ve CRP düzeylerinin PKOS gelişimindeki rolünü

Tablo 4: Serum ferritin ve CRP düzeylerinin insülin rezistansı gelişiminde prediktif etkisi.

			β	p değeri	OR	95% CI for OR	
						Alt	Üst
Tüm grup	Basamak 1	CRP	0.04	0.53	1.04	0.91	1.19
		Sabit	-1.3	0.000	0.27		
	Basamak 2	Sabit	-1.17	0.000	0.3		
		Sabit	-1.17	0.000	0.3		
PKOS grubu	Basamak 1	Ferritin	0.005	0.77	1.005	0.97	1.037
		Sabit	-0.59	0.21	0.55		
	Basamak 2	Sabit	-0.48	0.05	0.61		
		Sabit	-0.48	0.05	0.61		

Kovaryatlar: Ferritin, CRP.

*Multivariat lojistik regresyon analizi kullanılmıştır.

Tablo 5: Obezitenin etkisi dışlandıktan sonra serum ferritin ve CRP düzeylerinin insülin rezistansı gelişiminde prediktif etkisi.

			β	p değeri	OR	95% CI for OR	
						Alt	Üst
Tüm grup		Abdominal obezite	1.1	0.01	0.3	0.14	0.78
		Sabit	-0.6	0.03	0.54		
PKOS	Basamak 1	Abdominal obezite	0.54	0.29	0.58	0.21	1.59
		Sabit	-0.25	0.42	0.77		
	Basamak 2	Sabit	-0.48	0.05	0.61		
		Sabit	-0.48	0.05	0.61		

Kovaryatlar: Ferritin, CRP, obezite, abdominal obezite.

*Multivariat lojistik regresyon analizi kullanılmıştır.

araştırdığımız çalışmamızda PKOS grubunda kontrol grubuna göre ferritin ve CRP düzeylerini daha yüksek bulmuş olsak da iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark izlemedik. Çalışmamıza benzer şekilde Ağaçayak ve ark. yaptıkları çalışmalarında, PKOS ve kontrol grubu arasında inflamasyon belirteçlerinden olan neopterin, interlökin-6, tümör nekrozis faktör- α ve CRP seviyelerini benzer bulmuşlardır (20). PKOS hastalarında neopterin ve CRP düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulan çalışmalar da vardır (19).

PKOS'ta serum ferritin seviyesini araştıran sınırlı çalışma vardır ve çalışmalarda genellikle PKOS'ta serum ferritin seviyesi yüksek bulunmuştur (8). Yüksek ferritin seviyesine sahip kadınlarda PKOS ve hiperandrojenemi riskinin daha yüksek olduğu ve ferritin seviyeleri ile siklus uzunluğu ve androjen yüksekliği arasında pozitif bir ilişki olduğu bulunmuştur (21). Martinez-Garcia ve ark., ferritin yüksekliğine katkıda bulunan kanser, inflamasyon ve enfeksiyöz hastalık gibi durumlara sahip olmayan obez ve nonobez PKOS'larda VKİ ve obezite derecesi eşleştirilmiş kontrollere göre serum ferritin düzeyini yüksek bulmuşlardır (12). PKOS ve artmış ferritin düzeylerinin arasındaki ilişkinin nedeni olarak oligomenore nedeni ile olan azalmış kan kaybı ve PKOS hastalarında artmış demir absorpsiyonuna neden olan azalmış hepsidin seviyeleri öne sürülmüştür (22). Ayrıca vücutta ve overde demir birikiminin OS'i artırarak PKOS'lu kadınlarda gonadal fonksiyonun azalmasına neden olabileceği ve OS'de ve insülin sinyal yolunda etkili olan faktörlerin granuloza hücre disfonksiyonunda görevli olabileceği düşünülmektedir (7). Serum ferritin seviyeleri obeziteden etkilenir, çünkü obezite ve demir metabolizması arasında ilişki tespit edilmiştir (23). Serum ferritin düzeyi normal kilolu PKOS'ta kontrollere göre benzer bulunurken, kilolu ve obez PKOS'ta kontrollere göre yüksek bulunmuştur (15). PKOS'ta ferritin seviyelerini araştıran yukarıda belirtilen çalışmalar genelde reproduktif dönem kadınları kapsamakta olup katılımcıların yaş aralığı 21-35 yaştır. Çalışmamız ise daha çok adolesan ve genç yaş kadınları kapsamakta ve katılımcıların yaş ortalaması daha genç (ortalama 19 yaş) olup, yaş aralığı da daha dar idi. Sonuçlardaki farklılıklar çalışma gruplarının yaş ortalamasının farklı olmasından veya ilerleyen yaşla beraber belirginleşen obezite, IR ve oligomenorenin kan kaybını belirgin azaltması etkisi ile ferritin ve CRP seviyelerinin yükseliyor olmasından kaynaklanabilir. Çalışma grubumuzun hem obez hem nonobez hastaları içeriyor olması ve çalışma grupları arasında VKİ'nin anlamlı farklı olması ve örneklemimizin kısmen küçük olması diğer çalışmalarla sonuçlarımızın farklı çıkmasının bir nedeni olabilir.

Çalışmamızda serum ferritin düzeyinin hem tüm çalışma grubunda hem PKOS grubu içinde antropometrik, hormonal ve biyokimyasal parametreler ile ilişkisini bulamazken; serum CRP düzeyleri VKİ arasında pozitif korelasyon bulduk. Ko ve ark. obeziteden bağımsız olarak artmış demir ile hipertrigliseridemi arasında ilişki bulmuştur (21).

Aynı çalışmada serum ferritin ve total kolesterol düzeyi arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (21). PKOS hastalarında yapılan başka bir çalışmada ise, çalışmamıza benzer şekilde, serum ferritin seviyeleri ile CRP, VKİ, WHR ve HOMA-IR arasında metformin tedavisinden önce veya sonra herhangi bir ilişki bulunmazken, CRP ile VKİ ve IR arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (24). Obezlerde, CRP ile abdominal obezite ve IR arasında ilişki bulunmuştur (14). PKOS hastalarında antropometrik ölçümlerin, özellikle WHR'nin, metforminle düzeltilebildiği ve WHR'deki azalma sonucu CRP düzeylerinde düşme olduğu izlenmiştir (15). Nonobez kadınlarda serum ferritin düzeyi ile HOMA-IR indeks arasında bir ilişki tespit edilememiştir (25). Reprodüktif dönemdeki kadınlarda ferritin ve hiperandrojenemi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (12). Çalışmamızın adolesan ve genç yaş grubu kadınları kapsamı, diğer çalışmaların ise daha çok reproduktif dönemi kapsamı farklı sonuçların nedeni olabilir.

Serum ferritin ve CRP düzeylerinin KVH gelişim riski üzerine prediktif etkisini incelediğimizde, çalışmamızda, serum CRP düzeylerinin hem tüm çalışma grubu içinde hem de PKOS grubu içinde KVH gelişim riski üzerine pozitif prediktif etkisini izlerken, serum ferritin düzeylerinin KVH gelişimi üzerine herhangi bir etkisini izlemedik. Kronik inflamasyonun PKOS hastalarında KVH riskini arttırdığı gösterilmiştir (16). Nonobez katılımcıları içeren diğer bir çalışmamızda serum neopterin, CRP düzeylerinin ve tam kan sayımı inflamatuvar belirteçlerinin hiç birinin ne PKOS grubunda ve ne de tüm grupta KVH gelişim riski üzerine herhangi bir etkisini izlemedik (19). Artmış serum ferritin düzeylerinin nonobezlerde metabolik sendromun bir parçası olabileceği gösterilmiştir (25). Ferritinin metabolik bozukluğun iyi bir indikatörü olduğu ve serum ferritin düzeyini ölçmenin özellikle reproduktif yaş kadınlarda KVH riskini değerlendirmede faydalı olabileceği düşünülmektedir (21). Yapılan çalışmalarda KVH gelişim için risk faktörlerinin farklı alınması ve yine çalışmamıza katılan katılımcıların yaş ortalamasının daha genç grubu içermesi çalışmalar arasındaki farklı sonuçların nedeni olabilir.

Çalışmamızda IR gelişimi üzerine ferritin ve CRP'nin herhangi bir etkisi izlenmezken obezite ve abdominal obezite için düzeltilme yapıldıktan sonra tüm çalışma grubunda abdominal obezitenin IR gelişimi üzerine pozitif prediktif etkisini izledik. Genel popülasyonda artmış vücut demir depoları ve metabolik bozukluklar (anormal glikoz tolerans testi, diyabet, obezite, IR, hipertansiyon) arasında ilişki bulunmuştur (8, 11, 12). PKOS'lu kadınları içeren bir çalışmada ise serum ferritin düzeyinin artması obezite, IR ve oligomenore ciddiyeti ile ilişkili bulunmuştur (7). IR'nin obezite ve özellikle abdominal obeziteden etkilenmesi nedeniyle obez ve nonobez grubu ayrı ayrı inceleyen çalışmalar mevcuttur. Nonobez PKOS hastalarında abdominal obezite için düzeltilme yapıldıktan sonra serum CRP düzeyinin IR için prediktif olmadığı bulunmuştur (19).

Obez kadınlarda yüksek serum ferritin düzeyi IR ve metabolik durumlarla ilişkili bulunurken bu ilişki nonobezlerde izlenmemiştir (21). Obez ve nonobezlerde ferritin ve IR'nin farklı ilişkisi obez ve nonobezlerde artmış serum ferritinin IR ile etkileşiminin farklı mekanizmalarla olabileceğini düşündürmüştür. Fernáandez-Real ve ark. demir ve glikoz metabolizması arasında bilateral bir ilişki olduğunu, demirin insülin sekresyonu ve sensitivitesini insülinin de demir metabolizmasını etkilediğini söylemektedir (6). Biz çalışmamızda katılımcıları obez ve nonobez diye gruplara ayırmadığımız için ferritin ve CRP'nin IR üzerine etkisini araştırırken regresyon analizi ile obezite ve abdominal obezitenin etkisini dışlayıp daha net bir sonuç elde etmek istedik.

Örneklem sayısının küçük olması ve çalışma grubumuzun bazı fizyolojik durumların PKOS'un klinik bulguları ile üst üste binebildiği adolesan ve genç yaş grubunu içermesi çalışmamızın major limitasyonudur. Bu durumdan kaynaklanabilecek sorunları en aza indirmeye çalışmak için menarş başlayalı en az 3 yıl geçen hastaları çalışmamıza almış olsak da oligomenoreesi 2 yıldan fazla devam etmeyen ve hiperandrojeneminin klinik veya biyokimyasal bulguları olan adolesanlarda PKOS tanısı koyarken dikkatli olunmalıdır. Serum ferritin düzeyi yaş ve etnisiteye göre farklılık gösterdiği için çalışmamıza katılan tüm hastalar aynı coğrafik bölgeden ve dar bir yaş aralığında seçildi. Diğer yandan katılımcıların yaş aralığının çok dar olması sonuçlarımızın genelleştirilmesini de kısıtlayabilir. Çalışmamızın diğer bir limitasyonu grupların VKİ ile eşleştirilmemiş olmasıydı çünkü serum ferritin düzeyleri VKİ'den etkilenebilmektedir. Multilojistik regresyon analiziyle obezite ve abdominal obezitenin etkisini dışlayarak bu durumdan kaynaklanabilecek biasları en aza indirmeye çalıştık.

Sonuç olarak, erken erişkinlik döneminde serum ferritin ve CRP düzeylerinin PKOS gelişiminde etkisi görünmemektedir. Serum CRP düzeyleri hem PKOS grubunda hem genel popülasyonda KVH gelişim riskini öngörmede bir belirteç olabilir. Ferritin ve CRP'nin PKOS'un etyopatogenezindeki rolünü ve PKOS'un uzun dönem morbiditelerinin gelişimindeki etkisini araştırmak için iyi dizayn edilmiş büyük örneklemli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Lauritsen MP, Bentzen JG, Pinborg A, Loft A, Forman JL, Thuesen LL, Cohen A, Hougaard DM, Nyboe Andersen A. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a normal population according to the Rotterdam criteria versus revised criteria including anti-Müllerian hormone. *Hum Reprod.* 2014;29(4):791-801.
2. Li R, Zhang Q, Yang D, Li S, Lu S, Wu X, Wei Z, Song X, Wang X, Fu S, Lin J, Zhu Y, Jiang Y, Feng HL, Qiao J. Prevalence of polycystic ovary syndrome in women in China: a large community-based study. *Hum Reprod.* 2013;28(9):2562-9.
3. Hyderali BN, Mala K. Oxidative stress and cardiovascular complications in polycystic ovarian syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;191:15-22.
4. Turan V, Sezer ED, Zeybek B, Sendag F. Infertility and the presence of insulin resistance are associated with increased oxidative stress in young, non-obese Turkish women with polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2015;28(2):119-23.
5. Ong SY, Nicoll AJ, Delatycki MB. How should hyperferritinaemia be investigated and managed? *Eur J Intern Med.* 2016;33:21-7.
6. Fernández-Real JM, Lopez-Bermejo A, Ricart W. Cross-talk between iron metabolism and diabetes. *Diabetes.* 2002;51(8):2348-54.
7. Yang JH, Chou CH, Yang WS, Ho HN, Yang YS, Chen MJ. Iron stores and obesity are negatively associated with ovarian volume and anti-Müllerian hormone levels in women with polycystic ovary syndrome. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2015;54(6):686-92.
8. Escobar-Morreale HF, Luque-Ramirez M, Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero JL, Sancho J, San Millan JL. Body iron stores are increased in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care.* 2005;28(8):2042-4.
9. Escobar-Morreale HF, Luque-Ramirez M, San Millan JL. The molecular-genetic basis of functional hyperandrogenism and the polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev.* 2005;26(2):251-82.
10. Fernandez-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev.* 2003;24(3):278-301.
11. Kim CH, Kim HK, Bae SJ, Park JY, Lee KU. Association of elevated serum ferritin concentration with insulin resistance and impaired glucose metabolism in Korean men and women. *Metabolism.* 2011;60(3):414-20.
12. Martinez-Garcia MA, Luque-Ramirez M, San-Millan JL, Escobar-Morreale HF. Body iron stores and glucose intolerance in premenopausal women: role of hyperandrogenism, insulin resistance, and genomic variants related to inflammation, oxidative stress, and iron metabolism. *Diabetes Care.* 2009;32(8):1525-30.
13. Escobar-Morreale HF, San Millan JL. Abdominal adiposity and the polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab.* 2007;18(7):266-72.
14. Festa A, D'Agostino R, Jr., Tracy RP, Haffner SM, Insulin Resistance Atherosclerosis S. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes.* 2002;51(4):1131-7.
15. Morin-Papunen L, Rautio K, Ruokonen A, Hedberg P, Puukka M, Tapanainen JS. Metformin reduces serum C-reactive protein levels in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(10):4649-54.
16. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2000;342(12):836-43.
17. Fruzzetti F, Perini D, Lazzarini V, Parrini D, Genazzani AR. Hyperandrogenemia influences the prevalence of the metabolic syndrome abnormalities in adolescents with the polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2009;25(5):335-43.
18. NCEP. Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. National Cholesterol Education Program (NCEP): Highlights of the report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics* 1992;89(3):495-501.
19. Tola EN, Yalcin SE, Dugan N. The predictive effect of inflammatory markers and lipid accumulation product index on clinical symptoms associated with polycystic ovary syndrome in nonobese adolescents and younger aged women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;214:168-72.
20. Agacayak E, Tunc SY, Sak S, Basaranoglu S, Yuksel H, Turgut A, et al. Levels of Neopterin and other Inflammatory Markers in Obese and Non-Obese Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Med Sci Monit.* 2015;21:2446-55.
21. Ko PC, Huang SY, Hsieh CH, Hsu MI, Hsu CS. Serum ferritin levels and polycystic ovary syndrome in obese and nonobese women. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2015;54(4):403-7.
22. Escobar-Morreale HF. Iron metabolism and the polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab.* 2012;23(10):509-15.
23. Aigner E, Feldman A, Datz C. Obesity as an emerging risk factor for iron deficiency. *Nutrients.* 2014;6(9):3587-600.
24. Behradmanesh S, Ranjbar Omrani GH, Ghazanfarpour F, Baradaran A. Effect of metformin on serum ferritin level in women with polycystic ovary syndrome. *Iran Red Crescent Med J.* 2011 Jul;13(7):487-92.
25. Yoo KD, Ko SH, Park JE, Ahn YB, Yim HW, Lee WC, Park YM. High serum ferritin levels are associated with metabolic risk factors in non-obese Korean young adults: Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) IV. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;77(2):233-40.

Gebeliğin İlk Üç Ayında Rubella Ve Toxoplasma Enfeksiyonlarının Taranması

Screening Rubella And Toxoplasma Infections In First Trimester of Pregnancy

Akın USTA M.D. ¹, Meryem HOCAOĞLU M.D. ², Abdulkadir TURGUT M.D. ³
Osman KILINÇ M.D. ⁴, Ceyda Sancaklı USTA M.D. ⁵, Eylem Şen DALKIRAN M.D. ⁶

1. Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, Balıkesir, Türkiye
2. Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, İstanbul, Türkiye
3. Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, İstanbul, Türkiye
4. Balıkesir Atatürk Devlet Hastanesi, Mikrobiyoloji Bölümü, Balıkesir, Türkiye
5. Balıkesir Atatürk Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Balıkesir, Türkiye
6. Balıkesir Atatürk Devlet Hastanesi, Çocuk Hastalıkları Bölümü, Balıkesir, Türkiye

ÖZET

Amaç: Rubella ve toxoplazma enfeksiyonları konjenital anomalilerin başlıca sebepleri arasında yer almaktadır. Bu çalışmanın amacı gebelikte rubella ve toxoplazma gondii enfeksiyon oranını değerlendirmek ve enfeksiyonlar ile ilişkili risk faktörlerinin tespitidir.

Gereçler ve Yöntem: Bu retrospektif çalışmada Ocak 2014 – Aralık 2014 arasında önceden rubella ve toxoplazma açısından serolojik durumu bilinmeyen 2947 gebenin sonuçları değerlendirildi. Hastaların çalışmaya dahil edilme kriteri olarak gebeliğin ilk trimesterinde rubella ve toxoplazma enfeksiyon taraması için IgG ve IgM antikorları ile değerlendirilmiş olması alındı. Tarama için standart bir protokol kullanıldı. Bu protokolda gebelerden alınan serum örneklerinde rubella ve toxoplazma antijenine karşı IgG ve IgM antikor seviyeleri ölçüldü.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların hiçbirinde tek başına IgM antikor pozitifliğine rastlanmadı. IgM antikor artmış olan 55 gebenin avidite değerlendirilmesinde 52'sinde yüksek avidite tespit edildi ve akut enfeksiyon dışlandı. Bununla birlikte rubella IgG ve IgM antikorları yüksek tespit edilen 2 gebede avidite sonucunun düşük olduğu ve toxoplazma IgG ve IgM antikorları yüksek tespit edilen 1 gebenin avidite sonucu sınırdaki düşük olduğu ve akut enfeksiyon ihtimali tespit edildi. Gebelik sonuçları açısından değerlendirildiğinde ise toxoplazma seropozitivitesi olan hastalarda abortus oranını yüksek olduğu tespit edildi.

Sonuç: Gebelik öncesi serolojik durumu bilinmeyen hastalarda akut rubella ve toxoplazma gondii enfeksiyonlarının tespiti için enfeksiyon ajanlarına karşı IgG ve IgM antikorlarının değerlendirilmesi ve şüpheli sonuçlar varlığında IgG avidite testinin yapılması kabul edilebilir bir yaklaşımdır.

Anahtar Kelimeler: rubella, toxoplazma, avidite testi, abortus

ABSTRACT

Objective: Rubella and toxoplasma infections are considered as causes of congenital anomalies. The aim of this study was to evaluate the incidence of rubella and toxoplasma infections in pregnancy and determine risk factors which related with infection.

Material and Methods: This retrospective study was conducted in January 2014- December 2014. In this study, the screening of rubella and toxoplasma test results of 2947 pregnant women with unknown pre-pregnancy serological status were evaluated. The women who were screened for rubella and toxoplasma with immunoglobulin (Ig) G and IgM antibodies in first trimester of present pregnancy included. The screening protocol was standardized. Both IgG and IgM antibodies for screening rubella and toxoplasma were evaluated.

İletişim Bilgileri

Sorumlu Yazar: Dr. Meryem HOCAOĞLU

Yazışma Adresi: İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğt. ve Arş. Hast., Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, Türkiye

E-posta: dr.meryemtaskiran@gmail.com

Tel: +90 (216) 566 66 00

Makale Geliş Tarihi: 27.11.2017

Makale Kabul Tarihi: 02.03.2018

DOI: <http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.358407>

Results: Presence of IgM antibody positivity alone was not detected in any women. High avidity was detected in 52 out of 55 women who were IgM antibody positive, which excluded primary infection. Two women were positive for rubella IgG and IgM antibodies with low avidity index were considered have acute infection. In one woman with IgG and IgM antibodies positive against Toxoplasma gondii, avidity index was borderline and susceptible to acute infection during pregnancy. High abortion rates were revealed in women who diagnosed with toxoplasma seropositivity.

Conclusion: Assessment of IgG and IgM antibodies followed by IgG avidity testing for inconclusive results represents an acceptable approach in pregnant women with unknown pre-pregnancy serological status.

Keywords: cytomegalovirus, rubella, toxoplasma, avidity test, abortion

GİRİŞ

Intrauterin yaşamda fetusun enfeksiyon hastalıklarından korunması anneden transplasental yolla geçen IgG antikorları ile oluşan pasif immunizasyon ile sağlanmaktadır. IgG2 tipi antikorların plasentayı geçememesi nedeniyle özellikle kapsüler/polisakkarit antijen yapısındaki enfeksiyon ajanları intrauterin fetal enfeksiyonlara neden olabilmektedir (1,2). Sağlıklı yetişkinlerde bu tür enfeksiyonlar ya asemptomatik ya da hafif semptomlara neden olurken, fetusta gebelik haftasına bağlı olarak kalıcı sekellere ve intrauterin veya yenidoğan döneminde ölümlere sebep olabilmektedir.

Rubella tek sarmallı RNA virüsünün sebep olduğu bulaşıcı bir hastalıktır. Gebelikte maternal akut rubella enfeksiyonunun fetusa bulaşma ihtimali gebeliğin ilk 11 haftasında ve 36. haftadan sonra artmaktadır. Fetusta konjenital hastalık oluşma ihtimali ilk trimesterde çok yüksektir ve tüm konjenital rubella enfeksiyonlarının %90'ını oluşturmaktadır. İlerleyen gebelik haftasıyla birlikte konjenital enfeksiyon oluşma ihtimali giderek azalmaktadır (3). Sağlıklı kişilerde rubella enfeksiyonunun genellikle asemptomatik veya subklinik şikayetlerle geçirildiğinden maternal rubella enfeksiyonun klinik tanısı zordur. Bu nedenle gebelikte rubella enfeksiyonu tespiti anti-rubella IgG ve IgM antikorları ile yapılmaktadır. Rubella enfeksiyonu için tarama yapılan gebelerde, gebelik öncesi veya erken gebelik dönemde negatif tespit edilen anti rubella antikorlarının ilerleyen gebelik haftalarında pozitif tespit edilmesi (serokonversiyon) akut enfeksiyon için fikir verici olabilir.

Ayrıca, IgM antikorları genellikle virüsün bulaşmasından 4-5 hafta sonra maternal dolaşımında tespit edilebilir ve anti-rubella IgM pozitifliği bazen akut enfeksiyon ile ilişkili olabilir (4). Bunlarla birlikte pozitif tespit edilen anti-rubella IgM durumunda, akut enfeksiyonu rekürrensten ayırmak çok önemlidir. Böyle durumlarda avidite değerlendirmesi yardımcı olabilir (5).

Toxoplazma Gondii genellikle insanlarda subklinik enfeksiyona sebep olan hücre içi parazittir. Bu parazit insanlara enfekte hayvan etinin pişirilmeden yenmesi ya da kedilerin bıraktığı ookistlerin solunum yoluyla alınmasıyla bulaşır. Akut toxoplazma enfeksiyonunun tespiti anti-toxoplazma IgM antikorlarının pozitif olması veya anti-toxoplazma IgG antikor titresinin 4 kat veya daha fazla artmasıyla yapılabilir. Ayrıca akut enfeksiyon durumunda Anti Toxoplazma IgM antikorları parazitin bulaşmasından 1-2 hafta sonra tespit edilebilir. IgM antikor seviyesi enfeksiyonun bulaşmasından 6-8 hafta sonra en yüksek düzeye ulaşırken pozitifliği 2 seneye kadar sürebilmektedir (6). Bu nedenle IgM antikorlarının serumda tespit edilmesi her zaman akut enfeksiyonu göstermeyebilir. Böyle durumlarda IgG avidite değerlendirmesi yada toxoplazma antigenine bağlanma gücünü değerlendirmek akut enfeksiyonları ayırt etmede yardımcı olabilir (7,8). Gebelikte rubella ve toxoplazma enfeksiyonlarının tespiti göz önüne alındığında, asıl amaç gebelik dönemindeki akut enfeksiyonları fark etmektir. Serokonversiyon tespiti akut enfeksiyonları tanımda ideal bir standart sunmasına rağmen, çoğu gebede geriye dönük olarak serolojik dataya ulaşmak nadiren mümkün olmaktadır. Bu nedenlerden dolayı bu tür enfeksiyonları tarama metodları dünyada hala tartışma konusudur.

Bu çalışmanın amacı gebelikte rubella ve Toxoplazma Gondii enfeksiyon oranının değerlendirilmesi ve enfeksiyonlar ile ilişkili risk faktörlerinin tespitidir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu retrospektif çalışma Ocak 2014 – Aralık 2014 arasında gebelik öncesi rubella ve toxoplazma açısından serolojik durumu bilinmeyen 2947 gebe kadında yapılmıştır. Hastaların çalışmaya dahil edilme kriteri olarak gebeliğin ilk trimesterinde rubella ve toxoplazma enfeksiyon taraması için IgG ve IgM antikorları ile değerlendirilmiş olması alınmıştır. Çalışma Balıkesir Üniversitesi, Tıp fakültesi Etik Kurul'u tarafından onaylanmıştır.

Çalışmaya, 17- 48 yaş gebeler dahil edildi. Rubella ve Toksoplasma gondii (T. gonii) için serolojik değerlendirme gebeliğin 6-12 haftalarında yapıldı. Çalışma grubundaki hastalar gebeliğin sonuna kadar takip edildi. Hastaların yeni doğan bebekleri çocuk hastalıkları uzmanı tarafından muayene edildi. Bu çalışma Balıkesir bölgesindeki kırsal kesim için model niteliğindedir. Tanıma için standart bir protokol kullanıldı. Bu protokolda gebelerden alınan serum örneklerinde rubella ve toxoplazma antijenine karşı IgG ve IgM antikor seviyeleri ölçüldü.

Antikor titreleri Enzyme linked fluorescent assay (VIDAS, Biomerieux, France) cihazı kullanılarak değerlendirildi. Üreticinin talimatlarına göre IgG seviyesi rubella için 10IU/ml den, T gondii için 3 IU/ml den fazla olanlar pozitif kabul edildi. Rubella için 1.6IU/ml, T gondii için 0.6 IU/ml'den fazla olan IgM değerleri pozitif kabul edilmiştir. IgG ve IgM değerleri yüksek olan kadınlara akut enfeksiyon varlığını değerlendirmek için IgG avidite testi yapıldı. IgG avidite tespiti T gondii için VIDAS, kızamıkçık için ELISA kullanılmıştır. Avidite indexi rubella içinde %60' dan fazla, T gondii için 0.29 ve üzerinde olanlar yüksek avidite olarak kabul edildi. Avidite indeksinin rubella için %40'dan, T gondii için ise 0,2'den az olması düşük olarak kabul edildi. İstatistikler için MedCalc 17.2 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium) paket programı kullanıldı. P değeri < 0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen gebelerin yaş ortalaması 26.9 olup 991 (%33,8) kadının ilk gebeliği olduğu tespit edildi. Kadınların demografik verileri Tablo 1 gösterilmiştir.

Tablo 1: Hastaların demografik verileri.

Değişkenler	Değer
Yaş	
17-25	1315 (%44,6)
26-35	1393 (%47,3)
>35	239 (%8,1)
Gravida	
1	991
2	1549
3	224
≥4	183
Parite	
0	1002 (%34,0)
1	1560 (%52,9)
2	239 (%8,1)
3	116 (%3,9)
≥4	30 (%1)
Düşük	252 (%8,6)
Doğum	2695 (%91,4)
Doğum şekli	
Normal doğum	1507 (%55,9)
Müdahaleli doğum	8 (%0,3)
Sezaryen	1180 (%43,8)
Yenidoğan kilo	3241.3±550.9
Yenidoğan boy	50.0±2.3
Yenidoğan cinsiyet	
Erkek	1407 (%52,2)
Kız	1288 (%47,8)

Gebelerin çoğunluğu 26-35 (%47,3) yaş aralığındaydı ve 2. gebeliği idi. Toplam 2947 gebenin 2695'i (%91,4) anti-rubella IgG için, 18'i (%0,6) anti rubella IgG ve IgM için pozitif, 696'sı (%23,6) anti-Toxoplasma IgG, 34'ü (%1,1) anti-Toxoplasma IgG ve IgM için pozitif (Tablo 2).

234 gebe (%7,9) rubella IgG, 2217 (%75,2) gebe Toxoplazma gondii IgG antikorunu negatif ve akut enfeksiyona için risk altında olduğu tespit edildi. Hiçbir gebede sadece IgM antikorunu pozitif olarak tespit edilemedi. IgG ve Ig M pozitifliği tespit edilen toplam 55 gebenin 52'sinde avidite indeksi yüksek tespit edildi ve akut enfeksiyon dışlandı. Bu gebelerin 18-22. haftalar arasında yapılan detaylı ultrasonografi incelemesinde rubella ve T. Gondii enfeksiyonunu düşündürecek olumsuz bir sonuçla karşılaşılmadı.

Rubella enfeksiyonuna karşı IgG ve IgM antikorunu pozitif tespit edilen gebelerden 2'sinde avidite indeksi düşük ve T. Gondii enfeksiyonuna karşı IgG ve IgM antikorunu pozitif tespit edilen 1 gebede avidite indeksinin sınırda tespit edilmesi nedeniyle günlük 3 gram Spiramisin tedavisi başlanarak perinatoloji kliniğine referans edildi. Bu 3 hastanın gebelik sonuçlarına ulaşamadığı için çalışma dışı bırakıldı. Seroloji ile gebelik sonuçları karşılaştırıldığında, Toxoplazma Gondii'ye karşı antikor pozitifliğine göre abortus oranları sırasıyla anti-toxoplazma IgG negatif gebelerde abortus oranı %7,8, anti-toxoplazma IgG pozitif olan gebelerde abortus oranı %10,1 ve anti-toxoplazma IgM pozitif olan gebelerde ise abortus oranının %29,4 olduğu ve gruplar arasındaki farkın anlamlı olduğu tespit edildi ($p = 0.0005$). Rubella için bu oranların sırasıyla %6,8, %8.6 ve %22.2 olduğu ve gruplar arasında anlamlı fark olmadığı tespit edildi ($p = 0.0746$).

Tablo 2: Hastaların rubella ve Toxoplazma Gondii için seroloji sonuçları.

	IgG (+), IgM (-) n (%)	IgG (-), IgM (-) n (%)	Ig (+), IgM (+) n (%)	IgG (-) IgM (+) n (%)
Rubella	2695	234	18	-
Toxoplasma gondii	696	2217	34	-

Tablo 3: Rubella seroloji sonuçlarına göre gebelik sonuçlarının karşılaştırılması.

Rubella	IgG (+), IgM (-) n = 2695	IgG (-), IgM (-) n = 234	Ig (+), IgM (+) n = 18	P
Abortus, n (%)	232	16	4	0,0746
Canlı doğum, n (%)	2463	218	14	
Doğum hafta, n (%)				
Prematür	104	9	0	0,7333
Term	2359	209	14	
Doğumda kilo, g	3290 (600-4900)	3245 (960-4570)	3160 (2600-3840)	0,4271

P <0.05 istatistiksel anlamlı kabul edildi.

Tablo 4: Toxoplazma Gondii seroloji sonuçlarına göre gebelik sonuçlarının karşılaştırılması.

Toxoplazma Gondii	IgG (+), IgM (-) n = 696	IgG (-), IgM (-) n = 2217	Ig (+), IgM (+) n = 34	p değeri
Abortus, n (%)	70	172	10	0,0005
Canlı doğum, n (%)	626	2045	24	
Doğum hafta, n (%)				
Prematüre	27	84	2	0,5816
Term	599	1961	22	
Doğum kilo, g	3260 (750-4570)	3290 (600-4900)	3300 (950-4330)	0,2543

P <0.05 istatistiksel anlamlı kabul edildi.

Hastaların doğum kiloları ve doğum haftaları açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi. Rubella ve T. Gondii seroloji sonuçlarıyla gebelik sonuçları Tablo 3 ve 4'te verilmiştir.

TARTIŞMA

Balıkesir bölgesindeki gebelerde rubella seroprevalansı oldukça yüksektir. Gebelik sonuçları açısından bakıldığında ise T. Gondii seropozitifliği artmış abortus oranlarıyla ilişkili bulunmuştur. Bununla birlikte rubella ve T. Gondii seropozitifliği ile doğum zamanı ve doğum kilosu arasında ilişki bulunmamıştır.

Gebelikte primer rubella ve toxoplazma enfeksiyonlarının tespiti meydana gelebilecek konjenital anomalilerin önlenmesi bakımından önemlidir.

Ancak rubella ve toxoplazma enfeksiyonlarının prevalansını etkileyen coğrafik, sosyoekonomik ve kültürel farklılıklardan dolayı birçok ülkede tarama hala tartışma konusudur. Prenatal bakımın asıl amacı hastalığın anneden fetusa (vertikal enfeksiyon) geçiş ihtimalinin yüksek olduğu akut rubella ve T. Gondii enfeksiyonlarını tespit etmektir.

Bu çalışmada gebeliğin ilk üç ayda yapılan hastane kontrollerinde IgG ve IgM antikorları değerlendirildi. Akut enfeksiyon olup olmadığına karar verilemeyen hastalarda IgG avidite testini tamamlayıcı test olarak kullanıldı ve gereksiz müdahaleler önlenmiş oldu. Çalışmaya dahil edilen hastaların gebelik öncesi serolojik durumu bilinmediğinden IgG antikorunun serokonversiyonu tespit edilemedi. IgG ve IgM antikor titreleri yüksek olan kadınların durumu akut enfeksiyon tespiti için avidite testi ile değerlendirildi.

Gebelikte akut enfeksiyonu tanımadada hala bazı problemler mevcut olsa da bu çalışma gebelik öncesi serolojik durumu bilinmeyen gebe kadınların klinik olarak değerlendirilmesinde faydalı olabilir. Temel olarak gebelerin çoğunun gebelik öncesi serolojik durumu bilinmediğinden primer enfeksiyonunun tespiti için IgG serokonversiyonu kullanılamaz. Ayrıca IgM antikorları primer enfeksiyonda yükselebileceği gibi yeniden oluşan enfeksiyonlarda yada enfeksiyonların yeniden aktif olması durumunda da yükselebileceğinden, seviyesi yükseltilmiş IgM antikorları akut enfeksiyonunun göstergesi olmayabilir (9).

Rubella intrauterin enfeksiyona neden olan en sık rastlanan viral ajanlardan biridir. Gebelerde görülmesi halinde fetüste çift taraflı işitme kaybı, katarakt, mental retardasyon, mikrosefali ve konjenital kalp hastalıkları ile karakterize konjenital rubella sendromuna neden olabilmektedir (10). Bu sebeple konjenital rubella enfeksiyonunun eradike edilmesi birçok ülkede tıbbi bakımın temel amaçlarından biri olmuştur. Bu amaçla ülkeler ulusal bağışıklama programı başlatmıştır. Günümüzde Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Kanada başta olmak üzere artık birçok ülkede bağışıklama kayıt altına alınmaktadır (11). Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın yürüttüğü ulusal bağışıklama programı kapsamında, rubella aşısı ilk kez 1995 yılında getirilmiş ve 2006 yılında ulusal bağışıklama programına dahil edilmiştir.

Yapılan çalışmalar rubella seroprevalansının ABD'de %87 (12), İtalya'da %85.8 (13) e kadar çıktığını gösterir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise rubella seroprevalansı %85 ile %96 arasında değişmektedir (14–19). Bu çalışmada rubella seroprevalansı %92,1 bulunmuştur. Bu sonuçlar ülkemizdeki yüksek aşılama oranının ve/veya gebelik öncesi dönemde hastalığın geçirildiğinin bir göstergesi olabilir. Diğer taraftan rubella enfeksiyonunun taranması serolojik olarak rubella antijenine karşı antikor tespit edilmeyen hastalara gebelikten önce veya doğum sonrası dönemde aşılama yapılabileceğinden önemlidir. Bu çalışmaya göre %7,9 gebenin rubella enfeksiyonunun karşı immunitesinin olmadığı tespit edilmiştir. Ayrıca seroloji sonuçlarına göre 2 hastada akut rubella enfeksiyonundan şüphelenilmiştir. Bu hastalar prenataloji bölümüne refere edilmiştir.

Toxoplazmozis tüm dünyada yaygın olarak görülen bir parazit hastalığıdır. Erişkinlerde hafif semptomlar ile geçirilirken, gebelikte fetusta kalıcı nörolojik sekellere ve konjenital anomalilere neden olabilir. Yapılan çalışmalarda T. Gondii seroprevalansı ABD'de %22.5 (20), İngiltere'de yaklaşık %10 (21), İspanya'da %19 (22), Nijerya'da ise %75 (23) olarak rapor edilmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise bölgeler arasında büyük farklılıklar olduğu dikkat çekmektedir ve batı illerinde ve büyük şehirlerde %20'lerde (14) olan bu oran doğu illerine doğru gittikçe artarak %85'lere kadar çıkmaktadır (19). Bu çalışmada ise T. Gondii prevalansının Balıkesir bölgesinde %23,6 olduğu tespit edildi. Seroloji sonuçlarına göre T. Gondii'ye karşı IgG ve

IgM antikorları pozitif tespit edilen 1 hastada yapılan avidite testinin sınırdan çıkması nedeniyle günlük 3 gram Spiramisin tedavisi başlanarak hasta perinatoloji kliniğine refere edilmiştir. Akut T. Gondii enfeksiyonu tespit edilen gebelerde vertikal geçişin tespiti 2. trimesterde yapılan amniosentez ile amnion mayinde parazitin gösterilmesi veya PCR ile mümkün olmaktadır. Kliniğimizde şartların uygun olmaması nedeniyle bu hasta ileri tedavi için refere edilmiştir.

Diğer taraftan literatürde rubella ve T. Gondii enfeksiyonlarının abortus ve tekrarlayan gebelik kayıplarıyla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Banatvala ve ark. (24) rubella enfeksiyonunun gebeliğin ilk 16 haftasında geçirilmesi durumunda gebelik kayıpları ve ileri derecede malformasyonlarla ilişkili olduğunu göstermiştir. Vado-Solis ve ark. (25) yaptıkları çalışmada 100 abortus hastasını değerlendirmişler ve bu hastaların %55'inin T. Gondii antijenine karşı IgG antikorları pozitif tespit etmişlerdir. Galvan-Ramirez ve ark. (26) yaptıkları meta analizde abortus hastalarında toxoplazma enfeksiyon oranının yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Bu çalışmada rubella ve T. Gondii'ye karşı IgG antikorları pozitif olan gebeler sonuçlar açısından değerlendirildiğinde sadece anti-toxoplazma IgG ve/veya IgM pozitifliğinin olması artmış abortus oranlarıyla ilişkili bulunmuştur.

Bu çalışmanın başlıca limitasyonları, retrospektif dizayn edilmiş olması, hasta sayısının nispeten kısıtlı olması ve akut enfeksiyon şüphesi olan hastaların takip sonuçlarının olmamasıdır. Bununla birlikte bu çalışma gebelikte konjenital enfeksiyon yapabilen rubella ve T. Gondii enfeksiyonlarına yaklaşım ve gebelik sonuçları açısından fikir verici olabilir. Sonuç olarak, gebelik öncesi serolojik durumu bilinmeyen hastalarda akut rubella ve T. Gondii enfeksiyonlarının tespiti için enfeksiyon ajanlarına karşı IgG ve IgM antikorlarının değerlendirilmesi sonuç elde edilemeyen vakalarda ise IgG avidite testinin yapılması kabul edilebilir bir yaklaşımdır. Diğer taraftan gebelikte rubella serolojisi negatif tespit edilen hastalara doğum sonrası dönemde bağışıklama tavsiye edilmelidir. Hastalara test sonuçlarıyla ilgili bilgilendirme yapılırken T. Gondii seropozitifliğinin akut enfeksiyonun dışlandığı durumlarda da artmış abortus oranlarıyla ilişkili olabileceği bilgisi verilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Rodriguez GE, Adler SP. Immunoglobulin G subclass responses to cytomegalovirus in seropositive patients after transfusion. *Transfusio-n (Paris)*. 1990;30(6):528–31.
2. Sanders LA, Feldman RG, Voorhorst-Ogink MM, de Haas M, Rijkers GT, Capel PJ, et al. Human immunoglobulin G (IgG) Fc receptor IIA (CD32) polymorphism and IgG2-mediated bacterial phagocytosis by neutrophils. *Infect Immun*. 1995;63(1):73–81.
3. Miller E, Craddock-Watson JE, Pollock TM. Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. *Lancet Lond Engl*. 1982;2(8302):781–4.
4. Herrmann KL. Available rubella serologic tests. *Rev Infect Dis*. 1985;7 Suppl 1:S108-112.

5. Hamkar R, Jalilvand S, Mokhtari-Azad T, Nouri Jehyani K, Dahi-Far H, Soleimanjahi H, et al. Assessment of IgM enzyme immunoassay and IgG avidity assay for distinguishing between primary and secondary immune response to rubella vaccine. *J Virol Methods*. 2005;130(1-2):59-65.
6. Montoya JG. Laboratory diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection and toxoplasmosis. *J Infect Dis*. 2002;185 Suppl 1:S73-82.
7. Liesenfeld O, Montoya JG, Kinney S, Press C, Remington JS. Effect of testing for IgG avidity in the diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection in pregnant women: experience in a US reference laboratory. *J Infect Dis*. 2001;183(8):1248-53.
8. Tanyuksel M, Guney C, Araz E, Saracli MA, Doganci L. Performance of the immunoglobulin G avidity and enzyme immunoassay IgG/IgM screening tests for differentiation of the clinical spectrum of toxoplasmosis. *J Microbiol Seoul Korea*. 2004;42(3):211-5.
9. Lazzarotto T, Spezzacatena P, Pradelli P, Abate DA, Varani S, Landini MP. Avidity of immunoglobulin G directed against human cytomegalovirus during primary and secondary infections in immunocompetent and immunocompromised subjects. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1997;4(4):469-73.
10. Morice A, Ulloa-Gutierrez R, Avila-Agüero ML. Congenital rubella syndrome: progress and future challenges. *Expert Rev Vaccines*. 2009;8(3):323-31.
11. Tipples GA. Rubella diagnostic issues in Canada. *J Infect Dis*. 2011;204 Suppl 2:S659-663.
12. Danovaro-Holliday MC, LeBaron CW, Allensworth C, Raymond R, Borden TG, Murray AB, et al. A large rubella outbreak with spread from the workplace to the community. *JAMA*. 2000;284(21):2733-9.
13. Calimeri S, Capua A, La Fauci V, Squeri R, Grillo OC, Lo Giudice D. Prevalence of serum anti-rubella virus antibodies among pregnant women in southern Italy. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. 2012;116(3):211-3.
14. Karacan M, Batukan M, Cebi Z, Berberoglugil M, Levent S, Kir M, et al. Screening cytomegalovirus, rubella and toxoplasma infections in pregnant women with unknown pre-pregnancy serological status. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;290(6):1115-20.
15. Bakacak M, Bostancı MS, Köstü B, Ercan Ö, Serin S, Avcı F, et al. Gebelerde *Toxoplasma gondii*, rubella ve sitomegalovirüs seroprevalansı. *Dicle Med J*. 2014;41(2):326-31.
16. Efe Ş, Kurdoğlu Z, Korkmaz G. Van yöresindeki gebelerde Sitomegalovirüs, Rubella ve Toksoplazma antikorlarının seroprevalansı. *Van Tıp Derg*. 2009;16(1):6-9.
17. İnci A, Yener C, Güven D. Bir devlet hastanesinde gebe kadınlarda toksoplazma, rubella ve sitomegalovirüs seroprevalansının araştırılması. *Pam Tıp Derg*. 2014;7(2):143-6.
18. Satılmış ÖK, Yapça ÖE, Yapça D, Çatma T. Sorgun Devlet Hastanesine başvuran gebelerde rubella, sitomegalovirüs ve toksoplazma antikorlarının seroprevalansı. *IKSST Derg*. 2014;6(2):90-6.
19. Tamer GS, Dundar D, Caliskan E. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii*, rubella and cytomegalovirus among pregnant women in western region of Turkey. *Clin Investig Med Med Clin Exp*. 2009;32(1):E43-47.
20. Jones JL, Kruszon-Moran D, Wilson M, McQuillan G, Navin T, McAuley JB. *Toxoplasma gondii* infection in the United States: seroprevalence and risk factors. *Am J Epidemiol*. 2001;154(4):357-65.
21. Nash JQ, Chissel S, Jones J, Warburton F, Verlander NQ. Risk factors for toxoplasmosis in pregnant women in Kent, United Kingdom. *Epidemiol Infect*. 2005;133(3):475-83.
22. Gutiérrez-Zufiaurre N, Sánchez-Hernández J, Muñoz S, Marín R, Delgado N, Sáenz MC, et al. [Seroprevalence of antibodies against *Treponema pallidum*, *Toxoplasma gondii*, rubella virus, hepatitis B and C virus, and HIV in pregnant women]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004;22(9):512-6.
23. Onadeko MO, Joynson DH, Payne RA, Francis J. The prevalence of toxoplasma antibodies in pregnant Nigerian women and the occurrence of stillbirth and congenital malformation. *Afr J Med Med Sci*. 1996;25(4):331-4.
24. Banatvala JE, Brown DWG. Rubella. *Lancet Lond Engl*. 2004;363(9415):1127-37.
25. Vado-Solis IA, Suárez-Solis V, Jiménez-Delgadillo B, Zavala-Velázquez JE, Segura-Correa JC. *Toxoplasma gondii* presence in women with spontaneous abortion in Yucatan, Mexico. *J Parasitol*. 2013;99(2):383-5.
26. Galvan-Ramirez M de la L, Troyo R, Roman S, Calvillo-Sanchez C, Bernal-Redondo R. A systematic review and meta-analysis of *Toxoplasma gondii* infection among the Mexican population. *Parasit Vectors*. 2012;5:271.

Amniyosentez Öncesi Anksiyete Ve Depresyon Risk Düzeyi

Risk Level of Anxiety and Depression Before Amniocentesis

Seda Kırcı ERCAN ¹, Fedi ERCAN ², İbrahim EREN ¹, Hüseyin GÖRKEMLİ ², Ali ACAR ²

1. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyhekim Psikiyatri Kliniği, Konya, Türkiye

2. Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fak., Kadın Hast. ve Doğum Anabilim Dalı, Perinatoloji Bilim Dalı, Konya, Türkiye

ÖZET

Amaç: Amniyosentez yapılacak gebelerde anksiyete ve depresyon risk düzeylerini belirlemek.

Gereçler ve Yöntem: Çalışma Nisan 2016 - Aralık 2016 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Perinatoloji Ünitesinde amniyosentez yapılan toplam 109 gebe üzerinde yapılmıştır. İşlemden bir gün önce hastalara sosyodemografik veri formu ve Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği (HADÖ) formu doldurulmuştur.

Bulgular: Amniyosentez öncesi gebelerin anksiyete ölçeği (HADÖ-A) ortalaması 11.18 ± 2.36 (aralık: 2-20) olarak bulunmuştur. Kesme noktası 10 olarak alındığında gebelerin %72.5'i anksiyete yönünden risk altında oldukları saptanmıştır. Depresyon ölçeği (HADÖ-D) ortalaması ise 7.75 ± 2.19 (aralık: 2-19) olarak bulunmuştur. Kesme noktası 7 olarak alındığında gebelerin %74.2'si depresyon yönünden risk altında oldukları saptanmıştır.

Sonuç: Bu çalışmada amniyosentez öncesi gebelerin anksiyete ve depresyon düzeylerinin anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür. Amniyosentez yapılacak kadınların psikiyatrik desteğe ihtiyacı olabilir.

Anahtar Kelimeler: amniyosentez, anksiyete, depresyon

ABSTRACT

Objective: To detect the anxiety and depression risk levels of pregnant women's before the amniocentesis.

Material and Methods: This study was applied to 109 pregnant women before amniocentesis between April 2016 - December 2016 in the Necmettin Erbakan University, Meram School of Medicine Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Division of Perinatology. One day before the procedure, socio-demographic data form and The Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD) form were applied to pregnant women.

Results: The mean score of anxiety scale (HAD-A) was found 11.18 ± 2.36 (range: 2-20) before the amniocentesis in pregnant women. Taking 10 as cutting point, 72.5% of them were found to be at risk in terms of anxiety. Depression scale (HAD-D) mean score was found 7.75 ± 2.19 (range: 2-19). Taking 7 as cutting point, 74.2% of pregnant women were found to be at risk in terms of depression.

Conclusion: At this study, anxiety and depression were determined in the majority of pregnant women before amniocentesis. Pregnant women who are to undergo amniocentesis may need psychiatric support.

Keywords: amniocentesis, anxiety, depression

İletişim Bilgileri

Sorumlu Yazar: Fedi ERCAN

Yazışma Adresi: Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Kadın Hast. ve Doğum/Perinatoloji, Konya, Türkiye
E-posta: fediercan@gmail.com

Tel: +90 (332) 223 60 00

Makale Geliş Tarihi: 22.11.2017

Makale Kabul Tarihi: 26.11.2017

DOI: <http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.357017>

GİRİŞ

Gebelik bir kadının hayatındaki en sıkıntılı ve stresli dönemlerinden biridir. Perinatal dönemde bir takım problemlerin olması bunun başlıca sebeplerindedir (1). Ebeveynlerin sağlıklı bir çocuk sahibi olmayı beklemlerine rağmen, her gebelik sorunsuz bir şekilde devam etmemektedir. Gebeler gebelik süresince bazı problemlerle süreçler geçirebilmektedir. Bunlardan biri de prenatal girişimsel testlerin gerekli olduğu durumlardır (2). Genetik amniyosentez işlemi kromozomal anomalisi olan fetusları saptamada en sık kullanılan girişimsel tanısal testtir. İlk kez 1956'da (3) elde edilen fetal hücrelerde "Barr" cisminin varlığı ile fetal cinsiyet tayini için yapılmıştır. Daha sonra 1966'da (4) amniyon sıvısında fetal karyotip tayini mümkün olmuştur. Bir karyotip anomalisi tespit edildiğinde bu, gebelik terminasyonu ya da sonraki gebelikler için daha uygun bir obstetrik bakım sağlanmasına imkan verir.

Ciddi endişe veya depresyona maruz kalan gebeler psikiyatrik desteğe ihtiyaç duyabilir. Girişimsel tanı yöntemlerinin çoğu bireylere endişe ve korku yaşatmakta, bu durum bireylerde anksiyete ve depresyon kaynağı olabilmektedir (5). Stres durumunun neden olduğu anksiyete ve depresyon, kişilerin fiziksel ve psikolojik durumunu etkileyerek bir tepki oluşmasına neden olabilmektedir. Annenin anksiyete ve depresyon düzeyinin belirlenmesi ile ilgili olarak doğum hekimleri genellikle özel bir dikkat göstermektedir. Bu dikkat özellikle amniyosentez gibi prenatal tanısal testlerin gerekli olduğu gebelerde çok daha fazla önem taşımaktadır. Antenatal dönemde uygulanan amniyosentezin gebe kadınlarda korku ve anksiyeteye neden olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (6).

Bu çalışmanın amacı amniyosentez planlanan gebelerin işlem öncesi anksiyete ve depresyon düzeylerini belirlemek ve bu doğrultuda anksiyete ve depresyonu azaltmaya yönelik girişimlerin gerekliliğini belirlemektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma amniyosentez planlanan hastalara amniyosentez öncesinde hastaların anksiyete ve depresyon risk düzeyini saptamak ve elde edilen bulgular doğrultusunda anksiyeteyi azaltmaya yönelik girişimlerin değerini anlamak amacıyla planlanmıştır. Bunun için Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve

Doğum Anabilim Dalı Perinatoloji Bilim Dalına Nisan 2016 ile Aralık 2016 tarihleri arasında başvuran ve amniyosentez yapılması planlanan ve yapılan 109 gebe dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan hastalardan sosyodemografik veri formu ve Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği formlarının doldurulması için bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Amniyosentez endikasyonu için sadece maternal serum tarama testlerinde (birinci ya da ikinci trimester taramasında) risk tespit edilip, bu nedenle amniyosentez yapılması gereken hastalar çalışmaya alındı. Bunun dışındaki nedenlerle amniyosentez yapılması gereken hastalar ek stresör durumların da sonuçları etkileyebileceği endişesi nedeniyle (mesela fetal anomali tespiti maternal anksiyete ve depresyon düzeyini etkileyebilir) çalışmaya dahil edilmemiştir.

Gebelerin sosyodemografik özellikleri kaydedildikten sonra anksiyete ve depresyon risk düzeyinin belirlenmesi için Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği (HADÖ) kullanıldı. HADÖ (Hospital Anxiety Depression Measure) hastada anksiyete ve depresyon riskini belirlemek ve düzeyinin ölçmek için geliştirilmiştir (5). Ölçeğin Türkiye’de geçerlilik güvenirlik çalışması Aydemir ve arkadaşları (6) tarafından yapılmıştır. HADÖ tanı koymak için kullanılmamaktadır. Anksiyete ve depresyonu kısa sürede tanımak ve risk grubunu belirlemek amacı ile kullanılır. Toplam 14 soru içerir. Bu sorulardan yedisi (tek sayılar) anksiyeteyi ve yedisi de (çift sayılar) depresyonu ölçmektedir. Ölçekte her maddenin puanlaması farklıdır. 1, 3, 5, 6, 8, 10, 11, 13 numaralı sorular 3, 2, 1, 0 biçiminde puanlanır ve giderek azalan şiddeti gösterirler. Geriye kalan 2, 4, 7, 9, 12, 14 numaralı sorular 0, 1, 2, 3 biçiminde puanlanır. Anksiyete alt ölçeği için 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13 numaralı sorulara verilen yanıtların puanları toplanırken, depresyon alt ölçeği için 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 numaralı sorulara verilen yanıtların puanları toplanır. Hastaların her iki alt ölçekten de alabilecekleri en düşük puan 0 iken, en yüksek puan 21’dir. HADÖ’nün Türkçe formunun kesme noktaları anksiyete alt ölçeği için (HADÖ-A) 10, depresyon alt ölçeği (HADÖ-D) için 7’dir.

Verilerin analizinde, sayısal değerler için sayı ve yüzde dağılımı, ortalama, standart sapma, varyans ve non-parametrik veriler için de Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Sonuçlar %95’lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri tablo 1’de sunulmuştur. Çalışmaya katılan kadınların %28.4’ü 25-30 yaş aralığında olup %40.4’ü ilkökul mezunudur (Tablo 1). Gebelerin ortalama amniyosentez yapılma haftaları 18.20 ± 1.90 ’dı (aralık: 15-23 hafta).

Çalışmaya katılan hastaların tamamının amniyosentez endikasyonu maternal serum tarama testlerinde çıkan sonucun cut-off değerinin (1/270) üzerinde olmasıdır.

Anksiyete düzeylerini etkileyebilecek diğer endikasyonlara bağlı amniyosentez nedenleri (örneğin fetusta aşık bir anomali tespit edilmiş olması gibi) bu çalışmanın dışında tutuldu.

Tablo 1: Hastaların sosyodemografik verileri.

	Sayı	%
Yaş aralığı		
18- 24 yaş	25	22.9
25- 30 yaş	31	28.4
31- 35 yaş	26	23.9
36 ve üzeri yaş	27	24.8
Toplam	109	100
Öğrenim düzeyi		
Okur-yazar	7	6.4
İlkokul mezunu	44	40.4
Ortaokul mezunu	15	13.8
Lise mezunu	33	30.3
Üniversite mezunu	10	9.2
Toplam	109	100
Meslek		
Çalışmıyor	46	42.2
İşçi	35	26.6
Memur	26	29.4
Kendi işi	2	1.8
Toplam	109	100
Gelir Durumu		
Gelir giderden az	35	32.1
Gelir gidere denk	52	47.7
Gelir giderden fazla	22	20.1
Toplam	109	100

Amniyosentez öncesi hastaların anksiyete ölçeği (HADÖ-A) ortalaması 11.18 ± 2.36 (aralık: 2-20) olarak bulundu. Kesme noktası 10 olduğundan hastaların %72.5’i anksiyete yönünden risk altında bulunmuştur. HADÖ-D ortalaması ise 7.75 ± 2.19 (aralık: 2-19) olarak bulundu. Kesme noktası 7 olduğundan gebelerin %74.2’si depresyon yönünden risk altındadır (Tablo 2).

Katılımcıların yaş, eğitim, meslek ve gelir durumlarına göre HADÖ-A ve HADÖ-D alt ölçek puanları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Tablo 3’de çalışmada kullanılan ölçek olan HADÖ’nün tam metni gösterilmiştir.

Tablo 2: Hastane anksiyete depresyon alt ölçeklerinin ortalamaları.

		Sayı (Yüzde)	Ortalama \pm Standart Sapma	Minimum ve maksimum
HADÖ- A	Eşik altı (≤ 10 puan)	30 (%27.5)	11.18 ± 2.36	2 - 20
	Eşik üstü (> 10 puan)	79 (%72.5)		
HADÖ-D	Eşik altı (≤ 7 puan)	28 (%25.8)	7.75 ± 2.19	2 - 19
	Eşik üstü (> 7 puan)	81 (%74.2)		

Tablo 3: Hastane anksiyete ve depresyon ölçeği.

Hastane anksiyete ve depresyon ölçeği.
1. Kendimi gergin “paylayacak gibi” hissediyorum. (3) Çoğu zaman (2) Birçok zaman (1) Zaman zaman, bazen (0) Hiçbir zaman
2. Eskiden zevk aldığım şeylerden hala zevk alıyorum. (0) Aynı eskisi kadar (1) Pek eskisi kadar değil (2) Yalnızca biraz eskisi kadar (3) Neredeyse hiç eskisi kadar değil
3. Sanki kötü bir şeyler olacakmış gibi korkuya kapılıyorum. (3) Kesinlikle öyle ve oldukça şiddetli (2) Evet, ama çok şiddetli değil (1) Biraz, ama beni endişelendirmiyor (0) Hayır, hiç öyle değil
4. Gülebiliyorum ve olayların komik taraflarını görebiliyorum. (0) Her zaman olduğu kadar (1) Şimdi pek o kadar değil (2) Şimdi kesinlikle o kadar değil (3) Artık hiç değil
5. Aklımdan endişe verici düşünceler geçiyor. (3) Çoğu zaman (2) Birçok zaman (1) Zaman zaman, ama çok sık değil (0) Yalnızca bazen
6. Kendimi endişeli hissediyorum. (3) Hiçbir zaman (2) Sık değil (1) Bazen (0) Çoğu zaman
7. Rahat rahat oturabiliyorum ve kendimi gevşek hissediyorum (0) Kesinlikle (1) Genellikle (2) Sık değil (3) Hiçbir zaman
8. Kendimi sanki durgunlaşmış gibi hissediyorum. (3) Hemen hemen her zaman (2) Çok sık (1) Bazen (0) Hiçbir zaman
9. Sanki içim pır pır ediyormuş gibi tedirginliğe kapılıyorum. (0) Hiçbir zaman (1) Bazen (2) Oldukça sık (3) Çok sık
10. Dış görünüşüme ilgimi kaybettim. (3) Kesinlikle (2) Gerektiği kadar özen göstermiyorum (1) Pek o kadar özen göstermiyorum (0) Her zamanki kadar özen gösteriyorum
11. Kendimi sanki hep bir şey yapmak zorundaymışım gibi huzursuz hissediyorum. (3) Gerçektende çok fazla (2) Oldukça fazla (1) Çok fazla (0) Hiç değil
12. Olacakları zevkle bekliyorum. (0) Her zaman olduğu kadar (1) Her zamankinden biraz daha az (2) Her zamankinden kesinlikle daha az (3) Hemen hemen hiç
13. Aniden panik duygusuna kapılıyorum (3) Gerçektende çok sık (2) Oldukça sık (1) Çok sık değil (0) Hiçbir zaman
14. İyi bir kitap, televizyon yada radyo programından zevk alabiliyorum. (0) Sıklıkla (1) Bazen (2) Pek sık değil (3) Çok seyrek

TARTIŞMA

Amniyosentez en yaygın uygulanan prenatal girişimsel işlem olmasına karşın psikolojik etkileri çok az dikkate alınmıştır. Özellikle işlem öncesinde ve sırasında oluşan stres çoğunlukla göz ardı edilir. Çalışmamızda amniyosentez öncesi gebelerin HADÖ-A puan ortalaması 11.18 ± 2.36 ve HADÖ-D puan ortalaması 7.75 ± 2.19 olarak bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada HADÖ-A puan ortalaması 4.80 ve HADÖ-D puan ortalaması 4.00 olarak bulunmuş ve çalışmamızda bulduğumuz değerlerden daha düşük olduğu görülmektedir (9). Diğer bir çalışmada ise işlem öncesi HADÖ-A puan ortalaması 6.60 olarak saptanmıştır (10).

Bir durumun stresli olarak algılanması, durumun yapısına ve kişinin bu durumla baş etme ve savunma

mekanizmalarına bağlıdır. Anksiyete, kişiyi yaklaşan tehlikeye karşı uyarır ve kişinin bu durumla baş etmek üzere önlem almasını sağlamaktadır (11). Bu yüzden bu çalışmada, gebenin mevcut gebeliğini kaybetme ve işlem sonucunun olumsuz çıkması gibi durumlar ile baş edebilmeleri için savunma mekanizması olarak anksiyetelerinin yüksek çıktığı düşünülmektedir.

Amniyosentez işleminde en çok anksiyete yaratan durumlar işlem sırasında fetüsün zarar görmesi ihtimali, gebeliğin kaybedilmesi riski ve sonucun patolojik çıkma ihtimalidir (12). Çalışmamızda amniyosentez öncesi HADÖ puan ortalamaları yüksek çıkan gebelerin yaş, eğitim durumu ve gelir düzeyleri ayrı ayrı incelendiğinde bu alt gruplar arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülmemiştir.

Çalışan kadınlar eğitimleri için ayırdıkları süreden ötürü ileri yaşta gebelik yaşamaktadırlar. Bağlantılı olarak da maternal kan tarama testi sonuçları bu yaş grubunda riskli çıkmaktadır (13). Başka bir çalışmada da gebelerin sosyo-demografik özellikleri ile anksiyete depresyon düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (14).

Anksiyete ve depresyon düzeylerinin işlemde hemen önce bilgilendirilen gebelerde daha yüksek olduğu da iddia edilmiştir (5). Diğer bir çalışmada da işlem öncesi hastaların anksiyetli oldukları ve işlemde hemen sonra da bu anksiyete düzeylerinin arttığı vurgulanmıştır (15). Bizim çalışmamızda HADÖ işlemde önce verilen danışmanlığı takiben yapılmış ve çalışmaya dahil edilen grupta hem anksiyete ve hem de depresyon düzeyleri anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda HADÖ puanları yüksek çıkan gebelerin özellikle bir grubuna yoğunlaşmamış, yaş, gelir düzeyi ve eğitim durumu ile ilişkisi ayrı ayrı irdelendiğinde herhangi bir ilişkisi olmadığı görülmüştür.

Sonuç olarak gebelik ve doğum sonrası dönem kadın yaşamında psiko-medikal açıdan özel bir yer tutmaktadır. Bu dönemde endişe ve korku oluşturacak amniyosentez gibi işlemlerin risk grubundaki hastalarda psikiyatrik destek gerektirecek boyuta ulaşabileceği unutulmamalıdır. Bu risk grubundaki gebelerin belirlenmesi ve verilecek destek ile kadının yaşam kalitesi yükseltilebilir. Amniyosentezin anne adayında yaşatacağı endişe ve korku, anksiyete ve depresyon kaynağı olabilir ve meyilli kadınlarda klinik semptomların oluşmasına yol açabilir. Bunun ile ilgili olarak obstetrisyenlerin dikkatli olması ve gerektiğinde psikiyatrik destek için hastaları yönlendirmeleri uygun olabilir.

KAYNAKLAR

1. Verreault N, Da Costa D, Marchand A, Ireland K, Dritsa M, Khalifé S. Rates and risk factors associated with depressive symptoms during pregnancy and with postpartum onset. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2014; 35:84-91.
2. Sanhal CY, Mendilcioglu I, Ozekinci M, Simsek M, Bozkurt S. Comparison of pre-procedural anxiety and depression scores for patients undergoing chorion villus sampling and amniocentesis: An alternative perspective on prenatal invasive techniques. *Pak J Med Sci* 2015; 31:1038-1042.
3. Fuchs F, Rus P. Antenatal sex determination. *Nature* 1956; 177:330.
4. Steele MW, Breg WR Jr. Chromosome analysis of human amniotic-fluid cells. *Lancet* 19; 1:383-385.
5. Balci O, Acar A, Mahmoud AS, Colakoglu MC. Effect of Pre-Amniocentesis Counseling on Maternal Pain and Anxiety. *J Obstet Gynaecol Res* 2011; 37:1828-1832.
6. Sevgül Dönmez, Hande Dağ, Mert Kazandı. Amniyosentez Öncesi Gebelerde Anksiyete ve Depresyon Risk Düzeylerinin Belirlenmesi. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2012; 3:255-261.
7. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67:361-370.
8. Aydemir Ö, Güvenir T, Küey L, Kültür S. Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği Türkçe Formunun Geçerlik Güvenirlik Çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1997; 8:280-287.
9. Cederholm M, Axelsson O, Sjöden PO. Psychological Distress Before and After Prenatal Invasive Karyotyping. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80:539-545.
10. Suntornlinsiri W, Naunkeaw K. Clinical Correlates of Pain with Second-Trimester Genetic Amniocentesis. *J Med Assoc Thai* 2009; 92:1567-1572.
11. Romeo RD, Mueller A, Sisti HM, Ogawa S, McEwen BS, Brake WG. Anxiety and fear behaviors in adult male and female C57BL/6 mice are modulated by maternal separation. *Horm Behav* 2003; 43:561-267.
12. Ruhi H, Yürür NK, Tükün A, Bökesoy I. The Role of Genetic Counseling on Decisions of Pregnant Women Aged 35 Years or Over Regarding Amniocentesis in Turkey. *European Journal of Medical Genetics* 2004; 48:13-19.
13. Ng CCM, Lai FM, Yeo GSH. Assessment of Maternal Anxiety Levels Before and After Amniocentesis. *Singapore Med J* 2004; 45:370-374.
14. Milić BB, Dorčić TM, Kuljanić K, Petrović O. Stress and Anxiety in Relation to Amniocentesis: Do Women Who Perceive Their Partners To Be More Involved in Pregnancy Feel Less Stressed and Anxious? *Croat Med J* 2010; 51:137-143.
15. Tercyak KP, Johnson SB, Roberts SF, Cruz AC. Psychological Response to Prenatal Genetic Counseling and Amniocentesis. *Patient Education and Counseling* 2001; 43:73-84.

Heterotropik Gebelik: 7 Haftalık Kornual Rüptüre Ektopik Gebelik ve 38. Gebelik Haftasına Ulaşan İntrauterin Gebelik: Olgu Sunumu

Heterotopic Pregnancy: 7th Week Cornual Ruptured Ectopic Pregnancy and Intrauterine Pregnancy Reaching 38th Gestational Week

Ünal TÜRKAY¹, Fulya DEMET¹, Ayfer Özer CORA¹
Hasan TERZİ¹, Yasemin ÇOBANYILDIZI¹

1. S.B.Ü. Kocaeli Derince Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Kocaeli

ÖZET

Giriş: İntrauterin ve ekstrauterin gebeliğin birlikte olması olarak tanımlanan heterotropik gebelik spontan olarak oldukça nadir görülmesine rağmen yardımcı üreme teknikleri (YÜT). ile oluşan gebeliklerde 100 de 1 olarak görülmektedir.

Olgu: 26 yaşında gravida 1 Parite 0 olan hasta şiddetli karın ağrısı şikâyeti ile acil polikliniğimize başvurdu. Özgeçmişinde geçirilmiş batin operasyonu, endometriozis ve pelvik inflamatuvar hastalık tespit edilmedi. YÜT ile oluşan gebeliği olan hastanın yapılan transvajinal usg sinde 7 haftalık intrauterin canlı gebelik ve yaygın serbest sıvı tespit edildi. Akut batin tespit edilen hastaya acil laparotomi cerrahi uygulandı. Operasyonda literatürde oldukça nadir görülen kornual rüptüre ektopik gebelik (heterotropik gebelik). tanısı konuldu. Kornual onarım yapılan ve operasyon sonrası intrauterin gebeliği 38. gebelik haftasına ulaşan ve nihayetinde sağlıklı bir bebek doğuran bu olgumuzu sizlerle paylaşmayı amaçladık.

Sonuç: YÜT oluşan gebeliklerde heterotropik gebelik açısından kapsamlı transvajinal ultrasonografi yapılmalı. Akut batin tablosu ile başvuran hastalarda maternal mortalite açısından cerrahi konusunda tereddüt edilmemelidir.

Anahtar Kelimeler: heterotropik gebelik, rüptüre rornual gebelik, intrauterin gebelik, laparotomy

ABSTRACT

Introduction: Heterotopic pregnancy, defined as the co-existence of intrauterine and extrauterine gestation, is rarely seen spontaneously, but is seen as 1 in 100 pregnancies with assisted reproductive techniques (ART)

Case: 26 years old gravida 1 Parity 0 patient applied to our emergency polyclinic with severe abdominal pain. Past history were not detected such as abdominal operation, endometriosis and pelvic inflammatory disease.

İletişim:

Sorumlu Yazar: Ünal TÜRKAY

Adres: S.B.Ü. Kocaeli Derince Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Kocaeli, Türkiye

Tel: +90 (262) 317 80 00

E-Posta: unalturkay@yahoo.com

Makale Geliş: 23.06.2017

Makale Kabul: 08.09.2017

DOI: http://dx.doi.org/10.16948/zktipb.323548

In the transvaginal ultrasound of the pregnant patient with ART, 7 weeks of intrauterine live pregnancy and common free fluid were detected. Emergency laparotomy was applied to the patient who was diagnosed as acute abdomen. In operation, a rarely seen cornual ruptured ectopic pregnancy (heterotopic pregnancy). in the literature was diagnosed. We aimed to share with you our patient who has delivered a healthy baby after reaching the gestational week of 38th week of intrauterine pregnancy which has been treated with cornual repair.

Conclusion: Comprehensive transvaginal ultrasonography should be performed for heterotopic pregnancy in pregnancies with ART. Patients presenting with an acute abdomen should not be hesitated about surgery in terms of maternal mortality.

Keywords: heterotopic pregnancy, ruptured cornual pregnancy, intrauterine pregnancy, laparotomy

GİRİŞ

Heterotropik gebelik intrauterin ve ekstrauterin gebeliğin birlikte olması olarak tanımlanır. İlk olarak 1708 de bir otopsi esnasında Duvarney tarafından tanımlandı. 1948 yılında DeVoe ve Pratt heterotropik gebelik insidansını 30.000 gebelikte 1 olarak belirledi (1). Heterotropik gebelik, nadir bir durum olmasına rağmen, yardımcı üreme tekniklerinden (YÜT). sonra daha büyük bir oranda görülmektedir. Spontan durumda 30.000 hamilelikte yaklaşık 1 olan bu insidans (2, 3) YÜT sonrası 1/100 olarak belirlenmiştir (4). Heterotropik gebelikler bilateral tubal gebelik, abdominal-intrauterin gebelik veya cornual-intrauterin gebelik olarak görülebilir (5). Kornual gebelik embriyonun fallop tüpünün intramural kısmında yerleşmesi ile oluşur ve ektopik gebeliklerin %2 sinde görülür (6). Kornual gebelik tanı ve tedavide gecikme olması durumunda yüksek maternal morbiditeye hatta mortaliteye sahip olan potansiyel olarak ölümcül bir durumdur. Bizde literatürde oldukça nadir görülen kornual rüptüre ektopik gebelik ve intrauterin canlı gebelik tespit edip opere ettiğimiz ve sonrasında intrauterin gebeliğin miyada ulaşip sectio ile doğurtulduğu olguyu sunmayı amaçladık.

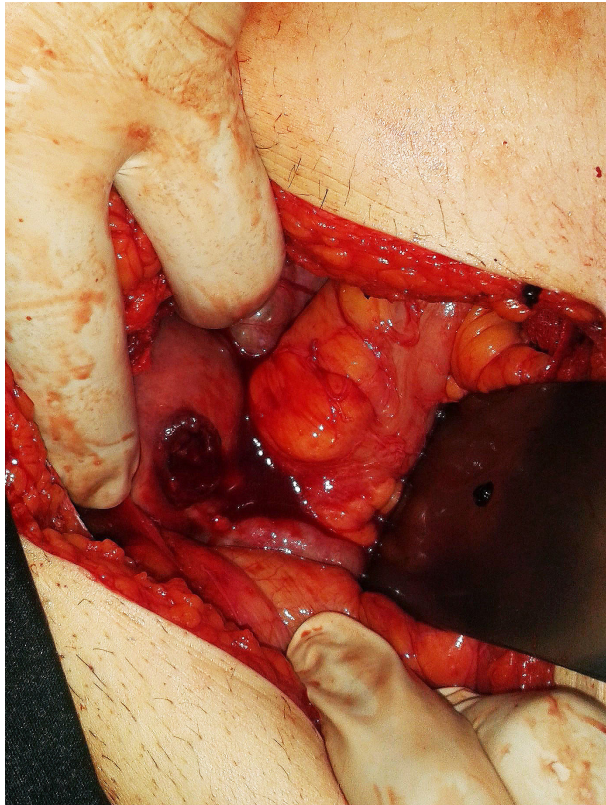
OLGU

26 yaşında Gravide 1, Parite 0 olan bayan hasta Kocaeli Derince Eğitim Araştırma Hastanesi acil polikliniğine gebelik ve şiddetli karın ağrısı şikayeti ile başvurdu. Anamnezinde daha önce herhangi bir gebeliği, geçirilmiş bir batın operasyonu, endometriozis ve pelvik inflamatuvar hastalığı (PID). öyküsü olmadığı bilgisi alındı. Erkek faktör nedeni ile 5 hafta önce YÜT ile iki embriyo transferi olduğunu ifade eden hastanın yapılan batın muayenesinde reband ve defans tespit edildi. Tansiyon arteriel: 70/50 mmHg, nabız: 105 atım/dakika olarak ölçüldü.

Yapılan transvajinal ultrasonografide CRL: 10.4 mm 7 hafta 1 gün ile uyumlu intrauterin tekil canlı gebelik ve batın içi yaygın serbest sıvı tespit edildi. Yapılan tam kan sayımında Hemoglobün (hgb) 8,6 gr/dL olan ve akut batın tespit edilen hastaya acil laparotomi yapıldı. Batın içi gözlemlerde sol cornual bölgeden yaklaşık 2 cm'lik rüptüre ektopik gebelik ve batın içi yaklaşık 2000 ml serbest kan tespit edildi (Resim 1).

Operasyonda hastaya sol kornual bölge kısmi rezeksiyon yapıp primer suture edildi (Resim 2).

Operasyon esnasında ve sonrasında toplam 3 ünite eritrosit süpsansiyonu ve 1 ünite taze donmuş plazma verildi. Postoperatif 3 (üç) gün takibinde problemi olmayan hasta poliklinik kontrolü önerilerek taburcu edildi.

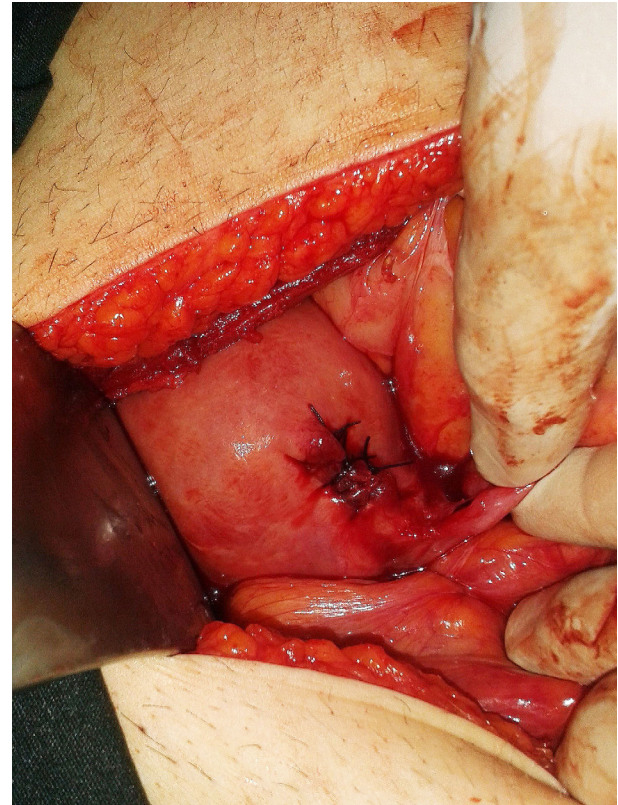


Resim 1.

Takiplerinde problem olmayan hastanın 38. Gebelik haftasında dış merkezde sezeryan ile 3330 gr canlı erkek bebek doğurtulduğu ve Sezeryan operasyonu esnasında ve postoperatif takibinde bir komplikasyon görülmediği bilgisi alındı.

TARTIŞMA

Ektopik gebelik, döllenmiş bir ovumun endometrial kavite dışında bir alana implante olması sonucu birinci trimester maternal morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir (7, 8). Heterotopic gebeliğin spontan görülme insidansı 30000 de 1 iken bu insidans YÜT sonrasında 100 de 1 e yükselmiştir (4). İyi bir özgeçmiş sorgulaması ile heterotopic gebeliğin risk faktörleri olan fertilitate tedavisi ve tubal patolojiler (örneğin: PID, endometriozis veya önceden geçirilmiş tubal cerrahi) tanımlanabilir (9). Bizim olgumuzun özgeçmiş sorgulamasında YÜT ile 2 (iki) embriyo transeferi sonrası gelişen heterotopic gebelik tespit edilmiştir. Ektopik gebeliklerin %70 i 5 ile 8. Gebelik haftaları arasında, %20 i gebeliğin 9-10. Haftaları arasında, %10 uda gebeliğin 10 haftasından sonra tanı alır (10) Erken sonografik muayene YÜT ile oluşan gebeliklerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak heterotopic kadınlarda intrauterin gebelikten dolayı ektopik gebelik geç fark edilebilir (11). Heterotopik ve ektopik gebeliğin tanısında yüksek çözünürlüklü transvajinal ultrason (tv-usg). önemli bir yardımcıdır. Rutin tv-usg taraması YÜT kullanan hastalarda ektopik yada heterotopik gebelik için embriyo transferinden 4-6 hafta sonra önerilir.



Resim 2.

Olgumuz embriyo transferinden 5 hafta sonra akut batın ile acil polikliniğimize başvurmuştur. Ancak 1 hafta önceki kontrolünde heterotopik gebelik tespit edilememiş olup kliniğimize akut batın tablosu ile başvurmuştur.

Uterin corn uterin ve ovarian arterlerin dallarından dolayı oldukça iyi kanlanan bir bölgedir. Kornual gebelik ve inrauterin gebeliğin birlik-teliği durumunda ve tanıda gecikme sonucunda kornual bölgeden gelişen rüptürlerde hayatı tehdit eden durumlar görülebilir (12). Habana ve arkadaşları, histerektomiye kadar gidilebilecek masif kanamalara yol açan kornual ektopik rüptür insidansını % 48.6 olarak belirtmişlerdir (5). Bizim olgumuzda yapılan kontrolünde transvajinal ultrasonda inrauterin gebeliğe odaklanılmasından dolayı gözden kaçan cornual gebelik rüptürü ile hayatı tehdit eden bir durumla karşımıza gelmiştir. Ancak hastanın acil şartlarda hızlı tanı alması ve tedavi edilmesi nedeni ile maternal mortalite ve morbidite görülmemiştir.

Laparotomi gerektiren akut olgularda, sağlıklı inrauterin gebeliğin devamı için uterusu minimal travma ile operasyon tamamlanmalıdır. Heterotopik gebeliklerde ektrauterin gebelik için laparotomi yapıldığında %9 oranında abort ya da ölü doğum, %16 erken doğum ve %75 zamanında doğum bildirilmiştir (13). Heterotopik gebelik nedeni ile opere edilen hastalarda devam eden ve sağlıklı infant doğurma oranını Yu ve arkadaşları %88 olarak tespit etmişlerdir (14). Operasyon sırasında özellikle corpus luteum içeren overin kan akımının korunmasına özen gösterilmesi üzerinde durulmuştur (15).

Olgumuzda operasyon esnasında inrauterin gebelikten dolayı uterus travmatize edilmemiş olup inrauterin gebeliğin miyada kadar ulaştığı izlenmektedir.

Sonuç olarak YÜT ile birlikte heterotropik gebelik oranı artmıştır. Mortalitesi yüksek bir durum ile karşılaşmamak için heterotopik gebelik açısından ultrasonografi ile kapsamlı adneksiyel tarama yapılmalıdır. Heterotopik gebelik şüphesi olan ve durumu stabil olmayan gebelerde hayat kurtarıcı bir işlem olan cerrahi girişim bir an önce uygulanmalıdır. Opreasyon esnasında inrauterin gebeliği için uterusu mümkün olduğunca az travma uygulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Brunette DD, Roline C. Heterotopic pregnancy resulting from in vitro fertilization. *Am J Emerg Med* 2011;29:960.
2. Ebner T, Yaman C, Moser M, Sommergruber M, Polz W, Tews G. Embryo fragmentation in vitro and its impact on treatment and pregnancy outcome. *Fertil Steril*. 2001;76:281–5. (PubMed)
3. Pan HS, Chuang J, Chiu SF, Hsieh BC, Lin YH, Tsai YL, et al. Heterotopic triplet pregnancy: Report of a case with bilateral tubal pregnancy and an intrauterine pregnancy. *Hum Reprod*. 2002;17:1363–6. (PubMed)
4. Maruotti GM, Sarno L, Morlando M, Sirico A, Martinelli P, Russo T. Heterotopic pregnancy: it is really a rare event? The importance to exclude it not only after in vitro fertilization but also in case of spontaneous conception. *Fertil Steril*. 2010;94:e49.
5. Habana A, Dokras A, Giraldo JL, Jones EE. Cornual heterotopic pregnancy: contemporary management options. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1264–70.
6. Surbone A, Cottier O, Vial Y, Francini K, Hohlfeld P, Achdari C. Interstitial pregnancies' diagnosis and management of interstitial pregnancy – a series of eleven cases. *Swiss Med Wkly* 2013;143:w13736.
7. Refaat B, Dalton E, Ledger WL. Ectopic pregnancy secondary to in vitro fertilisation-embryo transfer: pathogenic mechanisms and management strategies. *Reprod Biol Endocrinol* 2015;13:30.
8. Khan KS, Wojdyla D, Say L, et al. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 2006;367:1066-74.
9. Kwok TC, Morgan G. Think heterotopic: a case report of heterotopic pregnancy detected on thorough ultrasonography. *J Med Cases* 2012;3:326–8.
10. Shah Y, Zevallos H, Moody L. Combined intra and extra-uterine pregnancy: a diagnostic challenge. *J Reprod Med*. 1980;25:290e292.
11. Soriano D, Vicus D, Schonman R, et al. Long-term outcome after laparoscopic treatment of heterotopic pregnancy: 19 cases. *J Min Invas Gynecol*. 2010;17:321e324.
12. Lam PM, Lok IH, Yip SK. Two cases of heterotopic cornual pregnancy with initially missed diagnosis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2004;44:256–9.
13. Reece ED, Petrie RH, Sirmons MF, Finster M, Todd WD. Combined intrauterine and extrauterine gestation: a review. *Am J Obstet Gynecol*, 1983;146:323-330.
14. Y. Yu , W. Xu , Z. Xie , Q. Huang , S. Li. Management and outcome of 25 heterotopic pregnancies in Zhejiang, China. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2014; 180: 157–161
15. Glassner MJ, Aron E, Eskin BA. Ovulation induction with clomiphene and rise in heterotopic pregnancies: a report of two cases. *J Reprod Med*, 1990;35:175-178.

Yenidoğan ve Süt Çocuklarında Girişimsel Ağrı ve Non-Farmakolojik Yönetimi

Interventional Pain and Non-Pharmacologic Management Among Neonates and Infants

Derya Emre YAVUZ ¹, Şule Ecevit ALPAR ¹

1. Marmara Üniversitesi, İstanbul

ÖZET

Ağrı sağlık durumunu direkt etkileyen kontrol edilmediğinde hayatın bütün alanlarında olumsuz sonuçlar doğuran bir sorundur. Tüm çocuklara doğumdan itibaren bir dizi girişimsel ağrılı işlem uygulanmaktadır. Kan alma, enjeksiyon, aşı gibi girişimsel işlemler çocukların en büyük ağrı kaynaklarıdır. Ağrının yarattığı travma çocuklarda başta iğne fobisi olmak üzere, aşı uygulamalarında aksaklık, tedaviye uyumda yetersizlik sebebi olabilir ve bu durumlar önlenemez birçok hastalıkta salgınlara neden olarak çocukları savunmasız bırakabilir. Özellikle beyin gelişimin hızlı olduğu süt çocukluğu döneminde ağrının gelişimsel ve emosyonel etkilerini gidermek için girişimsel işlem ağrıları iyi yönetilmelidir. Ağrı yönetiminde farmakolojik ve non-farmakolojik pek çok yaklaşım vardır. Farmakolojik yöntemlerin deneyimli personel tarafından uygulanma zorunluluğu, komplikasyon riski ve maliyeti nedeniyle kullanımını nerdeyse imkansızdır. Sükroz, kıvrarak tutmak, anne kucağı, kanguru bakımı, emzik vermek, taktile uyarı, emzirme, kundaklama kullanılan yenidoğan ve süt çocukları için kullanılan non-farmakolojik yöntemlerdendir. Bu makale yenidoğan ve süt çocuğunda girişimsel işlem ağrıları ve bunun non-farmakolojik yönetiminin önemini vurgulamak için yazılmıştır.

Anahtar Kelimeler: yenidoğan, süt çocuğu, girişimsel ağrı

SUMMARY

The pain is a problem that directly affects the health status and leading to negative results in every domain of life when not controlled. All of the children receive a series of painful interventions since the moment of birth. The interventional procedures such as blood-letting and vaccination are the most important pain sources for the children. The trauma that pain creates might cause unconformity with the vaccination and the lack of adherence to therapy. These conditions might cause outbreaks in many preventable diseases, and leave the children defenseless. Especially in the infancy period, in which the brain development is fast, the pains arising from interventional procedures should be well-managed in order to eliminate the developmental and emotional effects of pain. In pain management, there are many approaches both pharmacological and non-pharmacological. It is almost impossible to use the pharmacological methods due to the reasons such as the requirement of application by experienced personnel, the complication risk, and the costs. Some of the non-pharmacological methods used for neonates and infants are sucrose, holding in inclined position, kangaroo care, mother's bosom, lactation, tactile stimulation, and swaddling. This paper was prepared in order to discuss the interventional procedure pains among the neonates and infants and the importance of non-pharmacological management of these pains.

Keywords: neonate, infant, interventional pain

İletişim

Sorumlu Yazar: Derya Emre YAVUZ

Adres: Marmara Ün., Eğitim Mh. Fahrettin Kerim Gökay Cd.

MÜ Göztepe Kampüsü, Göztepe, Kadıköy, İstanbul

Tel: +90 (530) 466 96 68

E-Posta: deryaemreyavuz@gmail.com

Makale Geliş: 14.09.2017

Makale Kabul: 19.09.2017

DOI: <http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.338176>

GİRİŞ

Ağrı; vücudun herhangi bir yerinden başlayan, organik bir nedene bağlı olan veya olmayan, kişinin geçmişteki yaşantıları ile ilgili, sensoryal, emosyonel, hoş olmayan bir deneyimdir (1). Ağrı oluşumu ile ilgili Melzack ve Wall tarafından geliştirilen “kapı kontrol” teorisine göre spinal kordonun dorsal boynuzları sadece pasif ileten değil aynı zamanda iletileri değiştirebilen aktif bölgelerden oluşur (2). Bireyler arası ağrı algısı farklıdır hatta aynı birey zamanla ağrıyı farklı düzeyde hissedilebilir (3).

Ağrı algısının özellikle yenidoğanda gelişmiş ve ağrı deneyimi için belleklerinin olmadığı görüşü uzun süre kabul görse de bilimsel çalışmalar fetüste dahi kortikal ağrı algısının olduğunu, ağrının nereden kaynaklandığını ayırt edebildiğini kanıtlamıştır (4, 5). Yaş küçüldükçe hissedilen ağrı artar (6). Özellikle aşı enjeksiyonlarının uzun dönemde davranış değişikliğine yol açtığı gösterilmiştir (7). Bebeğin yaşadığı ağrı, davranışlarını, aile bebek etkileşimini, dış dünyaya uyumunu ve beyni etkiler, büyümeyi yavaşlatır (8).

Ağrı yönetimi için farmakolojik, davranışsal ve fiziksel yöntemler kullanılabilir. Farmakolojik yöntemlerin deneyimli personel tarafından uygulanma zorunluluğu, komplikasyon riski ve maliyeti nedeniyle kullanımını nerdeyse imkansızdır.

Çocukların en sık yaşadıkları iyatrojenik ağrının intramüsküler (IM) aşı uygulamalarından kaynaklanması nedeniyle son yıllarda IM aşı ağrısını azaltmaya yönelik araştırmalar artmıştır (9). Dikkat dağıtma ilaçsız ağrı azaltıcı yöntemlerin en önemlilerindendir (10). Ancak yaşın ve kullanılacak aracın standardize olması ve maliyet gibi nedenler birinci basamak hizmetlerde kullanımını sınırlamaktadır.

Anne göğsünü emmenin ise cilt teması, emme ve sütün tadından oluşan üç ayrı bileşenin dikkat dağıtıcı etkisiyle aşı sırasında ağrıyı azalttığı gösterilmiştir. Her geçen gün daha çok benimsenen bir yöntemdir (11).

Fiziksel yöntemler dokuya masaj, dokunma ya da ovuşturulma sonucu kapı kontrol teorisinde açıklanan şekilde ağrı iletimi azaltır. Bilinen en klasik örnek akupunkturdur. Ciddi bir eğitim gerektiren akupunkturun en önemli dezavantajı iğnelerin korkuya neden olmasıdır (12).

Enjeksiyon bölgesine manüel basınç uygulanmanın IM aşı ve immünglobilin yapılan erişkinlerde ağrı algısını azalttığı gösterilmiştir (13, 14). Akut romatizmal ateş korunması için benzatil penisilin uygulanan çocuk ve ergenlerde enjeksiyon öncesi manuel bası uygulamanın IM enjeksiyon ağrısını azalttığı bildirilmiştir (15).

Tek bir yöntem kullanmaktansa farklı etki mekanizmasıyla etki eden birden çok yöntemin kombine edilmesinin (multimodal) ağrı yönetiminde daha etkili olduğu bazı çalışmalarda bildirilmiştir (16, 17).

Yenidoğan ve Süt Çocuklarında Girişimsel Ağrı ve Non-farmakolojik Yönetimi

Ağrı süt çocuğunda hayatta kalmak için önemli bir bulgudur. Subjektiftir ve en iyi yaşayan tanımlar. Sağlık durumunu direk etkileyen kontrol edilmediğinde hayatın bütün alanlarında olumsuz sonuçlar doğuran bir sorundur. Emosyonel, kognitif ve davranışsal komponentleri de vardır. Ağrı algısı ve etkisi bireyin sosyokültürel düzeyinden de etkilenmektedir. Uygun şekilde tedavi edilmediğinde uzun dönemde ağrı duyarlılığında, bağışıklıkta, nörofizyolojide ve davranışlarda olumsuz etkileri olduğuna dair kanıtlarda mevcuttur (18). Bu nedenle çocuklara bakım veren sağlık çalışanlarının akut ya da kronik ağrının tanınması ve tedavisinde eğitim görmüş olmaları önemlidir.

Süt çocuklarında ağrıyı düşündüren davranış değişiklikleri klinik değerlendirmede kullanılmaktadır. Henüz 20 gestasyon haftasında immatür olsa bile fonksiyonel ağrı sistemlerinin mevcut olduğu, ağrıyı algılayabildikleri ve doku hasarına cevap verdikleri bilinmektedir. Nosiseptif ağrı sistemi yaşamın ilk yıllarında hızla olgunlaşmakta ancak tam matürasyona adölesan dönemde ulaşmaktadır (19). Doğuma kadar inen inhibitör sistem gelişmemiştir ve asendan yollara kıyasla daha yavaş olgunlaşır (20). Travma sonrası oluşan nosiseptif input (ağrılı uyarı) erişkinlere kıyasla çocuklarda daha yoğundur ve bu şekilde devam eder. Bu durum ağrı yollarında uzamış ya da yoğun stimülasyon sırasındaki nöronal plastisiteye bağlı olarak sinir hücrelerinde kayıp ya da sinir sisteminde değişikliklere neden olabilmektedir (21, 22).

Bebeklerde tekrarlayan zararsız stimülasyon refleksi eşliğinde düşmeye neden olur bu durum sensitizasyonun temel mekanizmasıdır. (23).

Yenidoğan ve süt çocuklarında analjezik ve sedatif etkili ilaçlara duyarlılık söz konusudur ve bunların gelişmekte olan beyne nörotoksik etkileri gösterilmiştir (24). Hem ağrı hem de bunu gidermek için kullanılan analjezikler nedeniyle sinir hücreleri zarar görmektedir. Bu sebeple ağrı en aza indirilmeli ve olabildiğince az miktarda analjezik kullanılmalıdır. Klinisyenlerin İlaçların farmakokinetik etkileri kadar ilaç dışı tedavi modellerini de bilinmesi oldukça önemlidir. Ne yazık ki pediatrik çalışmalarda ilaç dışı tedaviye yönelik alan ihmal edilmiş ve konuya ilişkin araştırmalar yetersiz kalmıştır (25).

Preterm bebeklerde nosiseptif devre ağrının algılanmasında gerekli olmakla birlikte immatürdür (26). Yenidoğanlarda deride algı alanı daha geniştir ve duyuşal liflerde doku hasarına duyarlıdır. Spinal kordun düşük eşikli takdil inputları lamina II de akson terminalleri geçici olarak üst üste gelmektedir. Bu durum yenidoğanların zararlı zararsız uyaranlar arasında ayırım yapmasını zorlaştırır. Bu sebeple 35 gestasyon haftasından küçük bebeklerde tekrarlayan işlemler santral sensitizasyona neden olur. Bu durum çok küçük pretermelerde topuk kanı örnekleme sırasında EEG kayıtlarında dağınık nöroral burst dalgalarına neden olmaktadır (27). Bu EEG kayıtları pretermelerde radyal glianın kaybı ve serebral korteks karmaşık yapısına karşılık gelmektedir (28).

Yenidoğan bebeklere topuk kanı örneği alınması, aşı ve sünet olmak üzere çok sayıda girişimsel ağrılı uygulama yapılmaktadır. Bunlara ek olarak çok küçük pretermlere (24-32. Hafta) yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde hayata tutunmalarını sağlayan bakımın bir parçası olarak hızlı beyin gelişimi ve fizyolojik duyarlılığın olduğu bu dönemde tekrarlayan ağrılı işlemler uygulanmaktadır (26). Kateter takılması, göğüs tüpü uygulanması, entübasyon, lomber ponksiyon ve enjeksiyonlar bunlardan bazılarıdır. Bir çalışmada 32 gestasyon haftasının ya da 1500 gramın altında doğan bebeklere ortalama günde iki ila on invazif işlem uygulandığı bildirilmiştir (29). Çok küçük pretermelerde ağrılı uyaranların lokasyonu, ayırt edilmesi ve inen inhibitör kontrolü azalmış tekrarlayan ağrılı uyaranlara duyarlılığı artmıştır. Yenidoğan yoğun bakım (YYB) ünitelerindeki bu bebeklerin ağrısının fark edilmesi ve yönetimi oldukça önemlidir. Tipik olarak preterm bebekler ağrılı uyaranlara belirgin davranışsal tepki göstermezler ancak bu ağrıya yüksek tolerans olarak yorumlanmalıdır.

İyi yönetilmeyen ağrılar yenidoğanda kalp hızı ve kan basıncında artış, otonomik tonusta farklılık, arteriyal oksijen saturasyonunda düşme ve cilt kan akımında azalma gibi akut etkilerin yanı sıra ağrı duyarlılığında değişiklikler gibi uzun dönem etkiler bırakmaktadır. Ağrılı uyarının, spinal kordonda ağrının işlendiği nöronal devrede kalıcı değişiklikler yaptığı bir çalışmada gösterilmiştir (30). Doğumdan hemen sonra topikal anestezi uygulanan ve uygulanmadan Sünnet edilenler kıyaslandığında anestezi olmaksızın işlem yapılan bebeklerin 4+ aylarda yapılan aşılarında daha fazla tepki gösterdikleri bildirilmiştir (31).

Pediyatrik Ağrının Etiyolojisi

Çocuklarda akut ağrının girişimsel işlemlerden kaynaklanan başlıca nedenleri cerrahi işlemler, travma ve akut hastalıklardır. Her birinin kendine özgü sebebi olmakla birlikte bazı genel faktörler önemlidir. Bunlar sırasıyla hastaya bakan personelin eğitimi, ağrının ölçümü, öngörülmesi, telkin edilmesi ve bu sürece ailelerin dâhil edilmesidir.

Süt Çocuğunun Ağrısı Ve Refleks Davranışı

Pereterm ve term yenidoğanlar nosiseptif reflekslere sahiptir. Doku hasarı yapan uyarılar karşısında alt ekstremiteleri çekme ve fleksör kas aktivitesi gibi uzun süren fleksiyon refleksi gösterirler (32). Gestasyon haftası arttıkça bu süre kısalır. Bu koruyucu refleksler etkilenen bölgeyi hasardan korur.

Ağrılı İşlemlere Çok Küçük Pretermelerin Cevabı Küçük Pretermelerde Tekrarlayan Ağrıyla İlişkili Stres

Stres hormonları vücut ve beyinde genlerin transkripsiyonunu düzenleyen glikokortikoidlerdir. Fizyolojik olarak immatür yenidoğanlarda hipotalamus-hipofiz-adrenal aksın uzamış aktivasyonu hormonal (büyüme hormonu, glikokortikoid), fizyolojik (metabolik, immün) ve davranışsal (anksiyete, depresyon) sistemlerde uzun süreli değişikliklere neden olur. Çok küçük pretermelerde, kortizol düzeyi hastanede yattığı süre boyunca beklenenden düşüktür. Bu durum immatür adrenal korteks ve fizyolojik olarak immatür yenidoğanların kaynaklarının tükenmesini yansıtmaktadır. YYB'deki çok ağrılı işlemlerin uygulanması stres hormon sisteminin yeniden programlanmasına yol açar. Çok düşük gestasyon haftalı bebeklerde üçüncü ayda düşük olan bazal kortizol seviyesi 8-18. aylar civarında göreceli yüksek düzeylere ulaşmaktadır. Stres cevabındaki uzun süren

değişiklikler devam eden streslerin etkisine duyarlılık gösteren hipokampus ve prefrontal korteks gibi glikokortikoid reseptörlerden zengin bölgelere bağlı gibi gözükmektedir (33).

Neonatal Ağrı Stresi Ve Beyinin Gelişimi

Prematür beyinde hasara en duyarlı hücre popülasyonları subplate nöronlar ve preoligodendrositlerdir. Tekrarlayan girişimsel ağrılar glutamatın aşırı salınımı ve kalsiyumun nöronların içine aşırı girmesi sonucunda subplate nöronlarda apoptosis ve eksitotoksositeye yol açabilir (28). Neonatal ağrı stresi miyelin üreten aksonlara dönüşmeden önce aksonları kaplayan preoligodendrositler üzerine de etki eder. Bu hücrelerin immatüritesi onları özellikle oksijen ve nitrojen türlerine ve mikroglialardan salınan sitokinlere duyarlı hale getirir. Girişimsel işlem ağrısı hem oksidatif stresi hem de inflamatuvar reaksiyonları indükleyerek pre-miyelizan hücrelerin gelişimini duraksatabilir (34, 35). Küçük pretermelerde girişimsel ağrı ve stresin term yaşitlarına göre anormal beyin gelişimine neden olduğu yakın zamandaki bir çalışmada gösterilmiştir (36). Bu bulgu bir başka çalışmada tekrarlayan enjeksiyon ve enflamasyon ağrısının neonatal kobay beyinlerinde apoptozise yol açtığı bildirilmesiyle de desteklenmektedir (37). Yenidoğanla ilişkili stres ve beyin gelişiminin etkisi yaşamın erken döneminden ötesine kadar uzanmaktadır. Yapılan bir çalışmada YYB'de yüksek oranda cildi delici işlemler yapılan bebeklerin yedi yaşına geldiklerinde 66 çocuğun 21'inde kortikal gri maddenin daha ince olduğu ve bunun en belirgin şekilde frontal ve pariyetal lobları etkilediği gösterilmiştir (38). Neonatal dönemdeki girişimsel ağrı ve stresin uzun dönemde nöronal yapı ve fonksiyonu üzerine etkili olduğu görülmektedir. Neonatal ağrı stresi artıkça çocukların kognitif ve motor fonksiyonu azaltmakta anksiyete ve depresyonu artmaktadır. Ancak YYB ünitelerindeki pretermelerin beyin gelişimi birçok faktörden etkilenmekte bunu sadece ağrıyla ilişkilendirmek mümkün olamamaktadır (39). Kümülatif yenidoğan ağrı stresi okul çağında spontan beyin aktivitelerinde değişikliklere neden olabilir. Bunun nedeni girişimsel ağrının neonatal beyin gelişimine etki etmesidir (40).

Aşı Enjeksiyonu Ağrısı

Aşı enjeksiyonları süt çocuğu ve küçük çocuklarda ciddi stres kaynağıdır (41). Bu durum klinisyenler ve ailelerde ağrı endişesi, aşının ertelenmesi ya da yapılmamasına neden olmaktadır. Çocuklarda aşılama sırasındaki olumsuz tecrübeler hayat boyu iğne fobisi oluşturarak tedavilerde uyumsuzluk nedeni olabilir (42)

Aşı sırasındaki ağrının dikkate alınmaması ebeveynlerin sağlığa ilişkin tutumlarına negatif yönde etki eden faktörlerden birisidir. Bu aşının geciktirilmesine ya da yaptırılmamasına neden olmaktadır. İğneden kaynaklı enjeksiyon ağrısı aşılama programlarını sekteye uğratarak aşı ile önlenmesi mümkün hastalıklarda salgınlara neden olabilir. Yakın zamandaki bir çalışmada aşılama ile ilişkili tereddütün giderilmesi için aşı ağrısının azaltılmasının önemli bir strateji olduğu bildirilmiştir (43).

Amerika ve Kanada’da aşı yapılan çocukların ebeveynlerinin yer aldığı araştırmada yaklaşık %24-40’nın aşı ağrısından endişe duyduğunu, %85’nin ağrının azaltılmasının sağlık çalışanlarının sorumluluğunda olduğunu düşündükleri, %95’nin de aşı yapılırken ağrının nasıl azaltılacağını öğrenmek istedikleri bildirmiştir (44, 45).

Uygun teknik, uygun kalınlık ve uzunluktaki iğneyle yapılan aşılarla aşının bileşimine bağlı olarak değişik düzeyde ağrı meydana gelmektedir. Birden çok aşı aynı zamanda uygulandığında akıtma sırası ağrının düzeyini etkilemektedir. İlk olarak en ağırlı enjeksiyonun yapılması kümülatif ağrıya artışa neden olur.

Dünya Sağlık Örgütü’nün aşı ağrısını azaltmaya yönelik 2015 yılındaki yayınında özetle şunlar önerilmiştir (46); tüm yaş grupları için;

1. Aşı uygulayan personelin güven azaltıcı ve anksiyete artırıcı dil kullanmaktan kaçınması
2. Yaşa uygun olarak örneğin süt çocuğu ve küçük çocuklarda ebeveyni tarafından tutularak uygun pozisyon verilmesi
3. İğneyle teması arttıracığı, iğnenin hareket etmesine neden olacağı ve bunların ağrının artmasına yol açacağından intramüsküler enjeksiyonlarda aspirasyon yapılmaması
4. Birden çok aşının yapıldığı durumlarda aşılama sırasının en az ağırlıdan en çok ağırlıya doğru yapılması önerilmiştir.

Yine bu raporda süt çocuğu ve küçük çocuklar için şu önerilerde bulunulmuştur;

1. Çocuğun ebeveyninin aşı boyunca hazır bulunması
2. Üç yaş altındaki çocukların ebeveyni tarafından tutulması, üç yaş üstündekilerde ise ebeveynin kucağında oturtulması
3. Mümkün olduğunca aşı sırasında ve aşıdan hemen önce emzirmesi, oral aşılamaların

enjeksiyonlardan önce uygulanması oral aşılar-
dan sonra bebeğin emzirmesi

4. Altı yaşından küçük çocuklarda ise oyuncak, video, müzik gibi dikkat dağıtıcı yöntemlerin kullanılması önerilmektedir.

Aşıya bağlı enjeksiyon ağrısını azaltmak için sükröz, topikal anestezi, emzirme gibi birçok yöntem mevcuttur. Ama süt çocuklarının çoğunluğunda bu yöntemler kullanılmaksızın aşılar yapılmaktadır. Ebeveynler ise aşıya bağlı ağrıyı azaltmak istemekle birlikte bunun nasıl yapılacağı konusunda yeterince bilgi sahibi değildirler (47). Her ne kadar topikal anestezikler etkili olsa bile ulusal aşı programlarında topikal anesteziklerin kullanılması yüksek maliyet, işlemin uzaması gibi nedenlerle önerilmemektedir.

İğne Boyutu Ve Enjeksiyon Hızının Aşı Enjeksiyon Ağrısına Etkisi

Cochrane veri tabanında çoğunlukla 2-6 ay arasındaki süt çocuklarının incelendiği üç çalışmanın meta analizinde aşı için kullanılan 23-25 gauge kalınlığında ve 25-16 mm uzunluğunda iğneler karşılaştırıldığında şu sonuçlara ulaşılmıştır;

1. Kızarıklık ve şişme gibi reaksiyonların uzun iğnelerde daha az görüldüğü orta düzeyde kanıtı
2. Aşı ağrısının kanıtı zayıf olmakla birlikte kalın iğnede daha az olduğu
3. Geniş ve uzun olan iğnelerde ağlama süresinin daha az sürdüğünün orta düzeyde kanıtı
4. Buna karşın ağrı ve ağlamanın pratik önemi olmayacak kadar az olduğu bildirilmiştir (48).

Intramüsküler (IM) aşılar günümüzde sık uygulanan enjeksiyonlardır. Intramüsküler enjeksiyonların hangi boy iğne ve hangi açıyla yapılacağına dair kanıtı dayalı öneriler olmakla birlikte enjeksiyon hızına ilişkin kılavuzlara etki edecek çok az kanıt bulunmaktadır (49). 2-6 ay arasındaki bebeklerde enjeksiyon hızının aşı ağrısına etkisinin değerlendirildiği randomize çalışmada bebekler hızlı (2-4 ml/sn) ve yavaş enjeksiyon (5-10ml/sn) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Karma aşısı hızlı enjeksiyonla yapılanlarda ağrının daha az hissedildiği bildirilmiştir. Aşı enjeksiyonunun hızlı yapılması bu çalışmada ağrının azaldığını göstermekle birlikte hızlı enjeksiyonun uygulanabilirliği ve pratik olması açısından klinikte yapılması önerilmektedir (50).

Ağrı Yönetimi

Ağrı yönetiminde farmakolojik ve non-farmakolojik birçok yöntem kullanılmaktadır. Uygulanan farmakolojik yöntemlerden analjezik, anestetik ve sedatiflerin uzun dönem yan etkileri olabilmektedir. Bu nedenle cerrahi dışı ağrı yönetiminde preterm için yan etkileri kontrol altına alabilmek amacıyla kılavuzlar düzenlenmiştir (8). Sükroz, kıvrarak tutmak, kanguru bakımı, emzik vermek, emzirme, kundaklama kullanılan non-farmakolojik yöntemlerdendir (51). Bunlar arasında sükroz en yaygın önerilen ve YYB’larda en çok kullanılan yöntemdir. Cochrane veri tabanında üç yaş altı çocuk ve süt çocuklarında girişimsel işlem ağrılarının ilaç dışı tedavisine yönelik uygulamalarda çok farklı yöntemlerin kullanılabilmesi bildirilmiştir. En yerleşik kanıtlara göre emzik, kundaklama, facilitated tucking ve sallayarak tutmanın sık kullanıldığı ancak bütün analizlerin sonucunda bu alandaki yöntemlerin güvenilirliği artırmak için daha fazla çalışma yapılması gerektiği, süt çocuğu akut ağrısında mevcut literatürde önemli bir açık olduğunu bildirilmiştir. Bu meta analizde 63 çalışma yer almış olup 32 si topuk kanı örneği alma, 12 si ise iğne ağrısından kaynaklanan çalışmalardan oluşmaktadır (52). Özellikle YYB da ağrı yönetiminde optimal yöntemlerin bulunması için daha fazla çalışmalar yapılması ve bakımı üstelenen sağlık çalışanlarının bu konuda daha duyarlı olması bebeklerin beyin ve davranışsal gelişimine faydalı olacaktır.

Emlanın kullanıldığı aşı uygulamalarının plaseboyla karşılaştırıldığı bir derlemede, 2-6 ay arasındaki çocuklarda emlanın plaseboya kıyasla ağlama ve ağrıya bağlı davranış skorlarında anlamlı pozitif etkisi olduğu ve herhangi bir önemli zararı olmadığı bildirilmiştir (53). Buna karşın süt çocuklarında ağrı ve stresi azaltmaya yönelik önerilen emzirme, ten tene temas, glükoz /sükroz solüsyonu ve kundaklama gibi yöntemler emlaya sinerjik etki gösterebilmektedir. Bir çalışmada emlayla birlikte emzirmenin aşı ağrısında tek başına emladan daha etkin olduğu bildirilmiş olup kombinasyon teknikler rutin çocukluk çağı aşılarda tavsiye edilmektedir (54).

Ağrı Yönetiminde Multimodal Yaklaşım

Tek bir yöntem kullanmaktansa farklı etki mekanizmasıyla etki eden birden çok yöntemin kombine edilmesinin (multimodal) ağrı yönetiminde daha etkili olduğu bazı çalışmalarda bildirilmiştir (16, 17). Aşı yapılan bebekler için henüz optimal bir multimodal yaklaşım yöntemi geliştirilememiştir. Bu durum çok az sayıda ve farklı teknikleri içeren çalışmaların mevcut

olmasından kaynaklanmaktadır. Özellikle süt çocuklarının birinci basmaktaki rutin aşılama-sında kolayca uygulanabilen ve maliyetsiz ilaç dışı multimodal yaklaşım yönteminin geliştirilebilmesi için kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

Ağrı Yönetiminde Non-Farmakolojik Yöntemler

Kanguru Bakımı

Bebeğin kanguru pozisyonuna benzer şekilde eli ya da ayağının tespit edilerek kendi vücudunu kontrol etme şansı verilen pozisyona facilitated tucking denir. Sadece bezi bağlı olan çocuğun annesinin çıplak göğsüne temas etmesiyle sağlanan bu yöntem, kanguru annelerin yavrularına bakımındaki benzerliğinden dolayı kanguru bakımı olarak adlandırılmıştır. Ağrıyı azaltmak için topuk kanı alınması ve aspirasyon sırasında kullanılır. Kanguru bakımı cilt cilde temas olarak tanımlanır ve sık olarak doğumdan hemen sonra uygulanır. Yaygın olarak özellikle gelişmekte olan ülkelerde preterm bebeklerde morbititeyi azaltarak onların sıcaklığını korur. Gelişmiş ülkelerdeki sağlık çalışanları kanguru bakımının önemini farkında değildir. Topuk kanı alınması sırasında kanguru bakımı preterm bebeklerin ağrı skorlarını azaltarak ağlama sürelerini kısaltmıştır. Ancak yöntemin mekanizması iyi bilinmemektedir. Annenin kalp atışın duyulması daha az maternal stres gibi nedenlerle açıklanmaktadır. Stabil ve 1000 gramın üzerindeki pretermde uygulanmaktadır. İlginçtir ki bu sırada kardiyorespiratuvar olumsuzluklar azalmaktadır. Hastanede kaldığı sürede, pretermilerin anneye etkileşimi beyaz madde matürasyonunu sağlar ve ağrıya bağlı davranışların negatif etkisini azaltır (55). Buna karşın tekrarlayan ağrılı işlemlerde oral sükroz kadar ağrıyı azaltmada etkili olmayabilir (56).

Aşı sırasında bebeği tutmanın ağrıyı azaltmaya etkisi çok az bilinmektedir. Çoğu klinikte aşı uygulamaları bebek muayene masasına yatırılarak yapılır. Ten temasının ağrı azaltıcı etkisi yenidoğanlarda gösterilmiş ayrıca gestasyon haftasına göre ağrı cevapları çok sayıda çalışmayla incelenmiştir. Yenidoğan dönemi sonrası ise süt çocuklarının işlem ağrıları yeterince araştırmacıların ilgisini çekmemiştir (57).

YYB’da topuk kanı alma, kan alma ve enjeksiyonlar esnasında ağrıyı azaltmak için kullanılan analjezik ilaçlar sorunlara yol açtığından alternatif olarak kullanılan kanguru bakımının ağrıyı azalttığı düşünülmektedir. Kanguru bakımının ağrıyı azalttığına yönelik çok az kuvvetli kanıt gösterilmiştir ancak güvenilirdir.

On dokuz çalışma incelendiğinde fizik ve davranışsal işaretlerin ağrı skorlamasının sonuçları kanguru bakımını desteklemektedir. Tek başına ağrının kalp hızı gibi fiziksel göstergelerinde bir farklılık oluşturmayan kanguru bakımının Cochrane veritabanında faydasının çok olmadığı ama etkili olduğu bildirilmiştir (58).

Taktil Uyarı

Taktil uyarı herhangi bir ayrıntılı eğitim gerektirmeyen, ücretsiz, kolay uygulanabilir bir yöntemdir. Bu klinisyenin yanı sıra ebeveynler tarafından da kolaylıkla uygulanabilir. Taktil uyarının etki mekanizması kapı kontrol teorisiyle açıklanmaktadır. Spinal kordun arka boynuzunda ağrıyı hızlandıran ya da yavaşlatan iletilerini beyne taşıyan bir geçişin olduğu farz edilmektedir (59, 60). Kısaca özetlersek A-delta, A-beta ve C liflerinden oluşan primer afferent nöronlar derideki duyuşal sinyalleri spinal kord aracılığıyla beyne taşımaktadır. A-delta ve C lifleri ağrı inputunu taşıırken A-beta lifleri dokunma duyusunu iletmektedir. A-beta lifleri C ve A-delta liflerinden daha hızlı ileti taşır. Deri bası uygulayarak ya da ovularak uyarıldığında A-beta lifleride uyarılır. A-beta lifleri diğer liflerle aynı anda uyarılırsa A-beta'nın sinyalleri arka boynuzda daha hızlı ulaştığından diğer liflerin sinyallerinin geçişini inhibe eder diğer bir ifadeyle kapıyı kapatır. Buda beyne daha az ağrı sinyalinin ulaşmasına sebep olur. Tek bir sinirle derinin inervasyonun sağlandığı cilt alanına dermatom denir. Dermatom sınırları kişiden kişiye değişmekte, alanları birbiri üzerine geçebilmektedir. Dermatomdan gelen sinir lifleri spinal segmentlere korlateral dallar verir. Böylece taktil ve ağrı uyarıları birbirine yakın olduğunda spinal segmentle dermatomdan gelen uyarılar birbirinin üstüne geçer. Bu durum aynı dermatom olmasa bile söz konusu olabilmektedir (61).

Çocuk ve erişkinlerdeki enjeksiyonlarda Taktil uyarının analjezik etkisi kanıtlanmış (13, 14, 62), çocukluk çağı aşılamaalarında da uygulama önerisi kılavuzlarda tavsiye edilmiştir (9). Süt çocuklarında ise aşılamaada taktil uyarı yeterli çalışmayla desteklenmediğinden dolayı rutin uygulamada yer almamıştır.

Yakın zamanda yapılan süt çocuklarının aşılamaasında taktil uyarının ebeveyn ya da klinisyen tarafından diğer ağrı kesici yöntemlerle birlikte kullanıldığında ağrıyı azaltıcı etkisi olmadığı bildirilmiştir. Ancak bu çalışmalarda izole olarak taktil uyarının kullanılmaması diğer etkili yöntemlerle bir arada uygulanması nedeniyle etkinliğinin maskelenmiş olabileceği de düşünülmüştür (63, 47).

Enjeksiyon ya da iğne batması sırasında taktil uyarının (dokunsal) ağrıya etkisi az sayıda çalışmayla incelenmiştir. Ağırlıklı olarak erişkinlerde yapılan çalışmalarda IM ve subcutan enjeksiyon sırasında baskı ya da taktil uyarı yapılmış ve bu yöntemin etkin olduğu bildirilmiştir (62, 64). Çocuklarda ise taktil uyarının etkisine ilişkin yapılan çalışmalar tartışmalı sonuçlar ortaya koymuştur. Topuk kanı örneği alınması sırasında pretermle yapılan çalışmada (65) ve 4-6 yaş arası aşı uygulanan çocuklarda taktil uyarının etkili olduğu bildirilmiştir. Bu iki çalışmada ağrılı uyaranda farklılık göstermektedir. Aşı enjeksiyonunda derinin delinmesinin ağrıya neden olmasının yanı sıra enjekte edilen aşının hacmide gerilime bağlı ağrı oluşturmakta, sıvının fizyokimyasal özellikleri de ağrıya neden olmaktadır. Diğer yandan topuk kanı örneklemede küçük bir cilt kesisi meydana gelmekte ve topuk kan alınması için sıkılmaktadır. Ancak bu çalışmalar çalışmanın kör olmaması, aynı gün yapılan enjeksiyonlarda yöntemin etkinliğinin değerlendirilmesi ya da yeterince randomizasyonun yapılmaması gibi nedenlerden dolayı sonuçlardan kesin çıkarımlar yapılmasına olanak vermemektedir. Bu sebeple özellikle aşılamaa süt çocuklarında taktil uyarının etkinliğine yönelik randomize kontrollü çalışmalar yapılmış fakat çalışma sonuçlarında ağrıya etkisinin olmadığı bildirilmiştir (63, 47). Taktil uyarının oral sükröz, bebeği tutmak ya da aspire etmeksizin hızlı enjeksiyon yapılması gibi ağrı kontrolünde etkin olmadığına gösterilmesi ne rağmen çoğu olguda ebeveynler taktil uyarı yöntemini kolay bulmuş ve yaklaşık yarısı bebeklerinin taktil uyarıdan istifade ettiklerini düşünmüşlerdir. Hiç bir yan etkisi olmayan bu yönteminin rutin kullanımı önerilmese bile ebeveynler bunu talep ettiğinde buna engel olmayı gerektirecek herhangi bir kanıt yoktur (63).

Bu az sayıdaki çalışmanın ışığında aşı ağrısında daha küçük çocuklarda yeterince kanıt olmasından dolayı 4 yaş ve üzerinde taktil uyarı aşı kılavuzunda önerilmiştir (9). Taktil uyarı kısa bir eğitimle pratiğe geçirebilecek maliyeti olmayın bir girişimdir.

Anne Sütü

Sağlanmış anne sütünün analjezik etkisiyle, disakkarit olan laktozun oral tat duyusuna etkisinin ve endojen opioid yollarının birbiriyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu tat duyusu algısı prematür bebeklerde bile oldukça iyi gelişmiştir (66) . Triptofan içeren anne sütü bu sayede betaendorfinlerin artışını sağlayarak ağrıyı azaltmaktadır (67, 68). Anne sütü doğal kolaylıkla edilir, güvenilirdir.

Cochrane veri tabanında emzirme ve anne sütünün topuk kanı örneği alma ve damar yolu açılması gibi minör ağırlı işlemlere etkisini inceleyen çalışmaların meta analizinde yenidoğanlarda etkili olduğu bildirilmiştir. Buna karşın şırıngayla verilen anne sütünün emzirme kadar etkili olmadığı da rapor edilmiştir (69). Daha ağırlı bir girişim olan retinopati muayenesinde sağılmış anne sütü verilen yenidoğanlarda ağrı skorlarının anlamlı olarak azaldığı bildirilmiştir (70).

Sükroz

Ağrıyı azaltmada emzik verme ve tatlandırıcılar endojen endorfinlerin salınımına neden olmakla birlikte tam mekanizmaları bilinmemektedir. Emzikle kıyaslandığında tatlandırıcılar ağrıya karşı oluşan antinöseptif cevabı güçlendirir (71). Sükroz ve glikoz her ikisi de emziğin etkisini artırır ve topuk kanı alınması gibi işlemlerde ağrı skorunu düşürür, ağlama süresini kısaltır (56). Pretermilerin minör işlemleri için sükroz en sık kullanılan uygulamadır. Her ne kadar oral sükroz davranışsal cevaplar da azalma sağlasa da EGG cevabında ağrıyı azaltmada etkisi olmamaktadır (51). Tatlandırıcı solüsyonların mekanizmaları oral yoldan kontrol edilen endojen opiadların salınımını ile ilişkilendirilir. Bu mekanizma bir yaşından büyük süt çocuklarında olduğu gibi çocuklarda da çalışılabilir. Bununla ilgili kanıtlar olmakla beraber sükrozun girişimsel ağırlara etkisine ilişkin tartışmalı sonuçlar bildirilmiştir. Sükrozun etkisinin yenidoğanlara kıyasla daha az olmakla birlikte 12 aya kadar devam ettiği kabul edilmektedir (72). Sükroz prematür retinopati taraması, oral gastrik sonda takılması ve topuk kanı örneği alınması gibi ağırlı uyaranlarda ağrıyı azaltmaktadır. Bunun yanında tekrarlayan kullanımı uzun dönemde olumsuz sonuçlar doğurabilmektedir (56). Topuk kanı örneği alınması sırasında anne sütü ve anneye ten temasından herhangi birinin tek başına uygulanmasından daha fazla ağrıyı azalttığı gösterilmiştir (73). Ülkemizde yapılan 16-19 ayda rutin aşılamada sükrozun yüksek konsantrasyonda (%75) kullanıldığında ağrıyı azaltmada daha etkili olmasının yanı sıra standart konsantrasyonda da (%25) etki ettiği gösterilmiştir (74). Küçük süt çocuklarına kıyasla tatlandırıcıya duyarlılık yaş ilerledikçe azalmakta ve ancak daha yüksek konsantrasyonda etkisi daha iyi olmaktadır. Emme refleksi kaybolduktan sonra sükrozun sakinleştirme etkisi özgün olmayabilir. Bu analjezik etki tek başına sükroz değil suyunda etkisiyle açıklanabilir. Sükroz ağırlı uyarıdan iki dakika önce uygulandığında maksimum etki ile dört dakika boyunca etki göstermektedir. Sünet ve oftalmolojik muayene gibi uzun

süren işlemlerde analjezik etkisinin devamı çok sayıda doz uygulanarak sağlanabilir. İnsan yenidoğanlarında mekanizması çok iyi anlaşılma-makla birlikte hayvan çalışmalarında sükrozun analjezik etkisi tat duyusunun aracılığıyla opiad, endorfin, dopamin ve asetil kolin yollarının cevabına bağlı olduğu düşünülmektedir. Sükroz emzik, kundaklama gibi diğer ilaç dışı yöntemlerle birlikte kullanıldığında özellikle oftalmolojik muayene ve aşı uygulamalarında katkı sağlamaktadır. Sükrozun işlemsel ağırlarda ağrı azaltıcı etkisi kanıtları güçlü olmakla birlikte küçük bir randomize kontrol çalışmada topuk kanı örneği alınmasına bağlı term bebeklerde su ile oral sükroz arasındaki etkiyi inceleyen çalışmada EGG 'de nöseptif beyin aktivitesi ya da EMG'de spinal nöseptif yanıtında fark bulunamamıştır. Ancak bu çalışmada da sükroz alan bebeklerin ağrı skorları azalmış ve çalışmanın metodolojisi çalışmadan sonuç çıkarılmasını sınırlamaktadır (75, 76).

Dikkat Dağıtma

Dikkat dağıtma, oyalama teknikleri çocuklarda ağırlı girişimlerle başa çıkmak için sıklıkla kullanılan ağrı yönetim tekniklerinden biridir. 0-3 yaş grubundaki çocuklarla yapılan aşı uygulaması sırasında dikkat dağıtmaya yönelik yapılan çalışmaların metaanalizi sonucunda zayıf ama yeterli kanıt sunarak oyuncak ya da video gibi yöntemlerle dikkat dağıtmanın ağrı azaltıcı etkisi bildirilmiştir. Video yöntemi uygulanabilirliği sınırlı olanakları olan merkezlerde sorun olmakla birlikte oyuncak ya da araba anahtarı gibi materyallerin kullanılması ucuz olmakla birlikte işlevsel olabilmektedir (52).

SONUÇ

Ağrı sağlık durumuna etki eden kontrol edilmediğinde hayatın bütününe olumsuz sonuçlar getiren bir sorundur. Çocuklar doğumdan itibaren bir dizi ağırlı uygulamalara maruz kalırlar (77). Sağlıklı çocuklara 2 ila 15 ay arasında beş defada her birinde üç adete ulaşabilen ve okul öncesine kadar devam eden aşı enjeksiyonları yapılmaktadır. Bu nedenle çocuklarda ağrı sitimülasyonunun azaltılması ve tedavisi oldukça önemlidir (24).

Girişimsel uygulamalardan kaynaklanan ağrılarda kuvvetli bir ağrı öngörüsü mevcuttur. İlk uygulamada ağrının kontrol edilememesi sonraki uygulamalarda stresin ve hissedilen ağrı düzeyinin artmasına neden olmaktadır (78). Özellikle enjeksiyonlar süt çocuğu ve küçük çocuklarda ciddi stres kaynağıdır (Jacobson ve ark., 2001). Bu durum klinisyenler ve ailelerde ağrı endişesi, aşının ertelenmesi ya da

yapılmamasına neden olmaktadır. Çocuklarda aşılama sırasındaki olumsuz tecrübeler hayat boyu iğne fobisi oluşturarak tedavilerde uyumsuzluk nedeni olabilir (42). İyi yönetilmeyen ağrılar yeni doğanda kalp hızı ve kan basıncında artış, otonomik tonusta farklılık, arteriyel oksijen saturasyonunda düşme ve cilt kan akımında azalma gibi akut etkilerin yanı sıra ağrı duyarlılığında değişiklikler gibi uzun dönem etkiler bırakmaktadır. Tüm bu sebeplerden dolayı yenidoğan ve süt çocuklarında girişimsel ağrının yönetimi oldukça önemlidir.

Ağrı yönetimine ilişkin çok farklı seçenek olmasına rağmen etkin bir şekilde kullanılmamaktadır. Klinisyenler maliyet, yan etki ve zaman gerektirmesi nedeniyle farmakolojik yöntemleri tercih etmemektedirler. Kanguru bakımı, işlem sırasında çocuğun anne kucağında olması, sükröz, emzik vermek, emzirme, taktıl uyarı ve dikkat dağıtma kullanılan non-farmakolojik yöntemlerdendir (79).

Kanguru bakımı cilt cilde temas olarak tanımlanır (55). Yenidoğan döneminde 19 çalışmanın incelendiği cochrane meta analizinde kanguru bakımının ağrı üzerine olumlu etkisi olduğu bildirilmiştir (58). İşlem sırasında anne kucağında olmak çocuğu sakinleştirerek ağrıya yönetimine olumlu etki eder. Özellikle aşı uygulanan çocuklarda bebeğin anne kucağında olmasının etkinliği çalışmalarla da desteklenirse aşının sedyede yapıldığı rutin uygulama değişecektir. Anne göğsünü emme sırasında bebeğin anneye ten teması, emme ve sütün tadından oluşan üç ayrı bileşenin dikkat dağıtıcı etkisi ağrı skoruna olumlu etki eder. Anne sütü ile beslenme özellikle yenidoğanda ağrılı girişimler esnasında etkili bir ağrı azaltıcı yöntemdir. Minör girişimsel işlemler sırasında emzirme yönteminin kullanıldığı term bebek çalışmalarında emzirmenin ağrı skorlarını düşürdüğü ve ağlama sürelerini kısalttığı bildirilmiş ve anne sütünü şırıngayla vermenin anne göğsünü emmek kadar etkili olmadığı da saptanmıştır (69).

Taktil uyarıların klinikte kolay uygulanabilir ve maliyet içermemesi nedeniyle farklı klinik durumlarda süt çocuklarında etkinliğinin çalışmalarla da incelenmesi, etkin olduğu durumlar varsa belirlenerek klinik pratiğe geçirilmesi gereklidir.

Çeşitli araç gerektiren dikkat dağıtma teknikleri kullanılarak çok sayıda çalışma yapılmış ve etkili oldukları bildirilmiştir (10). Ancak araç ihtiyacı ve çocuğun yaşına uygun bu araçların çeşitlilik gerektirmesinin yanı sıra maliyet ve eğitim gibi faktörler bu tekniklerin yaygın kullanımını sınırlandırır.

Tek bir yöntem kullanmak yerine farklı etki mekanizmasıyla etki eden birden çok yöntemin kombine edilmesinin (multimodal) ağrı yönetiminde daha etkili olduğu bazı çalışmalarda bildirilmiştir (16, 17).

Ağrı yönetiminde optimal yöntemlerin bulunması için daha fazla çalışmalar yapılması ve bakımı üstlenen sağlık çalışanlarının bu konuda daha duyarlı olması bebeklerin beyin ve davranışsal gelişimine faydalı olacaktır. Çocuklarda ağrının ileriki zaman etkilerinin de hayatlarını olumsuz etkileyeceği unutulmamalı büyük travmalar yaratan girişimsel işlem ağrılarının yönetimine gereken hassasiyet gösterilmeli bu konuda sağlık profesyonelleri tarafından kılavuzlar oluşturulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Aydın ON. Ağrı ve ağrı mekanizmalarına güncel bakış. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2002; 3(2): 37-48.
2. Melzack R, Wall P. Pain mechanism: a new theory. Pain Clinic. 1994; 7: 57-72.
3. Coghill RC, McHaffie JG, Yen YF. Neural correlates of interindividual differences in the subjective experience of pain. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003; 100: 8538-42.
4. Puchalski M, Hummel P. The reality of neonatal pain. Advances in Neonatal Care. 2002; 2(5) 233-47.
5. Uyar M. Çocukta ağrı ve tedavisi. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci. 2006; 2(5) 36- 47.
6. Goodenough B, Kampel L, Champion GD, Laubreaux L, Nicholas MK, Ziegler JB, McInerney M. An investigation of the placebo effect and age related factors in the report of needle pain from venipuncture in children. Pain. 1997; 72(3):383-91.
7. Taddio A, Katz J. The effects of early pain experience in neonates on pain responses in infancy and childhood. Paediatr Drugs. 2005; 7,245-57.
8. Batton DG, Barrington KJ, Wallman C. Prevention and management of pain in the neonate: an update. Pediatrics. 2006; 118:2231-41.
9. Taddio A, Appleton M, Bortolussi R, Chambers C, Dubey V, Halperin S, Hanrahan A, Ipp M, Lockett D, MacDonald N, Midmer D, Mousmanis P, Palda V, Pielak K, Riddell RP, Rieder M, Scott J, Shah V. Reducing the pain of childhood vaccination: an evidence-based clinical practice guideline CMAJ. 2010 December 14;182(18): 843-55.
10. Schechter NL, Zempsky WT, Cohen LL, McGrath PJ, McMurtry CM, Bright NS. Pain reduction during pediatric immunizations: evidence-based review and recommendations. Pediatrics. 2007;119(5):e1184-98.
11. Tansky C, Lindberg EC. Breastfeeding as a pain intervention when immunizing infants. Journal for Nurse Practitioners. 2010;6(4):287-95.
12. Zeltzer L, Schlank CB. Conquering Your Child's Chronic Pain, Harper Resource. 2005, New York.
13. Barnhill BJ, Holbert MD, Jackson NM, Erickson RS. (1996). Using pressure to decrease the pain of intramuscular injections. J Pain Symptom Manage. 1996; 12(1):52-8.

14. Chung JW, Ng WM, Wong TK. An experimental study on the use of manual pressure to reduce pain in intramuscular injections. *J Clin Nurs*. 2002; 11(4):457-61.
15. Yavuz DE, Karabacak U, Yavuz T, Ayhan Yİ. Applying manual pressure prior to benzathine penicillin injection for rheumatic fever prophylaxis reduces pain in children. *Pain Manag Nurs*. 2015;16 (3):328-35.
16. Shah V, Taddio A, Rieder MJ for the HELPING KIDS Team. Effectiveness and tolerability of pharmacologic and combined interventions for reducing injection pain during routine childhood immunizations: Systematic review and meta-analyses. *Clin Ther*. 2009;31(B):104-51.
17. Arnstein P. Multimodal approaches to pain management. *Nursing*. 2017 Mar; 41(3): 60-1.
18. Young KD. Pediatric procedural pain. *Ann Emerg Med*. 2005 Feb;45(2):160-171.
19. Anand K, Stevens B, McGrath PJ. Pain in neonates and infants: pain research and clinical management series. New York, USA: Elsevier; 2007.
20. Fitzgerald M, Beggs S. The neurobiology of pain: developmental aspects. *Neuroscientist*. 2001 Jun;7(3):246-57.
21. Davidson AJ. Neurotoxicity and the need for anesthesia in the newborn: does the emperor have no clothes? *Anesthesiology*. 2012 Mar;116(3):50750-9.
22. Bhutta AT, Anand KJ. Vulnerability of the developing brain. *Neuronal mechanisms*. *Clin Perinatol*. 2002 Sep;29(3):357-72.
23. Fitzgerald M. What do we really know about newborn infant pain? *Exp Physiol*. 2015 Dec;100(12):1451-7.
24. Soriano SG, Anand KJ. Anesthetics and brain toxicity. *Current Opinion in Anesthesiology* 2005; 18:293–97.
25. Lundeberg S, Lundeberg T. Pain in infants and children—Physiological background and clinical aspects. *Acupuncture and Related Therapies 1* (2013) 46– 9.
26. Fitzgerald M, Walker SM. Infant pain management: a developmental neurobiological approach. *Nat Clin Pract Neurol*. 2009 Jan;5(1):35-50
27. Fabrizi L, Slater R, Worley A, et al. A Shift in Sensory Processing that Enables the Developing Human Brain to Discriminate Touch from Pain. *Current Biology*. 2011;21(18):1552-58.
28. Talos DM, Follett PL, Folkerth RD, et al. Developmental regulation of AMPA receptor subunit expression in forebrain and relationship to regional susceptibility to hypoxic/ischemic injury: Part II. Human cerebral white matter and cortex. Steward O, ed. *The Journal of comparative neurology*. 2006; 497(1):61-77.
29. Johnston CC, Stremmler RL, Stevens BJ, Horton LJ. Effectiveness of oral sucrose and simulated rocking on pain response in preterm neonates. *Pain*. 1997 Aug;72(1-2):193-99.
30. Ruda MA, Ling QD, Hohmann AG, Peng YB, Tachibana T. Altered nociceptive neuronal circuits after neonatal peripheral inflammation. *Science*. 2000 Jul 28;289(5479):628-31.
31. Taddio A, Katz J, Ilersich AL, Koren G. Effect of neonatal circumcision on pain response during subsequent routine vaccination. *Lancet*. 1997 Mar 1;349(9052):599-603.
32. Fabrizi L, Williams G, Lee A, Meek J, Slater R, Olhede S, Fitzgerald M. Cortical activity evoked by an acute painful tissue-damaging stimulus in healthy adult volunteers. *J Neurophysiol*. 2013 May;109(9):2393-403.
33. Vinall J, Grunau RE. Impact of repeated procedural pain-related stress in infants born very preterm. *Pediatr Res*. 2014 May;75(5):584-87.
34. Buntinx M, Moreels M, Vandenaabeele F, Lambrechts I, Raus J, Steels P, Stinissen P, Ameloot M. Cytokine-induced cell death in human oligodendroglial cell lines: I. Synergistic effects of IFN-gamma and TNF-alpha on apoptosis. *J Neurosci Res*. 2004 Jun 15;76(6):834-45.
35. Slater L, Asmerom Y, Boskovic DS, Bahjri K, Plank MS, Angeles KR, Phillips R, Deming D, Ashwal S, Houglund K, Fayard E, Angeles DM. Procedural pain and oxidative stress in premature neonates. *J Pain*. 2012 Jun;13(6):590-97.
36. Brummelte S, Grunau RE, Chau V, Poskitt KJ, Brant R, Vinall J, Gover A, Synnes AR, Miller SP. Procedural pain and brain development in premature newborns. *Ann Neurol*. 2012 Mar;71(3):385-96.
37. Dührsen L, Simons SH, Dzierko M, Genz K, Bendix I, Boos V, Sifringer M, Tibboel D, Felderhoff-Mueser U. Effects of repetitive exposure to pain and morphine treatment on the neonatal rat brain. *Neonatology*. 2013;103(1):35-43.
38. Ranger M, Chau CM, Garg A, Woodward TS, Beg MF, Bjornson B, Poskitt K, Fitzpatrick K, Synnes AR, Miller SP, Grunau RE. Neonatal pain-related stress predicts cortical thickness at age 7 years in children born very preterm. *PLoS One*. 2013 Oct 18;8(10):76702.
39. Ranger M, Grunau RE. Early repetitive pain in preterm infants in relation to the developing brain. *Pain Manag*. 2014 Jan;4(1):57-67.
40. Doesburg SM, Chau CM, Cheung TP, Moiseev A, Ribary U, Herdman AT, Miller SP, Cepeda IL, Synnes A, Grunau RE. Neonatal pain-related stress, functional cortical activity and visual-perceptual abilities in school-age children born at extremely low gestational age. *Pain*. 2013 Oct;154(10):1946-52.
41. Jacobson RM, Swan A, Adegbenro A, Ludington SL, Wollan PC, Poland GA; Vaccine Research Group. Making vaccines more acceptable—methods to prevent and minimize pain and other common adverse events associated with vaccines. *Vaccine*. 2001 Mar 21;19(17-19):2418-27.
42. Taddio A, Ilersich AL, Ipp M, Kikuta A, Shah V; HEL-PinKIDS Team. Physical interventions and injection techniques for reducing injection pain during routine childhood immunizations: systematic review of randomized controlled trials and quasi-randomized controlled trials. *Clin Ther*. 2009;31 Suppl 2:48-76.
43. Linking opportunities generatino inter-professional collaboration. *The official journal of the new zealand college of primary health care nurses, NZNO*. June, 2016 15: 2. Available from http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/october/I_Report_WOR
44. Taddio A, Ipp M, Thivakaran S, Jamal A, Parikh C, Smart S, Sovran J, Stephens D, Katz J. Survey of the prevalence of immunization non-compliance due to needle fears in children and adults. *Vaccine*. 2012 Jul 6;30(32):4807-12.
45. Kennedy A, Basket M, Sheedy K. Vaccine attitudes, concerns, and information sources reported by parents of young children: results from the 2009 HealthStyles survey. *Pediatrics*. 2011 May;127 Suppl 1:92-9.
46. WHO position paper: Reducing pain at the time of vaccination. *September 2015. Wkly Epidemiol Rec*. 2015 Sep 25;90(39):505-10.
47. Taddio A, Ho T, Vyas C, Thivakaran S, Jamal A, Ilersich AL, Hogan ME, Shah V. A randomized controlled trial of clinician-led tactile stimulation to reduce pain during vaccination in infants. *Clin Pediatr (Phila)*. 2014 Jun;53(7):639-44.

48. Beirne PV, Hennessy S, Cadogan SL, Shiely F, Fitzgerald T, MacLeod F. Needle size for vaccination procedures in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jun 18;(6):CD010720.
49. Taddio A, McMurtry CM, Shah V, Riddell RP, Chambers CT, Noel M, MacDonald NE, Rogers J, Bucci LM, Mousmanis P, Lang E, Halperin SA, Bowles S, Halpert C, Ipp M, Asmundson GJ, Rieder MJ, Robson K, Uleryk E, Antony MM, Dubey V, Hanrahan A, Lockett D, Scott J, Votta Bleeker E; HELPin-Kids&Adults. Reducing pain during vaccine injections: clinical practice guideline. *CMAJ.* 2015 Sep 22;187(13):975-82.
50. Taddio A, Wong H, Welkovic B, Ilersich AL, Cole M, Goldbach M, Ipp M. A randomized trial of the effect of vaccine injection speed on acute pain in infants. *Vaccine.* 2016 Sep 7;34(39):4672-7.
51. Slater R, Worley A, Fabrizi L, Roberts S, Meek J, Boyd S, Fitzgerald M. Evoked potentials generated by noxious stimulation in the human infant brain. *Eur J Pain.* 2010 Mar;14(3):321-26.
52. Pillai Riddell RR, Racine NM, Gennis HG, Turcotte K, Uman LS, Horton RE, Ahola Kohut S, Hillgrove Stuart J, Stevens B, Lisi DM. Non-pharmacological management of infant and young child procedural pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Dec 2;(12): CD006275.
53. Levene I. Question 2: does topical local anaesthetic reduce pain from vaccinations in infants? *Arch Dis Child.* 2014 Nov;99(11):1057-8.
54. Gupta NK, Upadhyay A, Agarwal A, Goswami G, Kumar J, Sreenivas V. Randomized controlled trial of topical EMLA and breastfeeding for reducing pain during wDPT vaccination. *Eur J Pediatr.* 2013 Nov;172(11):1527-33.
55. Vinall J, Miller SP, Synnes AR, Grunau RE. Parent behaviors moderate the relationship between neonatal pain and internalizing behaviors at 18 months corrected age in children born very prematurely. *Pain.* 2013 Sep;154(9):1831-39.
56. Hall RW, Anand KJ. Pain management in newborns. *Clin Perinatol.* 2014 Dec;41(4):895-924.
57. Johnston CC, Stevens B, Craig KD, Grunau RV. Developmental changes in pain expression in premature, full-term, two- and four-month-old infants. *Pain.* 1993 Feb;52(2):201-8.
58. Johnston C, Campbell-Yeo M, Disher T, Benoit B, Fernandes A, Streiner D, Inglis D, Zee R. Skin-to-skin care for procedural pain in neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Feb 16;2:CD008435.
59. Fishman S, Ballantyne J, Bonica JJ. *Bonica's Management of Pain.* Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
60. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science.* 1965 Nov 19;150(3699):971-79.
61. Purves D, Augustine G, Fitzpatrick D, et al. *Neuroscience.* 2nd ed. Sunderland, MA: Sinauer Associates; 2001.
62. Romanò CL, Cecca E. A new method to reduce pin-prick pain of intra-muscular and subcutaneous injections. *Minerva Anestesiol.* 2005 Oct;71(10):609-15.
63. Hogan ME, Probst J, Wong K, Riddell RP, Katz J, Taddio A. A randomized-controlled trial of parent-led tactile stimulation to reduce pain during infant immunization injections. *Clin J Pain.* 2014 Mar;30(3):259-65.
64. Alavi NM. Effectiveness of acupuncture to reduce pain in intramuscular injections. *Acute Pain.* 2007;9(4):201-5.
65. Jain S, Kumar P, McMillan DD. Prior leg massage decreases pain responses to heel stick in preterm babies. *J Paediatr Child Health.* 2006 Sep;42(9):505-8.
66. Gibbins S, Stevens B. Mechanisms of sucrose and non-nutritive sucking in procedural pain management in infants. *Pain Res Manag.* 2001 Spring;6(1):21-8.
67. Barrett T, Kent S, Voudouris N. Does melatonin modulate beta-endorphin, corticosterone, and pain threshold? *Life Sci.* 2000;66(6):467-76.
68. Blass EM. Milk-induced hypoalgesia in human newborns. *Pediatrics.* 1997 Jun;99(6):825-29.
69. Shah PS, Herbozo C, Aliwalas LL, Shah VS. Breastfeeding or breast milk for procedural pain in neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Dec 12;12:CD004950.
70. Rosali L, Nesargi S, Mathew S, Vasu U, Rao SP, Bhat S. Efficacy of expressed breast milk in reducing pain during ROP screening--a randomized controlled trial. *J Trop Pediatr.* 2015 Apr;61(2):135-8.
71. Liaw JJ, Zeng WP, Yang L, Yuh YS, Yin T, Yang MH. Non-nutritive sucking and oral sucrose relieve neonatal pain during intramuscular injection of hepatitis vaccine. *J Pain Symptom Manage.* 2011 Dec;42(6):918-30.
72. Harrison D, Stevens B, Bueno M, Yamada J, Webber TA, Beyene J, Ohlsson A. Efficacy of sweet solutions for analgesia in children between 1 and 12 months of age: a systematic review. *Arch Dis Child.* 2010 May; 2-8.
73. Marín Gabriel MÁ, del Rey Hurtado de Mendoza B, Jiménez Figueroa L, Medina V, Iglesias Fernández B, Vázquez Rodríguez M, Escudero Huedo V, Medina Malagón L. Analgesia with breastfeeding in addition to skin-to-skin contact during heel prick. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013 Nov;98(6):F499-503.
74. Yilmaz G, Caylan N, Oguz M, Karacan CD. Oral sucrose administration to reduce pain response during immunization in 16-19-month infants: a randomized, placebo-controlled trial. *Eur J Pediatr.* 2014 Nov;173(11):1527-32.
75. Committee On Fetus And Newborn And Section On Anesthesiology And Pain Medicine. *Prevention and Management of Procedural Pain in the Neonate: An Update.* *Pediatrics.* 2016 Feb;137(2):20154271.
76. Stevens B, Yamada J, Lee GY, Ohlsson A. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jan 31;(1):CD001069.
77. Anand K, Stevens B, McGrath PJ. *Pain in neonates and infants: pain research and clinical management series.* New York, USA: Elsevier; 2007.
78. Guideline statement: management of procedure-related pain in children and adolescents. *J Paediatr Child Health.* 2006 Feb;42 Suppl 1:1-29.
79. Taddio A, Manley J, Potash L, Ipp M, Sgro M, Shah V. Routine immunization practices: use of topical anesthetics and oral analgesics. *Pediatrics.* 2007 Sep;120(3): 637-43.

DÜZELTME

49. Cilt, Sayı:1 'de yayınlanan;

“ADNEKSİYAL KİTLELERİN MALİGNİTE TANISINDA OVER KANSERİ SEMPTOM İNDEKSİ, CA 125 VE TRANSVAJİNAL ULTRASONOGRAFİNİN DEĞERLİLİĞİ “

başlıklı makalenin, başlıca yazarının adı; “Özge Kaymaz YILMAZ” olarak düzeltilmiştir.