



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

Sadık ŞAHİN

Evrin Bostancı ERGEN

Enis ÖZKAYA

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

Sadık ŞAHİN, Evrim Bostancı ERGEN, Enis ÖZKAYA**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****Güner KARATEKİN****Sadık ŞAHİN****Enis ÖZKAYA****Selçuk AYAS****Oya DEMİRCİ****Gökhan YILDIRIM****Yeliz Doğan MERİH****Abdülkadir BOZAYKUT****Derya BÜYÜKAYHAN****Rabia Gönül SEZER****Yasemen USER****Erdal SARI****Ayşenur Cerrah CELAYİR****Serdar MORALIOĞLU****Oktav BOSNALI****Esra Esim BÜYÜKBAYRAK****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.**DergiPark**
AKADEMİK
ev sahipliğinde

KLİNİK ARASTIRMA (Clinical Research)

- Yüksek Doz Metotreksat Alan Akut Lenfoblastik Lösemili Çocuklarda, AANAT Gen Polimorfizmi ve Gen Ekspresyon Düzeyinin Araştırılması** 304-307
Analysis of the Effect of AANAT Gene Polymorphism and Expression in Children Treated with High Dose Metotrexate for Acute Lymphoblastic Leukemia
 Dilara Fatma Akın BALI, Deniz Aşlar ÖNER, Nejat AKAR, A. Emin KÜREKÇİ
- Obez Olan ve Olmayan Polikistik Over Sendromlu Kadınlarda İnsulin Rezistansı ve İnsulin Rezistansının Hormonel Parametrelerle Korelasyonu** 308-311
Correlation of Insulin Resistance with Hormonal Parameters in Polycystic Ovary Syndrome Patients Regarding to Obesity
 Hasan SÜT, Cem TERECE, Sevcan Arzu ARINKAN, Murat MUHCU
- Makrozomik Fetuslarda Doğum Şekli Olabilecek Komplikasyonları Önler mi?** 312-316
Does Type of Delivery Prevent Complications in Macrosomic Fetuses?
 Sezin E. AKSAKAL, Şafak ÖZDEMİRCİ, Füsun BOCUTOĞLU, Baran YEŞİL, Leyla MOLLAMAHMUTOĞLU, Ömer L. TAPISIZ
- Klimakterik Dönemdeki Kadınların Uyku Yapısı** 317-323
Sleep Structure of Women in the Climacteric Period
 Bülent Devrim AKÇAY, Güray KOÇ
- Adneksiyal Kitlelerde "Risk of Malignancy Index" Versiyonları ile "Assesment of Different Neoplasias in the Adnexa" (ADNEX) Skorlama Sisteminin Karşılaştırılması** 324-329
Comparision of "Risk of Malignancy Indices" and "Assesment of Different Neoplasia in the Adnexa" (ADNEX) Model as Preoperative Malignancy Evaluation Methods for Adnexal Masses
 Kemal SANDAL, Mesut POLAT, Murat YASSA, Taner GÜNAY, Gamze Yetim ERDEM, Kadir GÜZİN
- HPV 16 veya HPV 18 Pozitif Hastalarda Servikal Sitoloji İle Final Patoloji Sonuçları Arasındaki İlişkinin Analizi: Tersiyer Merkez Deneyimi** 330-333
Analysis of the Relationship Between Cervical Cytology and Final Pathology Results in HPV 16 or HPV 18 Positive Patients: A Tertiary Center Experience
 Doğukan YILDIRIM, Baki ERDEM, Osman AŞICIOĞLU, Özgür AKBAYIR, Volkan ÜLKER
- Atopik Dermatitte Biyo Belirteç Olarak Eozinofil ve IgE** 334-336
Eosinophil and IgE as Biomarkers in Atopic Dermatitis
 Mehmet Yaşar ÖZKARS
- The Endometrium in Patients with Metabolic Syndrome** 337-339
Metabolik Sendromlu Hastalarda Endometriumun Değerlendirilmesi
 Özgül Özgan ÇELİKEL, Y. Özlem Barak SERKANT
- Hypogastric Artery Ligation for Obstetrical Haemorrhage: Cohort Analysis of a Single Surgeon Experience** 340-342
Obstetrik Hemorajide Hipogastrik Arter Ligasyonu: Tek Cerrah Deneyiminin Kohort Analizi
 İlker KAHRAMANOĞLU, Aslı AZEMİ, Hasan TURAN, Fuat DEMİRKIRAN
- Gonadotropinlerle Ovulasyon İndüksiyonu ve İntrauterin İnseminasyon Yapılan Açıklanmayan İnfertil Çiftlerde HCG Günü Endometrial Kalınlık ve Paterninin Tedavi Başarısına Etkisi** 343-347
The Effect of Thickness and Pattern of Endometrium on Success Rate on HCG Day in Infertile Couples Treated with Ovulation Induction Via Gonadotropins and Intrauterine Insemination
 Şebnem Erol TÜRKİYILMAZ, Gürcan TÜRKİYILMAZ, Murat APİ
- Serviks Kanseriinde Primer Kemoradyoterapi Sonrası Uterusta Sınırlı Rezidu Tümörün Sağkalma Olan Etkisi** 348-352
The Survival Effect of Residual Disease on Hysterectomy Specimen Among the Patients Previously Treated by Chemoradiotherapy
 Hamdullah SÖZEN, Merve BAKTIROĞLU, Harika YUMLU, İrem USTA, İbrahim YALÇIN, Kamuran İBİŞ, Seden KÜÇÜCÜK, Samet TOPUZ, Yavuz SALİHOĞLU
- Jinekolojik Kanserler ve Pelvik Egzenterasyon Kısa Dönem Sonuçları Tek Merkez Deneyimleri** 353-356
Short Term Results of Pelvic Exenteration at Gynecological Cancers: An Experience of Single Institution
 Hamdullah SÖZEN, Özgür TOSUN, Engin ÇELİK, Yağmur MİNARECİ, İbrahim YALÇIN, D. VATANSEVER, Samet TOPUZ, Yavuz SALİHOĞLU
- İnfertil Çiftler İçin Tek veya Çift İntrauterin İnseminasyon (IUI): Çift IUI Klinik Gebelik Oranlarını Artırır mı?** 357-361
Single or Double Intrauterine Insemination (IUI) For Infertile Couples: Does Double IUI Increases the Rate of Clinical Pregnancy?
 Mert Ulaş BARUT, Sibel SAK, Özcan BUDAK, Hakim ÇELİK, Elif AĞAÇAYAK, Muhammet Erdal SAK
- Doğum İndüksiyonunun Başarısını Öngörmede Sonografik Servikal Uzunluk Ölçümünün, Bishop Skorlamasıyla Karşılaştırılması** 362-366
Comparison of Sonographic Measurement of Cervical Length with Bishop Score to Predict Success Rate of Labor Induction
 Ayşe Gökşun AYDIN, Gürcan TÜRKİYILMAZ, Alkan YILDIRIM
- Multiple Sklerozlu ve Eroin Kullanım Bozukluğu Olan Kadınların Cinsel İşlev Düzeyi** 367-373
Sexual Functions Level of Women Having Multiple Sclerosis and Heroin Use Disorder
 Melike DİŞSİZ, Rojgin MAMUK

Yüksek Doz Metotreksat Alan Akut Lenfoblastik Lösemili Çocuklarda, AANAT Gen Polimorfizmi ve Gen Ekspresyon Düzeyinin Araştırılması

Analysis of the Effect of AANAT Gene Polymorphism and Expression in Children Treated with High Dose Methotrexate for Acute Lymphoblastic Leukemia

Dilara Fatma Akın BALI ¹, Deniz Aşlar ÖNER ², Nejat AKAR ³, A. Emin KÜREKÇİ ²

1. Ömer Halisdemir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji, Niğde
2. Lössante Çocuk ve Yetişkin Hastanesi, Ankara
3. TOBB-ETU Hastanesi, Ankara

ÖZET

Amaç: Melatonin uyku, sirkadiyan ritim, adrenal bez ve tiroit bezi fonksiyonları, üreme, yaşlanma, antioksidan sistem ve bağışıklık gibi birçok biyolojik fonksiyonun düzenlenmesinde rol oynar. Metotreksat 5 g/m²/24 saat infüzyon tedavisi alan Akut Lenfoblastik Lösemili çocuklarda Metotreksat'ın; melatonin seviyesi üzerindeki etkisinin ve melatonin biyosentezinde görev alan AANAT kodlayan genin promotör bölgesinde yer alan -263 G/C değişiminin ve gende belirlenecek diğer olası değişimlerin saptanması bu değişimlerin; AANAT gen ifadenmesi üzerindeki etkisinin incelenmesidir.

Gereçler ve Yöntem: Çalışmaya Lössante Çocuk ve Yetişkin hastanesinde 16 akut lenfoblastik lösemi tanısı almış çocuk hasta dâhil edildi. İlk aşamada olgulardan elde edilen DNA örneklerinde AANAT geni -263 G/C değişimi dizi analizi yöntemi ile incelendi. 5 g/m²/24 saat metotreksat infüzyon öncesi ve sonrası hastalardan RNA izolasyonu yapıldı ve elde edilen RNA örneklerinden Kantitatif Real Time yöntemi ile AANAT geni ifade düzeyleri belirlendi.

Bulgular: AANAT geni dizi analizi sonuçlarında -263 G/C promotör bölge değişimi noktasında 3 hasta Homozigot mutant, 12 hasta Heterozigot ve 1 hastada yabancı genotipe sahip olduğu belirlenmiştir. AANAT gen ifadesinin 5 g/m²/24 saat metotreksat infüzyonu öncesi ve sonrası farklı olduğu belirlenmiştir.

Sonuç: Serotonin'in Melatonin'e dönüştürülmesinde rol oynayan AANAT enzimi lösemi tedavisinde kullanılan Metotreksat infüzyonundan etkilenmiştir. Bu çalışmanın hasta sayısı artırılarak ve melatonin sentez mekanizmasında görev alan diğer genler ile birlikte çalışması ve aydınlatılması planlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: akut lenfoblastik lösemi, melatonin, metotreksat, AANAT

ABSTRACT

Objective: Melatonin has a role in regulation of many physiological processes such as sleep, circadian rhythm, functions of adrenal and thyroid gland, reproduction, aging, antioxidant system, and immunity. In this study, we aimed to analyze the frequency of -263 C/G polymorphism localized in promoter region of the gene coding AANAT enzyme and its effect to the expression of AANAT gene in pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia patients receiving high dose Methotrexate (5 g/m²/d).

Material and Methods: Study population consisted of 16 who were admitted to Lössante Children and Adult hospital with the diagnosis of Acute Lymphoblastic Leukemia. Amplification of gene was performed by Polymerase chain reaction and

İletişim:

Sorumlu Yazar: Dilara Fatma AKIN

Adres: Niğde Ömer Halisdemir University, Faculty of Medicine, Medical Biology, Niğde, Türkiye

Tel: +90 (0536) 302 68 16

E-Posta: dilarafatmaakin@gmail.com

Makale Geliş: 27.03.2018

Makale Kabul: 22.10.2018

DOI: http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.410025

DNA sequencing by sequencer. For RNA isolations, blood samples were collected from patients group before and after therapy. Expression analysis was performed with the relative basic quantification software comes with quantitative Real Time Polymerase chain reaction.

Results: In the results of AANAT sequencing, 3 homozygous mutants, 12 heterozygotes and 1 patient wild genotype were determined at -263 G / C promoter region. The AANAT gene expression was determined to be different before and after methotrexate infusion of 5 g / m² / 24 h.

Conclusion: The AANAT enzyme which plays a role in converting serotonin to melatonin has been influenced by the methotrexate infusion used in the treatment of leukemia. Further research will be required to determine the genetic bases of melatonin mechanism.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, melatonin, methotrexate, AANAT

GİRİŞ

Lösemiler çocukluk çağı kanserleri içinde dünyada ve ülkemizde birinci sırayı almaktadır. Çocukluk çağı lösemilerinde geliştirilmiş risk değerlendirmeleri, yeni kemoterapötik ilaçların özellikle de hedefe yönelik ilaçların kullanımı ve destek tedavilerinin iyileştirilmesi sayesinde yaşam yüzdelerinde belirgin bir artış kaydedilmiştir.

Metotreksat (MTK), akut lenfoblastik lösemi (ALL), lenfoma, koriokarsinoma ve bazı solid tümörlerin tedavisinde kemoterapötik olarak, bunun yanı sıra romatoid artrit, psöriasis gibi neoplastik olmayan, kronik hastalıkların tedavisinde sık kullanılan bir ilaçtır. MTK dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek hücrelerdeki tetrahidrofolat düzeylerinin azalmasına neden olan bir folik asit antagonistidir. DNA sentezi için gerekli olan timidilat sentezini engellediğinden malign hastalıkların tedavisinde diğer sitostatik ilaçlarla birlikte kullanılmaktadır. Vücutta değişik sistemlere toksik etkilerinin yanı sıra kilo kaybı, yorgunluk, grip, baş dönmesi, ateş gibi etkileri de bulunmaktadır (1-3). Aynı zamanda 5 g/m² dozunda 24 saatlik infüzyon MTK tedavisi almakta olan ALL'li çocuklarda infüzyon esnasında ve sonrasında uyku değişiklikleri (uykuya meyil) görülmektedir.

Uyku hormonu olarak bilinen Melatonin (N-asetil-5-metoksitriptamin) uyku, sirkadiyan ritim, adrenal bez ve tiroit bezi fonksiyonları, üreme, yaşlanma, antioksidan sistem ve bağışıklık gibi birçok biyolojik fonksiyonun düzenlenmesinde rol oynar.

Melatonin epifiz bezinde triptofandan sentezlenir ve plazmada proteinlere bağlıdır. Karaciğerde metabolize olur ve başlıca metaboliti 6-Hidroksimelatonin sülfat (6-OHMS)'dir. İnsanlarda ekzojen melatoninin kısa bir metabolik yarı ömrü (20–60 dakika.), büyük bir hepatik geçiş etkisi vardır. Yetişkinlerde ortalama plazma melatonin seviyesi 60-70 pg/ml ve başlıca metaboliti olan 6-OHMS'nin maksimum plazma konsantrasyonu 80-100pg/ml arasındadır. Çocuklarda serum düzeyi ise yaşa bağımlı olarak değişkenlik göstermektedir. En yüksek melatonin düzeyi yaşamın üç ile beşinci yılları arasında saptanır. Cinsiyetin melatonin salınımı üzerine etkisi yoktur. Plazma melatonin konsantrasyonu gece saat 02:00 ile 04:00 arasında pik değerlerine ulaşır. İnsanda 6-OHMS'nin %70-80'i gece idrarında (24:00-08:00) atılır (4-6). Melatonin sentez mekanizması döngüsel şekilde çalışmaktadır, günün aydınlanması ile retinadaki reseptörler uyarılır, optik sinir aracılığıyla bu uyarılar suprakiazmatik çekirdekdeki (SCN) hücrelere taşınır, bu hücrelerden kalkan baskılayıcı (inhibitör) uyarılar ise üst servikal gangliyon (SCG) hücrelerinin uyarı üretmesini engeller. Ancak gece ortamın karanmasıyla SCG üzerindeki inhibitör baskı kalkar ve pineal bezi hem α hem de β adrenerjik yollarla uyarılır. Gelen uyarılar pineal bezin asıl hücreleri olan pinealositlerde, G proteinleri aracılığıyla N-asetiltransferaz (NAT) enziminin aktif hale geçmesini sağlar. Dolayısıyla hücre içine alınan triptofan, önce 5-hidroksitriptofana, daha sonra da 5-hidroksitriptamine (5-HT, serotonin) dönüştürülür. Serotonin, arilalkilamin N-asetiltransferaz (AANAT) ile N-asetilserotonine (NAS) ve son olarak N-asetilserotonin hidroksiindol-O-metiltransferaz (HIOMT) enzimi tarafından melatonine (5-metoksi-N-asetiltriptamin) dönüştürülür. Melatonin sentezinde önemli rol oynayan arilalkilamin N-asetiltriptamin ve hidroksiindol-O-metiltransferaz enzim aktiviteyi gece daha yüksektir. Üretilmiş olan bu melatonin yüksek lipofilik özelliği sayesinde serbest difüzyonla hücre zarını kolayca geçerek tüm vücut sıvılarına hızla dağılır (6, 7).

Serotonin'in Melatonin'e dönüştürülmesinde rol oynayan AANAT enzimini kodlayan AANAT geni 17. kromozomun uzun kolunda lokalize olmuştur ve 4 ekzonludur. Bu genin promotör bölgesinde olan bir polimorfizm, -263 G/C, genin transkripsiyon aktivatör bağlanma bölgesinin yapısını ve promotör bölgesinin fonksiyonunu bozmaktadır. Bu polimorfizmin aynı zamanda enzimin serotonin'in asetilasyon kapasitesini azalttığı, dolaylı olarak sentez edilebilir melatonin seviyesini etkilediği bildirilmiştir (8, 9). Bu çalışmanın amacı, yüksek doz MTK (2-5 g/m²/24 saat) infüzyon tedavisi alan ALL'li çocuklarda uygulanan MTK'ın uykuya meyil yapmasındaki olası mekanizmanın ilişkisinin açıklanabilmesi için; 1- Melatonin biyosentezinde rol oynayan AANAT geninin promotör bölgesinde yer alan -263 C/G değişimine olan etkisi ve olası diğer mutasyonların tespiti. 2- AANAT geni ekspresyon analizinin yapılmasıdır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu 11.06.2012 tarihli, 10–310–12 karar numarası ile kabul edildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden

bireylerin yasal vâsilerinden çalışmaya katıldıklarına dair onam formları alındı. Çalışma grubumuzu tedavi gören akut lenfoblastik lösemi tanısı almış 1–15 yaş arasında 16 hasta ve aynı yaş grubundan 10 sağlıklı çocuk (kontrol grubu) oluşturdu. Yüksek doz MTK (5 g/m²/24 saat) infüzyon tedavisi alan uygulaması yapıldı. Hastaların kanlarındaki metotreksat düzeyi ölçümü için hasta serumları ayrıldı ve ölçümü immünassay ile gerçekleştirilmiştir. Referans aralık olarak MTX düzeyi >10µmol/L 24.saat, >1.0µmol/L 48.saat, 0,2 µmol/L 72.saat belirlendi.

DNA izolasyon işlemi MagNa Pure Otomatik İzolasyon sistemi (Roche Diagnostics, Germany) ile gerçekleştirildi. İzole edilen DNA örnekleri AANAT geni 503 baz çiftlik promotör bölgesinin amplifikasyonu; dizayn edilen "forward primer": 5'-CTCTG-CAGGGGTCAAAA-3' ve "reverse primer": 5'-CATCTCTAATCCCCTGCTCTGTCAC-3' uygun primer çiftleri ile PCR yöntemi kullanılarak gerçekleştirildi. PCR ürünlerinden DNA Dizi Analizi (Beckman Coulter, ABD) yapılmış ve elde edilen sonuçlar CEQ Sequencing Software ile analiz edilmiştir.

Yüksek doz MTK (2-5 g/m²/24 saat) infüzyon tedavisi öncesi ve sonrası şeklinde AANAT geni ekspresyon analizi için hasta ve kontrol grubundan Paxgene Blood toplama tüpüne alınan kan örneklerinden RNA izolasyonu Paxgene Blood RNA izolasyon kiti (PreAnalytix, QIAGEN, Almanya) kiti kullanılarak yapıldı ve izole edilen RNA örneklerinden elde edilen c-DNA lar SYBR Green I Master kit (Roche, Almanya) ve uygun primer çifti ve protokol kullanılarak kantitatif eşzamanlı Real Time (qRT-PCR) tekniği Light Cycler 480 II cihazı (Roche, Almanya) ve Basic Relative Quantifikasyonu yöntemi ile gen ifade seviyeleri analiz edilmiştir.

İstatistiksel Analiz: İstatistiksel analizler genel olarak DNA ve RNA boyutunda gerçekleştirildi. DNA boyutunda yapılacak analizlerde, ortaya konulan mutasyonların ve gen değişimlerinin ne kadar risk getirdiğinin saptanması amacıyla Chi-Square istatistiksel analiz metodu kullanılmıştır. Chi-Square tablolarında farklılık var mı sorusunu test ederken %5 yani 0,05 yanılma payı ile çalışılarak anlamlılık düzeyi p<0.05 olarak kabul edilmiştir.

RNA boyutunda yapılacak analizlerde ise ALL grubu için hesaplanacak Ct değerleri referans değer olarak alınmıştır. Amplifikasyon verimliliğinin hesaplanması Real Time-PCR analizinde önemli aşamadır. Bağlı kantasyon ölçümünde bu yöntem örneklerin karşılaştırmalı ifadenin düzeyinin hesaplanmasında kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışma grubunu oluşturan akut lenfoblastik lösemi tanısı almış 16 hasta (8 kız-8 erkek) ve ortalama yaş 4,25 olarak belirlenmiştir. 3 olgunun remisyon döneminde nüks ettiği, 1 olgunun tedavi aşamasında ex olduğu kaydedilmiştir. Hastaların risk değerlendirilmesine sınıflandırılması yapıldığında 6 olgu yüksek risk, 6 olgu orta risk ve 4 olgu standart risk olarak belirlenmiştir. Hastalara ait tanısallık ve demografik bilgiler (Tablo 1) de verilmektedir.

Hastaların kanlarındaki metotreksat düzeyi ölçümü; 24. saaten sonra yapılan her 6 saat/1 yapılan ölçümlerde 24.,36.,42. ve 48. saatlerde serumdan MTX düzey tespiti yapıldı ve <0,26 µmol/L düzeyinde olması beklendi. 7 hastanın 48. saat, 7 hastanın 66. saat, 1 hastanın 42. saat ve 1 hastanın 54. saat de MTX düzeyinin <0,26 µmol/L olduğu belirlendi.

AANAT geni promotor bölgede bulunan -263 G/C değişiminin genotip dağılımı ve allel frekansları (Tablo 2) de verilmektedir. Çalışmaya dâhil edilen hastaların 3 (%18,75) homozigot mutant, 12 (%75) heterozigot ve 1(%6,25) yabani genotipe sahiptir. Kontrol grubunda ise heterozigot 2 (%20), yabani genotip 8(%80) belirlenmiştir (p<0.005).

Yüksek doz MTK (5 g/m²/24 saat) infüzyon tedavisi öncesi ve sonra AANAT geni ifadesi seviyesi hasta örneklerinde çalışmıştır. AANAT gen ifade düzeyleri infüzyon tedavisi öncesi ve sonrası birbirinden farklılık göstermektedir. 5 g/m²/24 saat infüzyon tedavisi öncesi 1 numaralı hasta dışında diğer hastaların gen ifade düzeyleri kontroller seviyesinde iken, infüzyon tedavisi sonrası AANAT gen ifade düzeyleri özellikle 3,4, 13, 14, 15 ve 16 numaralı hastalar için toplamda 6 hastada (%37,5) AANAT ifadenme düzeylerinin kontrollere göre yüksek olduğu belirlenmiştir. AANAT gen polimorfizmi açısından bakıldığında bu 6 hastanın AANAT -263 G/C değişimi taşıdıkları belirlenmiştir (Şekil 1-2).

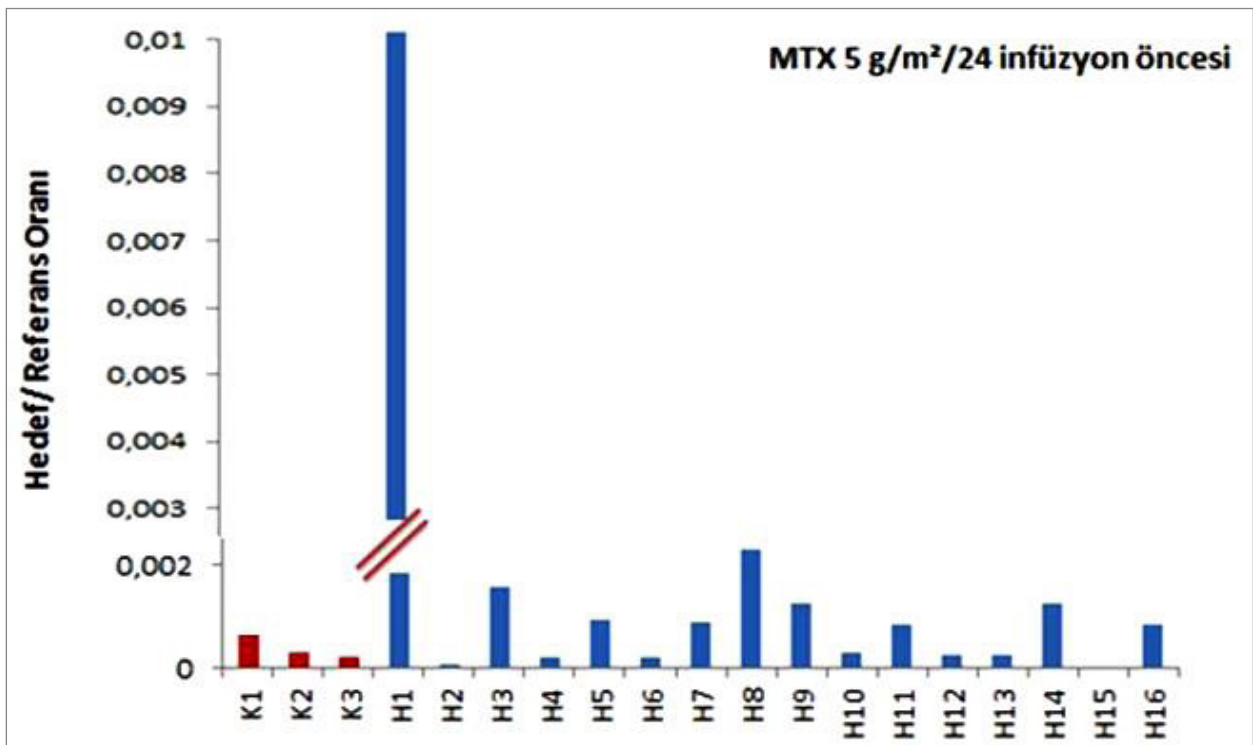
Beklenen MTK kan düzeyi µmol/L <0,26 şeklinde sonuç alınmayan 48. saat ve üzeri olan hastalar açısından bulgular ilişkilendirildiğinde; aynı şekilde hastalarında AANAT gen ifade düzeylerinin infüzyon öncesi ve sonrası infüzyon sonrası artmıştır. MTX düzeyinin ancak 66.saatde beklenen değere ulaştığı 4 numaralı hastanın CC homozigot mutant genotip'e sahip olduğu belirlendi.

Tablo 1: Çalışma grubu tanısal ve klinik özellikleri.

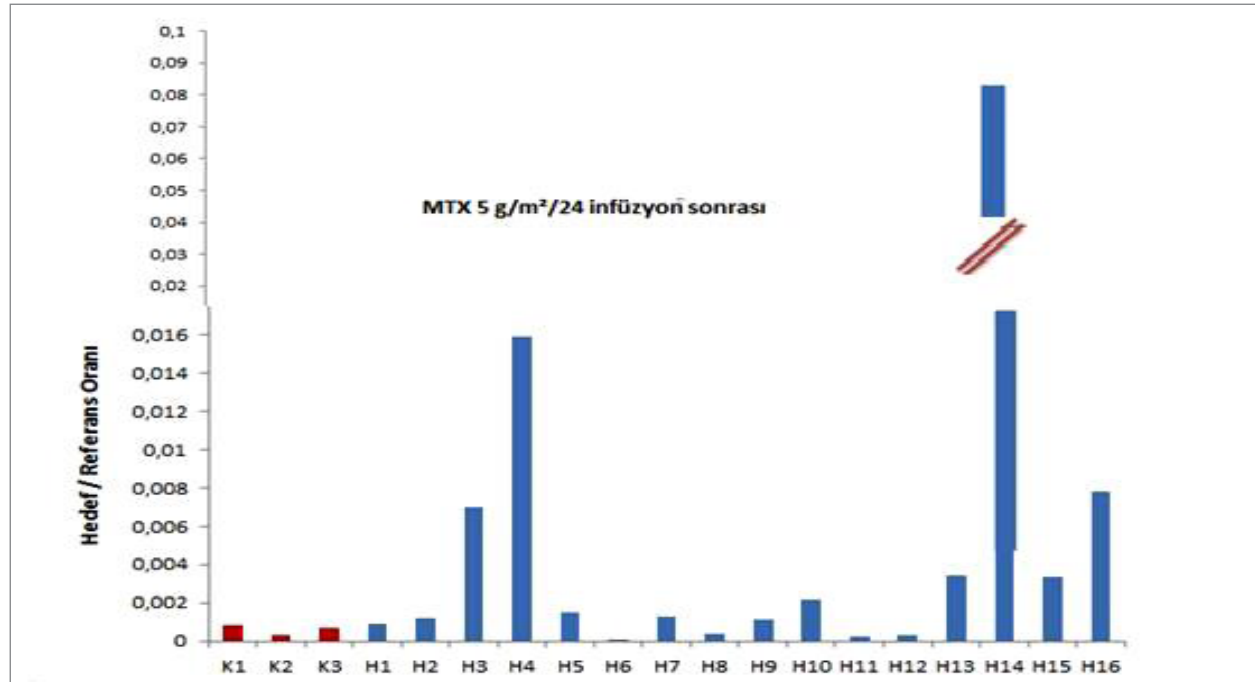
Hasta	Yaş / Cinsiyet	Tanı	Risk Sınıflandırması	-263 G/C Değişimi	MTK <0,26 µmol/L
1	K/ 12	ALL	Yüksek Risk / Relaps	C/G	66. saat
2	E/2	ALL	Yüksek Risk / Relaps/ Ex	C/G	48. saat
3	K/4	ALL	Standart Risk	C/G	48. saat
4	K/3	ALL	Standart Risk	C/G	66. saat
5	K/5	ALL	Yüksek Risk	C/G	48. saat
6	K/1	ALL	Standart Risk	C/G	54. saat
7	E/1	ALL	Yüksek Risk	C/G	42. saat
8	E/5	ALL	Yüksek Risk / Relaps/ Ex	C/G	66. saat
9	E/4	ALL	Standart Risk	C/C	66. saat
10	E/2	ALL	Standart Risk	G/G	48. saat
11	E/3	ALL	Standart Risk	C/G	66. saat
12	E/4	ALL	Standart Risk	G/G	66. saat
13	K/4	ALL	Standart Risk	C/G	48. saat
14	E/10	ALL	Standart Risk	C/G	48. saat
15	K/4	ALL	Yüksek Risk / Ex	C/G	48. saat
16	K/4	ALL	Standart Risk	C/G	66. saat

Tablo 2: Çalışma grubu AANAT -263 C/G değişimi genotip dağılımı ve allel frekansı.

Hasta	Genotip Dağılımı			P value	Allel Frekansı	
	GG (%)	GC (%)	CC (%)		G	C
AANAT -263 C/G n:10	8 (80)	2 (20)	-	1	0,81	0,19
AANAT -263 C/G n:16	1 (6,25)	12 (75)	3 (18,75)	0,0004	0,41	0,59



Şekil 1: MTK 5 g/m²/24 saat infüzyon önce AANAT gen ifadenmesi.



Şekil 2: MTK 5 g/m²/24 infüzyon sonrası AANAT gen ifadenemesi.

TARTIŞMA

Literatürde, AANAT enziminin fonksiyonu, enzimi kodlayan gen üzerindeki SNP ya da mutasyonlar ile ilişkili çalışmalarda hasta grubu olarak lösemili bireylerin tercih edildiği herhangi bir çalışma ve yine melatonin biyosentezinde önemli rolü olan AANAT enzimini kodlayan gendeki değişim arasındaki ilişkinin ve lösemi tedavisinde anti kanser ajanı olarak kullanılan MTK'nın uyku üzerindeki etkisinin araştırıldığı çalışma yoktur. Bu çalışmada literatürde eksikliği görülen çocukluk çağı lösemili bireylerdeki melatonin sentezi hakkında bilgi sağlayarak, vücudumuzun 24 saatlik zaman dilimini düzenleyen sirkadiyen ritim ile ilgili hastalıklar hakkında ön bilgi verebilecek niteliktedir.

Yapılan çalışmalarda, sağlıklı populasyonda AANAT gen değişimi GC genotipi sıklığı %40-45, CC genotipi sıklığı ise %28 dir (8-11). Bizim çalışmamızda, GC genotipi sıklığı %47, CC genotipi sıklığı ise %19 olarak belirlenmiştir. -263 G>C promotor bölge değişimi SP1 transkripsiyon faktörünün bağlanma bölgesinde olan bir değişiklik olması nedeni ile AANAT gen ifadeneme kontrolünün bozulmasına neden olabildiği yapılan çalışmalarda rapor edilmiştir (8). Kontrol grubu ile hasta grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş, hasta grubunda heterozigot genotip kontrole göre yüksek bulunmuştur, hasta ve kontrol sayısı artırılarak çalışma tekrarlandığında daha güvenilir sonuçlar ortaya çıkabileceği aşikar görünmektedir. İnfüzyon tedavisi sonrasında melatonin salınım mekanizmasında görev alan ve kandaki melatoninin seviyesini belirleyen AANAT enzimi aktivitesinin infüzyon öncesine göre artmış olduğu çalışmamızın sonuçlarında belirlenmiştir. Bu durum hipotezimizde MTK 5 g/m²/24 saat infüzyonu sonrasında uykuya meyil gözlemlenmesi ile örtüşmesini MTX tedavisinin uykuya meyilli destekler nitelikte olduğunu ortaya çıkartmıştır, MTK'nın melatonin metabolizmasında etkisinin olduğunu hastalarımızın %20 si ile paralel olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Promotor bölgede olan bir değişim genin regülasyonunu etkileyerek melatonin üretim seviyesini değiştirebilmekte iken, tek faktör olarak sınırlı kalmamaktadır, bu durum bu yolakta görev alan diğer genler ve çevresel faktörlerde etkileyebilmektedir.

Sonuç olarak, bu çalışma ile çocukluk çağı lösemisi ile ilgili literatür de ilk defa rapor edilebilecek bulgular ortaya çıkartılmıştır. Bu çalışmada kullanılan metodoloji ile mutasyon ve gen ifade analizlerinin pediatrik ALL gibi lösemilerin sık görülen bir grubunda gerçekleştirilmesi sonucunda elde edilen verilerin daha kapsamlı çalışma ve kontrol grubu ile planlanması sonucunda sirkadiyen ritim ve kanser arasındaki ilişkinin açıklanabileceği çalışmalar için yol gösterici olabilecek nitelikte olduğu görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Şentürk N. Metotreksat. *Turkderm - Arch Turk Dermatol Venerology* 2016;50: 18-21.
2. Kavala M, Türkoğlu Z, Özlü E. Metotreksat ve dermatolojide klinik kullanımları. *Göztepe Tıp Dergisi* 2014; 29: 104-110.
3. Apak H, Ekici B, Albayram S ve ark. Akut lenfoblastik lösemi tedavisinde düşük dozda metotreksatın beyin komplikasyonlarına etkisi. *Türk Ped Arfl* 2009; 44: 62-7.
4. Çetin E. Melatonin ve Bağışıklık Sistemi. *Erciyes Üniv Vet Fak Dergisi* 2015; 2: 119-123.
5. Topal T, Öter Ş, Korkmaz A. Melatonin ve Kanserle İlişkisi. *Genel Tıp Dergisi* 2009; 19: 3.
6. Brzezinski A. Melatonin in humans. *N Engl J Med* 1997; 336: 186-95.
7. Reiter RJ. Pineal melatonin: Cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. *Endoc Rev* 1991; 12: 151-80.
8. Ying WG, Lee GCL, Lee DCE. A naturally occurring 263 G/C variant of the human AA-NAT gene and overnight melatonin production. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2001; 81: 65-69.
9. Blömöke B, Golka K, Grifhan B. Aryalkylamine N-Acetyltransferase (AANAT) Genotype as a Personal Trait in Melatonin Synthesis. *Journal of Toxicology and Environmental Health* 2008; 7: 874-876.
10. Rabstein S, Harth V, Justenhoven C et al. Polymorphisms in circadian genes, night work and breast cancer: results from the GENICA study. *Chronobiol Int*. 2014; 31: 115-22.
11. Cazaméa-Catalan D, Magnanou E, Helland R et al. Unique arylalkylamine N-acetyltransferase-2 polymorphism insalmonids and profound variations in thermal stability and catalytic efficiency conferred by two residues. *J Exp Biol*. 2013; 15: 216: 1938-48.

Obez Olan ve Olmayan Polikistik Over Sendromlu Kadınlarda İnsulin Rezistansı ve İnsulin Rezistansının Hormonel Parametrelerle Korelasyonu

Correlation of Insulin Resistance with Hormonal Parameters in Polycystic Ovary Syndrome Patients Regarding to Obesity

Hasan SÜT¹, Cem TERECE¹, Sevcan Arzu ARINKAN¹, Murat MUHCU¹

1. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

ÖZET

Amaç: Obez olan ve olmayan polikistik over sendromlu (PKOS) kadınlarda insülin rezistansı ve insülin rezistansının hormonal parametrelerle korelasyonunu araştırmayı amaçladık.

Gereçler ve Yöntem: Polikliniğe başvuran, 21 ile 40 yaşları arasında klinik ve endokrinolojik özelliklerine dayanılarak PKOS tanısı konulan ve çalışma şartlarını sağlayan 78 hasta çalışmaya dahil edildi. PKOS tanısı Rotterdam yeniden gözden geçirilmiş tanı kriterlerine göre konuldu. Hastalar, obez olanlar (Vücut Kitle İndeksi 25 üzerinde olanlar) ve Obez olmayanlar (Vücut Kitle İndeksi 25 altında olanlar) olarak iki grupta incelendi.

Bulgular: Obez olan grupta bakılan QUİCKİ ve Açlık glukoz / Açlık insülin düzeyleri anlamlı düşük, HOMA-İR anlamlı olarak yüksek saptandı. Obez olan grupta LH düzeyi ve LH / FSH oranının HOMA-İR ve QUİCKİ ile korele olduğu saptandı. Obez olmayan grupta LH / FSH oranının HOMA-İR ve QUİCKİ ile korele olduğu ve yine obez olmayan grupta total testosteron düzeyinin QUİCKİ ile korele olduğu saptandı. FSH düzeyinin insülin rezistansı ile korele olmadığı görüldü.

Sonuç: PKOS lu tüm hastaların insülin rezistansı açısından taranmasını önermekteyiz. Obez olan PKOS lu hastalarda LH düzeyinin insülin rezistansını öngörmeye önemli olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: polikistik over sendromu; vücut kitle indeksi; FSH; LH

ABSTRACT

Objective: The aim of our study was to investigate the correlation between insulin resistance and hormonal parameters of insulin resistance on the non-obese and obese patients with polycystic ovary syndrome (PCOS).

Material and Methods: 78 women patient with age range 21 to 40 diagnosed with PCOS based on the clinical and endocrine features were included to our study. PCOS was diagnosed according to the reviewed Rotterdam criteria. PCOS patients were studied in two groups: Obese patients (the patients that body mass indexes over 25) non-obese patients (the patients that body mass indexes under 25).

Results: It has been detected, fasting insulin, total testosterone and HbA1c levels were significantly higher and also HDL level was significantly lower in the obese group. Besides, QUİCKİ and fasting glucose / fasting insulin level have been detected significantly low, HOMA-İR was significantly higher in the obese group. In the non-obese group LH / FSH ratio is correlated with HOMA-İR and QUİCKİ and also total testosterone levels are correlated with QUİCKİ.

İletişim:

Sorumlu Yazar: Sevcan Arzu ARINKAN

Adres: Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul
Tel: +90 (505) 683 7557

E-Posta: pataraa96@gmail.com

Makale Geliş: 09.10.2018

Makale Kabul: 08.11.2018

DOI: http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.468810

Besides, it has been noted that the insulin resistance is not correlated with FSH level. PCOS patients Impaired glucose tolerance and the prevalence of DM are 5 times greater than the general population. PCOS is seen more frequently in type 2 DM patients.

Conclusion: We suggest insulin resistance screening in all PCOS patients. However, if this is not possible, at least all patients that VKI levels over 25, should be screened. We think that, LH level in obese patients with PCOS is important to predict the insulin resistance.

Keywords: polycystic ovary syndrome; body mass index; FSH; LH

GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PKOS); anovulasyon, amenore, adet düzensizliği ve hirsutizm gibi birçok klinik bulgusu olan, yaygın olarak görülen bir problemdir. Uzun dönem riskleri ise infertilite, endometrium kanseri ve meme kanseri gelişme riskidir. Ayrıca oluşan hiperinsulinemi durumu; hiperandrojenizm, kardiyovasküler hastalıklar ve insüline bağımlı olmayan diyabet gelişimi riskine katkı sağlamaktadır (1).

Pankreasın β hücrelerinden salgılanan insülin, vücuttaki tüm hücreler tarafından glukoz alımını stimüle eder. İnsülin rezistansı metabolik sendromun önemli bir komponentidir. Metabolik sendrom, insülin rezistansına ek olarak, hipertansiyon, hipertripliseridemi, abdominal obezite ve hiperglisemi ile karakterizedir (2).

Hem obez hem de obez olmayan PKOS'lu kadınlarda hiperinsulinemi görülebilir ancak tüm hiperandrojenik PKOS'lu kadınlar hiperinsulinemik değildir. Obez kadınlarda hem hiperinsulinemi daha sık hem de androjenik etkiler daha yoğundur. Obez olmayan hiperinsulinemik kadınlarda diyabet gelişme riski daha düşük ve daha geç yaşlarda ortaya çıkmaktadır (3).

Android obezite, karın duvarında ve visceral mezen-terik bölgelerde yağ toplanmasının bir sonucudur. Android obezite, anovulatuvar hiperandrojenemik kadınlarda sık rastlanan bir bulgudur. Bu yağ dokusu katekolaminlere karşı daha duyarlı, insüline karşı ise daha duyarsız olduğundan metabolik olarak daha aktiftir. Yağ dokusunun bu dağılımı ile birlikte hiperinsulinemi, glukoz toleransında bozukluk, diyabetes mellitus ve androjen yapım hızında artış görülmektedir. Androjenlerdeki artış ise seks hormon bağlayıcı globulin düzeyini azaltarak serbest testosteron ve estradiol düzeylerinin artmasına neden olmaktadır (4).

Biz bu çalışmamızda obez olan ve olmayan PKOS lu hastalarda insulin rezistansı ve insulin rezistansını etkileyen hormonal parametreler ve bazı laboratuvar sonuçlarının obez olan ve olmayan PKOS lu hastalardaki farkını araştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hastanemiz polikliniğine başvuran, 21 ile 40 yaşları arasında klinik ve endokrinolojik özelliklerine dayanılarak PKOS tanısı konulan hastaların retrospektif olarak dosyaları incelendi. PKOS tanısı Rotterdam yeniden gözden geçirilmiş tanı kriterlerine göre oligo-anovulasyon (siklus uzunluğu >45 gün veya yılda 6 siklustan az), klinik veya biyokimyasal hiperandrogenizm (FG skoru>12 veya normalin üzerinde serum testosteron düzeyi) ve ultrasonda polikistik over görüntüsü (stroma dokusunun artması nedeniyle büyümüş overler ve periferik yerleşimli 2-8 mm boyutlarında 10'ın üzerinde folikül görünümü) kriterlerinden en az ikisinin varlığı ile konuldu (5).

Tüm olguların tiroid fonksiyonları, prolaktin düzeyi, total testosteron, 17OH progesteron düzeylerine bakılarak tiroid hastalığı, hiperprolaktinemi, konjenital adrenal hiperplazisi olan PKOS lu hastalar ve geçmiş 6 ay içinde hormonal ilaçlar, glukokortikoid, antiandrojen ve antihipertansif ilaçları kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Bunların dışında kalan 78 PKOS hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar vücut kitle indeksi (Vücut ağırlığı (kg) / boy (m²)) 25'in üzerinde olan ve olmayan olarak iki gruba ayrıldı. Bu iki grup arasında biyokimyasal parametreler ve insulin dirençleri kıyaslandı. Kadınlardan kan örnekleri, spontan veya gestagenle indüklenmiş menstruel sikluslarının 3. ve 5. günleri arası olan erken follikuler fazda alındı. Venöz kan ön koldan sabah saat 08.00 ile 10.00 arasında, 8 saatlik açlığı takiben alındı.

Alınan kanlarda total kolesterol, HDL, LDL, Triglicerit, Glukoz, İnsulin(Açlık) , FSH, LH, Estradiol, Total testosteron, HbA1c, CRP çalışıldı. Sonuçlar tek tek değerlendirilerek; LH / FSH ve AKŞ / Açlık insulin oranlarına bakıldı. HOMA-IR indeksi formülü kullanılarak her hasta için hesaplandı. QUICKI indeksi formülüne uygun hesaplandı (6-8).

Çalışmamız, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak düzenlendi. Çalışma protokolü, Zeynep Kamil Kadın Ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu kararınca uygun görüldü. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde

Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Obez olmayan olguların HbA1C, glukoz/insülin ve total testosteron seviyesi, obez olmayan olgularinkinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p:0.001). Obez ve obez olmayan olguların LDL, trigliserid, glukoz, FSH, LH, LH/FSH, estradiol ve CRP seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05) (Tablo 1). Obez olguların açlık HOMA-IR seviyeleri, obez olmayan olgulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p:0.001) (Tablo 2). Obez olguların QUICKI seviyeleri, obez olmayan olgulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür (p:0.001) (Tablo 2).

Tablo 1: Gruplara göre değerlendirmeler.

	Obez	Obez olmayan	p
	Ort±SS	Ort±SS	
¹ HDL	45,31±7,46	50,92±10,58	0,009**
¹ LDL	98,74±20,57	105,87±33,05	0,257
¹ Trigliserid	91,87±35,75	91,21±39,6	0,938
¹ Glukoz	86,28±7,28	84,77±9,24	0,424
¹ İnsülin	12,38±4,68	7,6±3,15	0,001**
¹ Glukoz/İnsülin	7,96±3,22	12,79±4,6	0,001**
² FSH	5,04±1,16	6,44±6,35	0,143
² LH	8,72±4,79	7,95±5,03	0,355
² LH/FSH	1,73±0,89	1,53±1,04	0,192
¹ Estradiol	42,69±12,41	43,18±17,28	0,887
² Total testosteron	3,01±10,83	0,41±0,11	0,001**
² CRP	0,31±0,39 (0,19)	0,25±0,33 (0,09)	0,321
¹ HbA1c	5,29±0,25	5,05±0,3	0,001**

1: Student t Test 2: Mann-Whitney U Test **: p<0.01

Tablo 2: Gruplara göre değerlendirmeler.

	Obez	Obez olmayan	p
	Ort±SS	Ort±SS	
Açlık glukoz/insülin	7,96±3,22	12,79±4,6	0,001**
HOMA-IR	2,41±1,06	1,45±0,67	0,001**
QUICKI	0,34±0,02	0,36±0,02	0,001**

Student t Test **: p<0.01

Tablo 3: İnsülin rezistansı parametreleri ile LH, FSH, LH/FSH, Estradiol ve total testosteron seviyelerinin korelasyonu.

	Açlık glukoz/insülin		HOMA-IR		QUICKI	
	R	P	r	P	r	p
Obez						
FSH	0,278	0,086	-0,042	0,798	0,090	0,586
LH	-0,158	0,337	0,394	0,013*	-0,322	0,046*
LH/FSH	-0,272	0,094	0,417	0,008**	-0,355	0,027*
Estradiol	0,013	0,935	0,205	0,211	-0,106	0,519
Total testosteron	-0,047	0,774	-0,165	0,316	0,166	0,313
Obez olmayan						
FSH	-0,213	0,192	0,054	0,743	-0,112	0,497
LH	-0,184	0,262	0,259	0,112	-0,256	0,116
LH/FSH	-0,199	0,255	0,352	0,028*	-0,350	0,029*
Estradiol	0,177	0,280	-0,193	0,240	0,142	0,390
Total testosteron	-0,185	0,261	0,249	0,127	-0,326	0,043*

Pearson Correlation Test *: p<0.05 **: p<0.01

Obez grubunda; LH seviyesi ile HOMA-IR seviyesi arasında pozitif yönde %39.4 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir ilişki bulunmaktadır (r:0.394; p:0.013). LH seviyesi ile QUICKI seviyesi arasında negatif yönde %32.2 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir ilişki bulunmaktadır (r:-0.322; p:0.046) (Tablo 3). Ayrıca; LH/FSH seviyesi ile HOMA-IR seviyesi arasında pozitif yönde %41.7 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir ilişki bulunmaktadır (r:0.417; p:0.008). LH/FSH seviyesi ile QUICKI seviyesi arasında negatif yönde %35.5 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir ilişki bulunmaktadır (r:-0.355; p:0.027).

Obez olmayan grupta; LH/FSH seviyesi ile HOMA-IR seviyesi arasında pozitif yönde %35.2 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir ilişki bulunmaktadır (r:0.352; p:0.028). LH/FSH seviyesi ile QUICKI seviyesi arasında negatif yönde %35 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir ilişki bulunmaktadır (r:-0.350; p:0.029). Total testosteron seviyesi ile QUICKI seviyesi arasında negatif yönde %32.6 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir ilişki bulunmaktadır (r:-0.326; p:0.043).

TARTIŞMA

Polikistik over sendromunun en önemli biyokimyasal özelliklerinden biri kompensatuar hiperinsülinemi ile bir arada olan insülin direncidir. Hiperinsülinemi hem androjen düzeylerini hem de kanda androjenlerin bir kısmını bağlayan SHBG düzeyini düşürerek hiperandrojenizmi tetikler.

Yunanistan da yapılan bir çalışmada 91 PCOS lu ve 48 kontrol hastası incelenmiş ve VKİ ile açlık insülin ve Açlık kan şekeri/insülin değerlerinin korele olduğu saptanmıştır (9).

Günümüzde genel popülasyonda diabetes mellitus (DM) ve bozulmuş glukoz toleransı için en önemli risk faktörü IR olarak kabul edilmektedir(10). PCOS-IR ilişkisi nedeniyle DM ve bozulmuş glukoz toleransının PCOS lu hastalarda daha sık olduğu ön görülmektedir. Yapılan çalışmalarda PCOS lu hastalarda bozulmuş glukoz toleransı ve DM prevalansının %40 civarında olduğu bildirilmektedir (10, 11). PCOS lu hastalarda bozulmuş glukoz toleransı ve DM prevalansının genel toplumdan 5 kat fazla olduğu düşünülmektedir. Tip 2 DM lu kadınlar arasında da PCOS daha sık görülmektedir (12).

Biz çalışmamızda insülin rezistansını saptamak için açlık glukoz / açlık insülin düzeyi, HOMA-IR ve QUICKI skalasını kullandık. HOMA değeri için belirlenmiş uluslararası bir sınır değer yoktur. Bölgesel ve ırksal değişimler söz konusudur. Bu konuda ülkemizde de HOMA sınırını belirlemek için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Türkiye de 1774 hastada yapılan bir tarama çalışmasında HOMA için eşik değer 2.24-2.26 olarak saptanmış ve bu değerlerin bozulmuş glukoz toleransı için eşik değer olduğu saptanmıştır (13). Türk toplumunda HOMA için 2.4-2.7 üzerindeki değerlerinin insülin direncini gösterdiği de bazı yayınlarda bildirilmiştir (8).

Çalışmamızda hem obez hem de obez olmayan grupta HOMA-IR nın eşik değerden yüksek olduğu saptandı. Obez olan grupta HOMA-IR düzeyleri obez olmayan gruptan anlamlı yüksek bulundu.

Açlık kan şekeri/insülin değeri kullanılarak bozulmuş glukoz toleransı tespit edilebilir. Bu değer insülin direnciyle ters orantılıdır ve 0.33 ün altındaki değerler IR i gösterir (14). 28 PCOS lu hastada yapılan bir çalışmada bu oran kullanılarak IR sıklığı %53.5 olarak bulunmuştur (15). 2006 yılında Türkiye de 88 PCOS lu hastada yapılan bir çalışmada açlık kan şekeri/insülin oranı 0.33(glukoz değeri μ U alındığında) un altında çıkan hasta oranı %63 olarak bildirilmiştir. Glukoz değeri eğer mg/dl alınırsa eşik değer 4.5 olarak alınmalıdır (16). Bizim çalışmamızda obez olanlarda $7,96 \pm 3,22$, obez olmayanlarda $12,79 \pm 4,6$ olarak hesaplandı. İki değerde eşik değer üstündeydi. Ayrıca obez olan grupta anlamlı düşük saptandı. Sonuçta PKOS, insülin rezistansıyla ilerleyen bir süreç olduğundan iki grupta insülin rezistansı izlendi. Sonucumuz literatürdeki diğer sonuçlarla benzerdir. Ancak Açlık kan şekeri / açlık insülin testinin hiperglisemik hastalarda sensitivitesi düşüktür.

QUICKI= $1/[\log(AI)+\log(AG)]$ olarak hesaplanır. HOMA indeksi gibi, hem normoglisemik hem de hiperglisemik hastalarda kullanışlı bir testtir. Klemp teknikleriyle karşılaştırıldığında insülin direnci saptamakta iyi bir sensitivite ve spesifisite gösteren QUICKI, standart değeri hala belirlenmeyip değerlendirme aşamasındadır. İnsülin direnciyle ters orantılı olup değeri düştükçe insülin direncinin derecesi artmaktadır (17). Bizim çalışmamızda obez olguların QUICKI seviyeleri, obez olmayan olgulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı (p:0.001).

235 hastanın sonuçlarının incelendiği retrospektif çalışmada VKİ leri hesaplanabilen 89 PCOS lu hasta VKİ lerine göre 25 in altı 26-29 arası ve 30 un üstü olarak üç gruba ayrılmış ve bozulmuş glukoz toleransı oranları sırasıyla %3, %5.6, %26.3 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada ilk iki grupta DM tespit edilmezken VKİ 30 un üstünde olanlarda %5.3 oranında DM saptanmıştır (18).

Bu sonuçlar PCOS lu hastalarda VKİ nin IR nin major belirleyicilerinden olduğunu göstermektedir. Ülkemiz şartlarında bu hastalarda maliyet gibi sebeplerle OGTT ve insülin gibi tetkiklerin rutin olarak istenmediği aşıkardır. Oysa ki sadece obez hastalara bile bu tetkiklerin çalışılmasıyla IR ve DM i olan hastaların önemli bir kısmı tanı alacak ve gerekli tedaviyi alabileceklerdir.

Bir çalışmada 14 idiopatik hirsutizm, 13 PCOS, 6 kontrol hastasının LH, SHBG, DHEA-S, 3 androstenedion, serbest testosteron ve DHT düzeyleri ile açlık immunreaktif insülin değerleri arasında korelasyon olup olmadığına bakılmış ve insülin düzeyi ile serbest testosteron arasında pozitif, SHBG ile negatif korelasyon saptanmış. DHEA-S, DHT, 3 androstenedion arasında ise korelasyon saptanmamıştır (19).

Alkan ve ark. yaptığı çalışmada HOMA-IR düzeyi ile total testosteron düzeyi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (16). Bizim çalışmamızda HOMA-IR ile total testosteron düzeyi arasında hem obez hem de obez olmayan grupta korelasyon saptamadık. Çalışmamızda HOMA-IR değeri obez olgularda $2,41 \pm 1,06$ obez olmayan olgularda $1,45 \pm 0,67$ saptandı. HOMA-IR değerinin eşik değeri bazı yayınlarda 3,8 bazı yayınlarda 2,4-2,7 olarak alınmıştır (8). Bizim çalışmamızda HOMA-IR ile total testosteron düzeyinin korele olmamasının nedeni vaka sayısının azlığı yada seçilen hastaların HOMA-IR düzeyinin daha düşük olması ile ilişkili olabilir. Obez olmayan grupta total testosteron düzeyi ile QUICKİ indeksi arasında anlamlı korelasyon saptadık. Bulgularımız bize insülin rezistansının saptandığı HOMA-IR değerlerinin daha düşük olduğu PKOS hastalarında QUICKİ in hiperandrojenizmin gösterilmesinde daha özgül olduğunu gösteren bir kriter olabilir.

İnsülin rezistansı ve PCOS un yakın ilişkisi olduğu ve obez kadınlarda insülin ve androjen konsantrasyonlarının korele olduğu ilk olarak 1980 de öne sürülmüştür. Aynı ekibin yaptığı çalışmada 8 PCOS lu hastada androstenedion ve testosteron düzeylerinin açlık insülin düzeyleriyle korele olduğu saptanmıştır (20).

Legro ve ark. yaptığı çalışmada 91 PCOS lu hastanın incelenmesi sonucu testosteron düzeyi ile AKŞ/insülin, HOMA ve QUICKİ değerlerinin korele olduğu saptanmıştır (11).

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak obez PKOS lu hastalarda insülin rezistansı, Açlık insülin, total testosteron, HBA1c daha yüksek, HDL daha düşük bulundu (11, 16). LH düzeyinin insülin rezistansı testleriyle korelasyonuna bakıldığında obez olan PKOS lulara %39,4 düzeyinde ve yine obez olan PKOS lulara QUICKİ seviyesi arasında negatif yönde %32.2 istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir ilişki bulunmaktadır.

LH/FSH oranı hem obez olan PKOS lulara hem de obez olmayan PKOS lu grupta insülin rezistansı ile korele bulundu (HOMA-IR ve QUICKİ ye göre).

PCOS lu hastalarda bozulmuş glukoz toleransı ve DM prevalansının genel toplumdaki 5 kat fazla görülmektedir. Tip 2 DM lu kadınlar arasında da PCOS daha sık görülmektedir (12). Sonuç olarak PCOS lu tüm hastaların insülin rezistansı açısından taranmasını önermekteyiz. Ancak yapılamıyorsa en azından VKİ 25 in üstü olan hastaların mutlaka taranması gerektiği, obez olan PKOS lu hastalarda LH düzeyinin insülin rezistansını öngörmeye önemli olabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Orio Jr F, Palomba S, Cascella T, De Simone B, Di Biase S, Russo T, Labella D, Zullo F, Lombardi G, Colao A. Early impairment of endothelial structure and function in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(9):4588-93.

2. Speroff L, Fritz MA. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.

3. Ovesen P, Moller JE, Ingerslev HJ, Jørgensen JO, Mengel A, Schmitz O, Alberti KG, Moller N. Normal basal and insulin-stimulated fuel metabolism in lean women with the polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1993;77(6):1636-40.

4. Kirschner MA, Samojlik E, Drejka M, Szmal E, Schneider G, Ertel N. Androgen-estrogen metabolism in women with upper body versus lower body obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1990;70(2):473-9.

5. Adams J, Polson DW, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986;293(6543):355-9.

6. Kidson W. Polycystic ovary syndrome: a new direction in treatment. *The Medical Journal of Australia*. 1998;169(10):537-40.

7. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1998;83(8):2694-8.

8. Hatun Ş. Çocukluk çağında obezite ve insülin rezistansı. *Turkjem* 2003;7(2):23-6.

9. Georgopoulos NA, Saltamavros AD, Vervita V, Karkoulis K, Adonakis G, Decavalas G, Kourounis G, Markou KB, Kyriazopoulou V. Basal metabolic rate is decreased in women with polycystic ovary syndrome and biochemical hyperandrogenemia and is associated with insulin resistance. *Fertility and sterility*. 2009;92(1):250-5.

10. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes care*. 1999;22(1):141-6.

11. Legro RS, Kinselmann AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *The journal of clinical endocrinology & metabolism*. 1999;84(1):165-9.

12. Peppard HR, Marfori J, Iuorno MJ, Nestler JE. Prevalence of polycystic ovary syndrome among premenopausal women with type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2001;24(6):1050-2.

13. Gokcel A, Baltali M, Tarim E, Bagis T, Gumurdulu Y, Karakose H, Yalcin F, Akbaba M, Guvener N. Detection of insulin resistance in Turkish adults: a hospital based study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2003;5(2):126-30.

14. Stenchever MA, Macintyre MN, Jarvis JA, Hempel JM. Cytogenetic evaluation of 41 patients with Stein-Leventhal syndrome. *Obstetrics & Gynecology*. 1968;32 (6):794-801.

15. Şimşir C, Koçak M, Çalışkan E, Yalvaç S, Turan H, Haberal A. Polikistik Over Sendromu Olgularında Metformin Tedavisinin Hiperandrojenizm ve İnsülin Rezistansına Etkisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2002;12(2):134-8.

16. Alkan N. Polikistik Over Sendromlu Kadınlarda Kan CRP, Homosistein Düzeyleri, Obezite ve insülin Rezistansı Arasındaki İlişkinin Araştırılması. *Uzmanlık Tezi, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi*. 2006;2:5-45.

17. Hřebíčková J, Janout V, Malinčíková J, Horáková D, Čížek L. Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index QUICKI for epidemiological assessment and prevention. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002 Jan 1;87(1):144.

18. Bagis HT, Hacivelioglu S, Haydardedeoglu B, Şimşek E, Çok T, Parlakgümüüş A, Poçan G. Prevalence Of Insulin Resistance, Impaired Glucose Tolerans Test And Diabetes Mellitus In Women With Polycystic Ovary Syndrome; Analysis Of 235 Patients.

19. Shoupe D, Lobo RA. The influence of androgens on insulin resistance. *Fertility and sterility*. 1984;41(3):385-8.

20. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1980;50(1):113-6.

Makrozomik Fetuslarda Doğum Şekli Oluşabilecek Komplikeasyonları Önler mi?

Does Type of Delivery Prevent Complications in Macrosomic Fetuses?

Sezin Ertürk AKSAKAL ¹, Şafak ÖZDEMİRCİ ¹, Füsün BOCUTOĞLU ², Baran YEŞİL ¹
Leyla MOLLAMAHMUTOĞLU ³, Ömer Lütfi TAPISIZ ¹

1. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etilik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

2. İstanbul İstinye Devlet Hastanesi, İstanbul

3. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Kadın ve Üreme Sağlığı Daire Başkanlığı, Ankara

Bu olgu, 13. Ulusal Jinekoloji ve Obstetrik Kongresinde sunulmuştur

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, 4000 gr ve üzerinde bebek doğuran 643 gebenin doğum şeklinin ve doğum ağırlıklarının maternal ve neonatal komplikasyonlar üzerine olan etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereçler ve Yöntem: Bu çalışmada, 4000 gr ve üzerinde bebek doğuran 643 gebenin doğum şeklinin ve doğum ağırlıklarının maternal ve neonatal komplikasyonlar üzerine olan etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Bulgular: Makrozomik infant öyküsü, neonatal ağırlık ve eşlik eden DM, sezaryen ile doğum yapan grupta yüksek saptandı. Neonatal komplikasyonlar açısından herhangi bir fark saptanmadı. maternal postpartum Hb değeri sezaryen olan grupta anlamlı düşük bulundu. 4500 gramın üzerinde doğan bebeklerin doğum şekli ile komplikasyon oranları değişmezken, 4000-4499 gram arasında postpartum Hb değeri sezaryen olan grupta anlamlı düşük saptandı.

Sonuç: Rutin sezaryen ile doğumun makrozomik infantlarda komplikasyonları azaltma açısından belirgin bir üstünlük sağlamadığı görülmektedir. Makrozomik infant doğurma riski olan hastalar kişiselleştirilmeli ve doğum komplikasyonu açısından risk taşıyan hastalar sezaryene yönlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: makrozomi, komplikasyon, sezaryen

ABSTRACT

Objective: This study aims to analyze the effect of delivery method and birth weight over maternal and neonatal complications in 643 women who gave birth to babies weighing 4000 g or above.

Material and Methods: 643 patients were divided into groups according to their delivery method (vaginal or caesarean) and birth weight (4000-4500 g or \geq 4500 g). Patients who delivered babies weighing over 4000 g were compared in terms of complication rates according to their delivery method. Subsequently, groups of patients were compared according to delivery weighing 4000 – 4499 g and \geq 4500 g, and were analyzed to find out whether there are differences between in terms of complications.

Results: Macrosomic infant history, neonatal weight and concomitant DM were observed higher in the group of caesarean delivery patients. No difference was found in neonatal complications. Maternal postpartum hemoglobin levels were significantly lower in caesarian delivery group.

İletişim:

Sorumlu Yazar: Op. Dr. Sezin Ertürk AKSAKAL

Adres: Sağlık Bilimleri Ün., Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğt. ve Arş. Hast., Yeni Etilik Cd. 06170, Etilik, Keçiören, Ankara

Tel: +90 (505) 387 65 50 **Fax:** +90 (312) 323 81 91

E-Posta: drsezert@gmail.com

Makale Geliş: 08.06.2018

Makale Kabul: 29.10.2018

DOI: <http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.428857>

No difference was found in terms of complication rates between both delivery method groups in babies born over 4500 g, whereas postpartum hemoglobin level was significantly lower in the group of caesarian delivery of babies weighing 4000 – 4499 g.

Conclusion: It is observed that routine caesarian delivery does not provide a significant advantage in reducing complications in macrosomic infants. Women with suspected fetal macrosomia should be individualized and prophylactic cesarean delivery may be considered for patients who has the risk of delivery complications.

Keywords: macrosomia, complication, caesarian

GİRİŞ

Makrozomi, gebelik haftalarına bakılmaksızın 4000 gram ve üzeri doğan yenidoğanları tanımlar. İnsidansı, 4000-4499 gram %6.6, 4500-4999 gram arası %1, 5000 gram ve üzeri %0.1 olarak saptanmıştır (1). Makrozomik bebek doğum öyküsü, diyabetes mellitus, maternal obezite, ileri yaş, multiparite ve etnisite risk faktörlerini oluşturur (2).

Makrozomi ciddi maternal ve neonatal komplikasyonlarla ilişkilidir. Sezaryen oranlarında artış, postpartum kanama ve maternal enfeksiyon maternal komplikasyonlarını oluşturur. Omuz distosisi, brakial pleksus hasarı, asfiksi ve neonatal ölüm neonatal komplikasyonlar olarak sayılabilir. Bir çalışmada omuz distosisi oranı 4500 gram ve üzerinde %23 oranında saptanırken, 5000 gram ve üzerinde risk yaklaşık 2 kat artmaktadır (3). Sezaryenin vajinal doğuma göre ortalama 3 kat komplikasyon oranlarında artış yaptığı bilinen bir gerçektir ve makrozomi nedeniyle sezaryen oranları da artmaktadır. Bir çalışmada 4000-4500 gr arası bebeklerde sezaryen oranı %59.1 iken 4500 gr üzerine %71.1 olarak saptanmıştır (4).

ACOG (American College of Obstetrics and Gynecology) 2016 yılında yayımladığı kılavuzda non diabetik 5000 gram, diabetik 4500 gram üzeri tahmini fetal ağırlığı olan fetusları makrozomik kabul etmekte ve sezaryen ile doğumunu önermektedir (5). Bir çok ülkede makrozomik fetus tanımı 4000 gram ve üzeri doğan bebekler için kullanılmaktadır. Ancak bazı çalışmalar 4000 gramın makrozomi için düşük bir sınır olduğunu bildirmektedir (6).

Bu çalışmada, 4000 gr ve üzerinde bebek doğuran 800 gebenin doğum şeklinin ve doğum ağırlıklarının maternal ve neonatal komplikasyonlar üzerine olan etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma hastanesi doğum salonu kliniğinde yapıldı. Hastanenin eğitim planlama kurulundan onay alındı. 4000 gr ve üzeri doğum yapan 800 gebenin dosyası retrospektif olarak dosya kayıtlarından ve hastane bilgi sisteminden incelendi. Geçirilmiş sezaryen nedeniyle elektif sezaryen olan 157 hasta çalışma dışı bırakıldı. Demografik özellikler açısından yaş, gravida, parite, vücut kitle indeksi (VKİ), makrozomik infant doğurma öyküsü, Diyabetes Mellitus (DM) tipi (Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM), Tip 1 DM, Tip 2 DM), eşlik eden hastalık, neonatal ağırlık ve neonatal cinsiyet değerlendirildi. GDM International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group tarafından tanımlanan kriterlere göre belirlendi (7). VKİ kg/m² olarak hesaplandı. Primer neonatal prognoz açısından mortalite ve hospitalizasyon değerlendirildi. Neonatal ölüm, doğum sonrası ilk 28 günde olan ölüm olarak tanımlandı. Hospitalizasyon, yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış olarak kabul edildi. İkincil sonuç olarak birinci ve 5. dakika APGAR skoru, omuz distosisi, Brakial pleksus hasarı, klavikula kırığı, hipoglisemi, respiratuar ve nörolojik bozukluklar kaydedildi. Hipoglisemi hastanede yatış süresince herhangi bir zamanda kan glukoz değerinin < 47mg/dl olması olarak tanımlandı (8). Omuz distosisi ilk girişim sırasında aşağı manevra sonrası omuzların doğmaması, ek manevraların gerekmesi durumu olarak tanımlandı (9). Maternal komplikasyonlar açısından atoni, kan transfüzyonu ihtiyacı, prepartum ve postpartum hemoglobin (Hb) konsantrasyonları kaydedildi.

643 hasta doğum şekline (vajinal veya sezaryen) ve doğum ağırlıklarına (4000-4500 ve ≥4500 gram) göre gruplara ayrıldı. 4000 gramın üzerinde doğum yapan hastalar doğum şekline göre demografik özellikleri ve komplikasyon oranları açısından karşılaştırıldı. Daha sonra hastalar 4000-4499 gr ve ≥4500 gr doğum yapanlar olarak ayrıldı. Bu iki grubun kendi içinde vajinal ve sezaryen ile doğum yapanlar arasında komplikasyon açısından fark olup olmadığı araştırıldı. Tekil, 37 0/6 ve 41 6/7 gebelik haftaları arasında gebeliği olan ve 4000 gram ve üzeri yenidoğan ağırlığına sahip hastalar çalışmaya dahil edildi. Çoğul gebelik ve önceki sezaryen öyküsü olan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

İstatistiksel Analiz: Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanıldı.

BULGULAR

Hastaların doğum şekline göre demografik özelliklerinin kıyaslanması Tablo 1 de gösterilmiştir.

Olguların %55.8'i sezaryen (cs) ile doğmuştur. Vajinal doğum ve sezaryen doğum yapan grup arasında maternal yaş, gebelik haftası, yenidoğan cinsiyet dağılımı, gravida, parite, VKİ değeri istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir (p<0.05). Her iki grup ta erkek cinsiyet daha yüksek oranda saptanmıştır (vajinal grupta %66.2 vs cs grupta %68). Vajinal doğum yapan grupta makrozomik infant doğurma öyküsü [6 (%2.1) vs 31 (%8.6)] sezaryen doğum yapan gruptan anlamlı (p < 0.05) olarak daha düşük bulundu. Vajinal doğum yapan grupta doğum ağırlığı sezaryen doğum grubundan anlamlı olarak daha düşük saptandı (4176±189 vs 4283±258) (p < 0.05).

Tablo 1: Hastaların doğum şekline göre demografik özelliklerin kıyaslanması.

	Vajinal Doğum n=284 Ort.±s.s./n-%	Sezaryen Doğum n=359 Ort.±s.s./n-%	p
Maternal yaş (yıl)	27.1 ± 5.2	27.7 ± 5.7	0,195 ^m
Gestasyonel hafta	39.7±1.1	39.6±1.1	0,116 ^m
Gravida	2.5±1.2	2.3±1.4	0,081 ^m
Parite	1.2±0.9	1.1±1.0	0,112 ^m
Maternal VKİ kg/m ²	30.7 ±4.3	31.0 ±4.9	0,113 ^m
Makrozomik infant doğurma öyküsü (n)	6 (%2.1)	31 (%8.6)	0,000^m
Cinsiyet			
K	96(%33.8)	115(%32.0)	0,635 ^{X²}
E	188(66.2)	244(%68)	
Neonatal Ağırlık (gr)	4176±189	4283±258	0,000 m
DM			
-	271 %95.4	326 %90.8	
	13%4.6	33%9.2	0.036 ^{X²}
+	11(%3.9)	32 (%8.9)	
GDM (n)			
Hipertansiyon (n)	10 (%3.5)	14(%3.9)	0,966 ^{X²}
Hipotroidi (n)	14 (%4.9)	15 (%4.2)	0,791

Tablo2: Hastaların doğum şekillerine göre maternal ve neonatal komplikasyonlar açısından karşılaştırılması.

	Vajinal Doğum n=284 Ort. ±s.s./n-%	Sezaryen Doğum n=359 Ort. ±s.s./n-%	p
Maternal komplikasyonlar			
Atoni	7 (%2.5)	6 (%1.7)	0,478 ^{X²}
Kan transfüzyonu gereksinimi	7 (%2.5)	7 (%1.9)	0,657 ^{X²}
Laserasyon/hematom	3(%1.05)	0(%0.0)	0.651 ^{X²}
Prepartum Hb (gr/dl)	12.0±1.4	12.1±1.3	0.883 ^m
Postpartum Hb (gr/dl)	10.8±1.4	10.5±1.4	0.007^m
Neonatal komplikasyonlar			
YYBÜ yatış	16 (%5.6)	32 (%8.9)	0.116 ^{X²}
İntrauterin ölü doğum	2 (%0.7)	1(%0.3)	0.607 ^{X²}
Neonatal hipoglisemi	3 (%1.1)	11 (%3.1)	0.083 ^{X²}
Omuz distosisi	2 (%0.7)	0 (%0.0)	0.195 ^{X²}
Klavikula kırığı	2 (%0.7)	0 (%0.0)	0.195 ^{X²}
Brakial Pleksus hasarı	2 (%0.7)	0 (%0.0)	0.195 ^{X²}
1. dakika Apgar skoru	8.9±0.9	8.9±0.9	0.941 ^m
5. dakika Apgar skoru	9.1±1.0	9.1±0.9	0.315 ^m

m Mann-whitney u test / *X²* Ki-kare test

Eşlik eden hastalıklar açısından değerlendirildiğinde vajinal doğum yapan grupta DM oranı (%4.6) sezaryen doğum yapan gruptan (%9.2) anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0.05$). Diyabetin gebelikte en sık görülen şekli olan gestasyonel diyabet de vajinal doğum yapan grupta istatistiksel olarak daha düşük saptandı. Her iki grup arasında hipertansiyon ve hipotiroidi oranı anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$) (Tablo 1).

Hastaların maternal komplikasyonlar açısından doğum şekline göre kıyaslandığında vajinal doğum ve sezaryen doğum yapan gruplar arasında atoni (%2.5 vs %1.7), kan transfüzyon oranı (%2.5 vs %1.9), laserasyon/hematom varlığı (%1.05), prepartum Hb değeri (12.0 ± 1.4 vs 12.1 ± 1.3) anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$) (Tablo 2). Sezaryen doğum yapan grupta postpartum Hb değeri (10.8 ± 1.4) vajinal doğum yapan grubun Hb değerinden (10.5 ± 1.4) anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p < 0.05$) (Tablo 2).

Neonatal komplikasyonlar açısından değerlendirildiğinde vajinal doğum ve sezaryen doğum arasında yenidoğan yoğun bakım ünitesine (YYBÜ) yatış (%5.6 vs %8.9), intrauterin ölüm doğum (%0.7 vs %0.3), neonatal hipoglisemi (%1.1 vs %3.1), omuz distonisi (%0.7 vs %0.0), brakial pleksus hasarı (%0.7 vs %0.0) ve klavikula kırığı (%0.7 vs %0.0) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$) (Tablo 2). Her iki grup arasında 1.dakika-5.dakika Apgar skoru açısından da anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 2).

4000-4499 gr arasında doğum yapan hastaların vajinal ve sezaryen doğum şekline göre komplikasyonlar açısından kıyaslanması Tablo 3'te gösterilmiştir. 4000-4499 gram arasında doğum yapan hastaların vajinal doğum ve sezaryen doğum arasında atoni, kan transfüzyon oranı, laserasyon/hematom varlığı,

prepartum Hb değeri anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$). Sezaryen doğum yapan grupta postpartum Hb değeri (10.8 ± 1.4) vajinal doğum yapan gruptan (10.5 ± 1.3) anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0.05$). Neonatal komplikasyonlar açısından bu doğum ağırlığındaki hastalarda her iki doğum şekli arasında YYBÜ'ne yatış (%5.3 vs %8.9), intrauterin ölüm doğum (%5.3 vs %0.3), neonatal hipoglisemi, omuz distosisi, brakial pleksus hasarı, klavikula kırığı açısından anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$). Birinci dakika ve 5.dakika Apgar skoru açısından da her iki doğum şekli arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).

4500 gram ve üzerinde doğum yapan hastalar doğum şekline göre değerlendirildiğinde iki grup arasında atoni (%11.1 vs %4.5), kan transfüzyon oranı (%5.6 vs %3.0), prepartum Hb değeri (12.2 ± 1.1 vs 11.9 ± 1.5) ve postpartum Hb değeri (10.5 ± 1.8 vs 10.3 ± 1.6) anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$) (Tablo 3). Neonatal komplikasyonlar açısından her iki grup arasında YYBÜ'ne yatış, intrauterin ölüm doğum, neonatal hipoglisemi, omuz distosisi, brakial pleksus hasarı ve klavikula kırığı açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Birinci dakika ve 5.dakika Apgar skoru açısından vajinal ve sezaryen doğum arasında anlamlı farklılık görülmedi (Tablo 3).

TARTIŞMA

Çalışmamızda 4000 gram ve üzerinde doğum yapan hastalar doğum şekline göre karşılaştırılmış, makrozomik infant öyküsü, neonatal ağırlık ve eşlik eden DM, sezaryen ile doğum yapan grupta yüksek saptanmıştır. Vajinal ve sezaryen doğum arasında neonatal komplikasyonlar açısından herhangi bir fark saptanmazken maternal komplikasyonlar açısından sadece postpartum Hb değeri sezaryen olan grupta anlamlı düşük bulunmuştur. Hastalar 4500 gramın altı ve üstü olarak da ayrılmış, her iki grubun

Tablo 3: Doğum ağırlıklarının gruplandırılması sonrası doğum şekillerine göre maternal ve neonatal komplikasyonların kıyaslanması.

	4000-4499 gr		p değeri	≥4500 gr		p değeri
	Vajinal n=266 Ort.±s.s./n-%	Sezaryen n=293 Ort.±s.s./n-%		Vajinal n=18 Ort.±s.s./n-%	Sezaryen n=66 Ort.±s.s./n-%	
Maternal komplikasyonlar						
Atoni	5 (%1.9)	3 (%1.0)	0.395 ^{X²}	2 (%11.1)	3 (%4.5)	0.297 ^{X²}
Laserasyon/hematom varlığı	3(%1.12)	0(%0.0)	0.221 ^{X²}	0(%0.0)	0(%0.0)	- ^{X²}
Kan transfüzyonu	6 (%2.3)	5(%1.7)	0.872 ^{X²}	1 (%5.6)	2 (%3.0)	0.519 ^{X²}
Prepartum Hb	12.0±1.3	12.0±1.2	0.997 ^m	12.2±1.1	11.9±1.5	0.543 ^m
Postpartum Hb	10.8±1.4	10.5±1.3	0.014^m	10.5±1.8	10.3±1.6	0.581 ^m
Neonatal komplikasyonlar						
YYBÜ'ne yatış	14 (%5.3)	26 (%8.9)	0.098 ^{X²}	2 (%11.1)	6 (%9.1)	0.796 ^{X²}
İntrauterin ölü doğum	2(%0.8)	2(%0.3)	0.586 ^{X²}	0(%0.0)	0(%0.0)	- ^{X²}
Hipoglisemi	2 (%0.8)	9 (%3.2)	0.066 ^{X²}	1 (%5.6)	2 (%3.0)	0.520 ^{X²}
Omuz distosisi	1 (%0.4)	0 (%0.0)	0.476 ^{X²}	1 (%5.6)	0 (%0,0)	0.214 ^{X²}
Klavikula kırığı	1 (%0.4)	0 (%0.0)	0.476 ^{X²}	1 (%5,6)	0 (%0.0)	0.214 ^{X²}
Brakial pleksus hasarı	1 (%0.4)	0 (%0.0)	0.476 ^{X²}	1 (%5,6)	0 (%0.0)	0.214 ^{X²}
1. dk Apgar skoru	8.9±0.9	8.9±0.9	0.785 ^m	8.7±1.0	8.9±0.8	0.277 ^m
5. dk Apgar skoru	9.1±1.0	9.1±1.0	0.709 ^m	8.9±0.5	9.0±0.5	0.246 ^m

m Mann-whitney u test / X² Ki-kare test

kendi içinde doğum şekli açısından fark olup olmadığı da araştırılmıştır. 4500 gramın üzerinde doğan bebeklerin doğum şekli ile komplikasyon oranları değişmezken 4000-4499 gram arasında postpartum Hb değeri sezaryen olan grupta anlamlı düşük saptanmıştır.

Literatüre bakıldığında 4000 gramın üzerinde yenidoğan ağırlığı olan annelerin ve bebeklerin komplikasyon riskinde artış olduğu bilinmektedir (10-13). Andy ve ark. nın 4000 gramın üzerinde doğan 152 bebeği incelediği çalışmalarında ortalama maternal yaş 32.3 ± 5.4 , hastaların %88i multipar, hastaların BMI ortalaması 30.1 ± 5.1 kg/m² olarak belirtilmiştir (14). El fekih ve ark yaptığı çalışmada makrozomik doğum yapan annelerin ortalama yaşı 30.5, parite 3 ve üzeri, makrozomik bebek doğum öyküsü %23 ve gestasyonel diyabet %10.5 olarak saptanmış (15). Lim ve ark. nın 331 makrozomik infantın prognozunu inceledikleri çalışmada makrozomik annelerin yaşı 31-35 yaş aralığında, paritesi 3 ve üzerinde bildirilirken, eşlik eden gestasyonel diyabetes mellitus ise hastaların %6.7 sinde saptanmış (16). 4500 gram üzerinde doğan 231 bebeğin vajinal ve sezaryen doğum şekli açısından karşılaştırıldığı çalışmada ise gestasyonel yaş sırasıyla 40.0 ± 1.3 vs 40.0 ± 1.6 , nulliparite %19 vs %17.5, BMI 26.7 vs 27.8 kg/m² olarak saptanmış. Çalışmada eşlik eden diyabet sezaryen grupta fazla iken (vajinal doğum %5.4 vs cs doğum %14.3) makrozomik infant öyküsü vajinal grupta yüksek bildirilmiş (17). Çalışmamızda DM, GDM ve makrozomik infant öyküsü sezaryen grupta anlamlı olarak yüksek saptandı. Ayrıca çalışmamızda her iki grubun yaş ortalaması 27 yaş (vajinal 27.1 ± 5.2 vs sezaryen 27.7 ± 5.7) gestasyonel yaş ortalama 39 hafta (vajinal 39.7 ± 1.1 vs sezaryen 39.6 ± 1.1), ve hastaların tamamının BMI 30 ve üzerinde (vajinal 30.7 ± 4.3 vs sezaryen 31.0 ± 4.9) saptandı. Yapılan çalışmalarda obez kadınlarda makrozomi sıklığının arttığı ve hatta BMI in makrozomi için bağımsız risk faktörü olduğu bildirilmiştir (18-20). İleri yaş, yüksek parite ve BMI 30 ve üzeri olan hastalarda makrozomi şüphesi varlığında daha dikkatli olunması gerektiği unutulmamalıdır.

Makrozomik fetus maternal açıdan da bazı riskler teşkil etmektedir. Andy ve ark. nın 308 makrozomik fetusu inceledikleri çalışmalarında sezaryen doğum (%28.9), doğum kanalı laserasyonu (%23) en sık gözlenen maternal olumsuz sonuçlar olmuştur (14). 311 makrozomik fetusun obstetrik sonuçlarının incelendiği çalışmada perineal laserasyon (1.9%), ve postpartum hemoraji (1.6%) maternal komplikasyonlar olarak bildirilmiştir (21). Alsammani ve ark nın yayımladığı çalışmada en sık görülen maternal komplikasyonlar postpartum hemaraji (1.2%), perineal yırtık (1.7%), servikal laserasyon (0.7%) ve omuz distosisi (9.6%) olarak saptanmıştır (22). Doğum şekline göre 330 makrozomik fetusun incelendiği bir çalışmada ise postpartum kanama sezaryen grupta 8 kat daha fazla gözlenirken vajinal doğum yapan grupta 1. ve 2. derece perineal laserasyonu 49 hastada izlenmiş; 3-4. derece perineal laserasyonu ve maternal ölüme rastlanmamış (16). 2011 yılında yayınlanan bir çalışmada sezaryen endikasyonu ola-

rak fetal makrozomi sezaryen oranlarını %10 oranında artırırken süre zarfında makrozomi oranında bir değişiklik saptanmamış (23). Çalışmamızda maternal komplikasyon açısından vajinal ve sezaryen doğum arasında fark saptanmadı ancak 4000-4499 kg arası doğum ağırlığı olan hastalarda sezaryen ile doğum grubunda postpartum Hb değeri düşük saptandı. Bu düşüş sezaryen sırasında daha fazla kan kaybının olmasına ve hastaların yüksek BMI'a bağlı olabilir.

Vajinal doğan makrozomik infantlarda brakial pleksus hasarı %2.6 ile %7 oranında rapor edilmiştir (24, 25). Makrozominin yenidoğanlarda başka birtakım risklere de neden olduğu bilinmektedir. Bu yenidoğanlarda azalmış 5. dk APGAR skoru, artmış YYBÜ yatış oranı ve YYBÜ yatış süresinde artış olduğu saptanmıştır (24, 26). Bu risklerin doğum sürecine bağlı komplikasyonları sonucu mu yoksa eylem sırasında güven vermeyen durumun riskinde artışa mı bağlı olduğu tam olarak bilinmemektedir (26, 27). Akın ve ark. nın 823 makrozomik infantı fetal komplikasyonlar açısından incelediği çalışmalarında %9.1 oranında YYBÜ yatış, %0.8 brakial pleksus, %0.5 oranında klavikula kırığı gözlenmiş. Bu hastalarda sezaryen oranının da arttığı gösterilmiş (cs oranı makrozomik grupta %37.3, kontrol grupta %25.3) (28). Bir başka çalışmada omuz distosisi oranı % 9.6 (n = 40). Erb's paralizisi %0.96, ve klavikula-humerus kırığı %1.4, olarak saptanmıştır (22). Çağdaş ve ark. nın çalışmasında fetal komplikasyon olarak brakial pleksus (%2.4), klavikula kırığı (%2.3) saptanmış. Perinatal mortalite oranı %0.8 olarak bildirilmiş (13). Çalışmamızda makrozomik fetuslarda doğum şekline göre komplikasyon oranında farklılık saptanmamıştır. Ancak 4000-4499 gr arasında doğan bebeklerde, istatistiksel olarak anlamlı olmasa dahi sezaryen olan grupta YYBÜ ne yatış 2 kat, hipoglisemi yaklaşık 4.5 kat fazla görülmüştür. Bu artış sezaryen olan grupta yenidoğan ağırlığının istatistiksel olarak anlamlı fazla oluşuna dolayısıyla hipoglisemi ve YYBÜ ne yatış oranlarında artışa neden olmuş olabilir. Çalışmamızda literatürle karşılaştırıldığında vajinal doğumda omuz distosisi %0.7 ve brakial pleksus hasarı %0.7 gibi düşük oranlarda saptanmıştır. Bunun nedeni 4500 gramın üzerinde yenidoğan ağırlığına sahip hasta sayısının az oluşu ya da sezaryen oranlarında artış olabilir. Ayrıca 2016 yılında yayımlanan çalışmada hastanemizde vajinal doğum yapan 62,288 hasta değerlendirilmiş omuz distosisi oranı % 0.5, brakial pleksus hasarı ise % 0.05 olarak rapor edilmiştir (29).

SONUÇ

Bizim çalışmamızda makrozomik bebek doğurma öyküsü ve diyabet sezaryen ile doğum yapan grupta anlamlı derecede yüksekti. Maternal ve neonatal komplikasyonlar açısından 4000-4499 gr arası doğanlarda sezaryen grupta postpartum hb değerinin düşüklüğü harici farklılık yoktu. Literatürdeki çalışmalara bakıldığında makrozomi şüphesi olan olgularda; maternal diyabetik hastalarda, fetal ultrasonografide abdominal çevre ≥ 360 mm

saptandığında, makrozomik infant doğurma öyküsü varlığında, pelvisle ilgili vajinal doğum açısından risk teşkil edebilecek durumların varlığında dikkatli olunmasının gerekliliği ortaya konmuştur (1, 2).

Bu bilgiler ve çalışmamızın bulguları ışığında, rutin sezaryen ile doğumun makrozomik infantlarda komplikasyonları azaltma açısından belirgin bir üstünlük sağlamadığı görülmektedir. Makrozomik infant doğurma riski olan hastalar kişiselleştirilmeli ve doğum komplikasyonu açısından risk taşıyan hastalar sezaryene yönlendirilmelidir. Bu konuda daha kesin konuşabilmek adına daha geniş vaka serilerine ihtiyaç olduğu kanısındayız

KAYNAKLAR

1. Hamilton BE, Martin JA, Osterman MJ, Curtin SC, Matthews TJ. Births: Final Data for 2014. Natl Vital Stat Rep. 2015 Dec;64(12):1-64.
2. Williams Obstetrik, 24 th Edition, Chapter 44 , Fetal growth disorders. page: 872-890
3. Stotland NE, Caughey AB, Breed EM, Escobar G.J. Risk factors and obstetric complications associated with macrosomia. Int J Gynaecol Obstet. 2004 Dec;87(3):220-6.
4. Dan Wang, Li Zhu, Shulian Zhang, Xueqin Wu, Xiaoli Wang, Qin Lv, Dongmei Gan, Ling Liu, Wen Li, Qin Zhou, Jiarong Lu, Haiying He, Jimei Wang, Hua Xin, Zhankui Li, Chao Chen. Predictive macrosomia birthweight thresholds for adverse maternal and neonatal outcomes. J Matern Fetal Neonatal Med. 2016 Jan 28;1-24
5. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Practice Bulletin No. 173: Fetal Macrosomia. Obstet Gynecol. 2016 Nov;128(5):e195-e209
6. Peleg D, Warsof S, Wolf MF, Perlitz Y, Shachar IB. Counseling for fetal macrosomia: an estimated fetal weight of 4,000 g is excessively low. Am J Perinatol. 2015 Jan;32(1):71-4
7. Weinert LS. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy: comment to the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. Diabetes Care 2010;33:e97.
8. Thornton PS, Stanley CA, De Leon DD, et al.; Pediatric Endocrine Society. Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for evaluation and management of persistent hypoglycemia in neonates, infants, and children. J Pediatr 2015; 167:238–245
9. Resnik R. Management of shoulder girdle dystocia. Clin Obstet Gynecol 1980;23:559–64.
10. Mohamed Alkhatim Alsammani and Salah Roshdy Ahmed. Fetal and Maternal Outcomes in Pregnancies Complicated with Fetal Macrosomia. N Am J Med Sci. 2012 Jun; 4(6): 283–286.
11. Mbangama-Muela Andy, Mulumba Kapuku Sylvain, Tozin Rahma Rachid, Lumaya Ambis Joëlle, Tandu-Umba Barthélémy, Mbungu Mwimba Roger, Lokomba Bolamba Vicky, Mbanzulu Pita Damien. Trends of Macrosomia at University Clinics of Kinshasa. Open Journal of Obstetrics and Gynecology, 2018, 8, 263-272
12. Alina Weissmann-Brenner, Michal J. Simchen, Eran Zilberberg, Anat Kalter, Boaz Weisz, Reuven Achiron, Mordechai Dulitzky. Maternal and neonatal outcomes of macrosomic pregnancies. Med Sci Monit, 2012; 18(9): PH77-81
13. Engin Oral, Arzu Çağdaş, Altay Geze, Semih Kaleli, Kiliç Aydinli, Fahri Öçer. Perinatal and maternal outcomes of fetal macrosomia. european journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology. 2001, Volume 99, Issue 2, Pages 167–171
14. Mbangama-Muela Andy*, Mulumba Kapuku Sylvain, Tozin Rahma Rachid, Lumaya Ambis Joëlle, Tandu-Umba Barthélémy, Mbungu Mwimba Roger, Lokomba Bolamba Vicky, Mbanzulu Pita Damien. Trends of Macrosomia at University Clinics of Kinshasa
15. Chiraz El Fekih, Mechaal Mourali, Nadia Ouerdiene, Seddik Oueslati*, Amine Hadj Hassine, Mounira Chaabene*, Nabil Ben Zineb. Maternal and fetal outcomes of large fetus delivery: A comparative study. La Tunisie Medicale - 2011 ; Vol 89 (n°06) : 553 - 556
16. Jun How Lum, Boon Chong Tan, Ahmad Essa Jammal And E. M. Symonds. Delivery of macrosomic babies: management and outcomes of 330 cases. Journal of Obstetrics and Gynaecology (2002) Vol. 22, No. 4, 370± 374
17. Nassar AH, Usta IM, Khalil AM, Melhem ZI, Nakad TI, Abu Musa AA Fetal Macrosomia (<4500 g): Perinatal Outcome of 231 Cases According to the Mode of Delivery. J Perinatol. 2003 Mar;23(2):136-41
18. Cedergren, M.I. (2004) Maternal Morbid Obesity and the Risk of Adverse Pregnancy Outcome. Obstetrics & Gynecology , 103, 219-224.
19. Weiss, J.L., Malone, F.D., Emig, D., Ball, R.H., Nyberg, D.A., Comstock, C.H., Saade, G., Eddleman, K., Carter, S.M., Craigo, S.D., Carr, S.R. and D'Alton, M.E. (2004) Obesity, Obstetric Complications and Caesarean Delivery Rate—A Population-Based Screening Study. American Journal of Obstetrics
20. Henriksen, T. (2008) The Macrosomic Fetus: A Challenge in Current Obstetrics. Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica , 87, 134-145.
21. HU Ezegwui, LC Ikeako1, C Egbuji. Fetal macrosomia: obstetric outcome of 311 cases in UNTH, Enugu, Nigeria. Niger J Clin Pract. 2011 Jul-Sep;14(3):322-6.
22. Alsammani MA, Ahmed SR. Fetal and maternal outcomes in pregnancies complicated with fetal macrosomia. N Am J Med Sci. 2012 Jun;4(6):283-6
23. Bryant DR, Leonardi MR, Landwehr JB, Bottoms SF. Limited usefulness of fetal weight in predicting neonatal brachial plexus injury. Am J Obstet Gynecol 1998;179:686–9.
24. Barber EL, Lundsberg LS, Belanger K, Pettker CM, Funai EF, Illuzi JL. Indications contributing to the increasing cesarean delivery rate. Obstet Gynecol 2011; 118:29–38.
25. Esakoff TF, Cheng YW, Sparks TN, Caughey AB. The association between birthweight 4000 g or greater and perinatal outcomes in patients with and without gestational diabetes mellitus. Am J Obstet Gynecol 2009;200:672.e1–4.
26. JR, Coonrod DV, Russ R, Bay RC. Big infants in the neonatal intensive care unit. Am J Obstet Gynecol 2005;192:1948–53; discussion 1953–5.
27. Modanlou HD, Dorchester WL, Thorosian A, Freeman RK. Macrosomia--maternal, fetal, and neonatal implications. Obstet Gynecol 1980;55:420–4.
28. Yasemin Akın, Serdar Cömert, Cem Turan, Abdülkadir Pıçak, Turgut Ağzikuru, Berrin Telatar. Macrosomic newborns: a 3-year review. The Turkish Journal of Pediatrics 2010; 52: 378-383
29. Karahanoglu E, Kasapoglu T, Ozdemirci S, Fadiloglu E, Akyol A, Demirdag E, Yalvac ES, Kandemir NO. Risk factors for clavicle fracture concurrent with brachial plexus injury. Arch Gynecol Obstet. 2016 Apr;293(4):783-7.

Klimakterik Dönemdeki Kadınların Uyku Yapısı

Sleep Structure of Women in the Climacteric Period

Bülent Devrim AKÇAY¹, Güray KOÇ¹

1. Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara

ÖZET

Amaç: Uyku bozuklukları, klimakterik dönemdeki kadınlarda yaygın olarak görülen bozukluklardan biri olup bu dönemdeki kadınların duygu durumunu, günlük yaşamını ve işlevselliğini olumsuz etkilemektedir. Menopozal dönemdeki kadınlarda uyku sorunlarına yönelik çok sayıda çalışma yapılmasına karşın klimakterik dönemi oluşturan menopozal döneme giriş, menopoz ve menopoz sonrası dönemler arasında uyku bozuklukları yönünden farkın araştırıldığı çalışma sayısı sınırlıdır. Bu çalışmada; klimakterium dönemdeki kadınlar premenopoz, menopoz ve postmenopozal olmak üzere üç gruba ayrılarak, uyku kalitesi, uykusuzluk şiddeti, gündüz aşırı uykululuğu, uyku apnesi riski ve eşlik eden anksiyete ve depresyon bulguları yönünden gruplar arasında farklılık olup olmadığının belirlenmesi amaçlandı.

Gereçler ve Yöntem: Çalışmaya klimakterik dönemde olduğu tespit edilen, 45-59 yaş aralığında, hormon replasman tedavisi almamış, cerrahi menopoza girmemiş, değerlendirme amacıyla verilen ölçek ve anketleri doldurabilecek eğitim düzeyine ve mental duruma sahip; bilgilendirilmiş onam formunu doldurup çalışmaya katılmaya gönüllü 152 kadınlıdır. Olgular premenopozal, menopozal ve postmenopozal olmak üzere üç gruba ayrıldı. Tüm olgulara sosyo-demografik veri formu, Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeği (PUKÖ), Epworth Uykululuk Ölçeği (EUÖ), Uykusuzluk Şiddeti İndeksi (UŞİ), Berlin Anketi (BA), Beck Anksiyete (BA) ve Beck Depresyon (BD) ölçekleri uygulandı. Oluşturulan üç grup arasında uyku kalitesi, uykusuzluk şiddeti, gündüz aşırı uykululuğu ve eşlik eden anksiyete ve depresyon açısından fark olup olmadığının belirlenmesi amaçlandı.

Bulgular: Tüm gruplardaki kadınların büyük bir kısmında kötü uyku kalitesi, dikkate değer bir kısmında gündüz aşırı uykululuğu ve klinik uykusuzluk hali saptanmış, yaklaşık üçte ikisinde depresyon ve anksiyete tespit edildi. Uyku kalitesinin klimakterik dönemler arasında postmenopozal dönemde bulunan kadınlarda daha kötü olmasına karşın, dönemler arasında anlamlı bir farkın olmadığı, ılımlı ve orta derecede artmış gün içi uykululuk halinin en çok postmenopozal dönemdeki kadınlarda tespit edildiği, eşik altı uykusuzluk, ılımlı veya şiddetli düzeyde klinik uykusuzluk halinin en çok postmenopozal dönemdeki kadınlarda tespit edildiği, premenopozal, menopozal ve postmenopozal dönemlerdeki kadınlar arasında OSAS riski açısından anlamlı bir farkın olmadığı saptandı.

Sonuç: Klimakterik dönemlerden özellikle postmenopozal dönemde bulunan kadınlarda uyku bozukluklarının ve depresif belirtilerin yoğunluğu artmaktadır. Postmenopozal dönemde bulunan kadınlara uyku sorunları açısından ve depresif duygu durumunun tespiti yönünden öncelik verilmeli, bu kadınlarda uyku bozukluklarının ve eşlik ettiği depresyonun etkin tedavisi vakit kaybedilmeden planlanarak uygulanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: klimakterik, premenopoz, menopoz, postmenopoz, uyku bozuklukları, kadınlar

İletişim:

Sorumlu Yazar: Bülent Devrim AKÇAY

Adres: Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara

Tel: +90 (312) 304 20 00

E-Posta: drbulentakcay@gmail.com

Makale Geliş: 24.02.2018

Makale Kabul: 07.04.2018

DOI: http://dx.doi.org/10.16948/zktipb.398357

ABSTRACT

Objective: Sleep disorders are one of the most common disorders in women in the climacteric period. The emotional state, the daily life and the functioning of the women in this period are negatively affected. Despite the numerous studies on sleep problems in women in the menopausal period, the number of studies investigating the difference between menopausal turnover, menopausal and post-menopausal periods, which constitute the climacteric period, is limited. In this study, women in the climacteric period were divided into three groups as premenopausal, menopausal and postmenopausal, then sleep quality, severity of insomnia, excessive daytime sleepiness, sleep apnea risk, and accompanying anxiety and depression findings were assessed. The aim of this study was to determine whether there is any difference according to these data between the groups.

Material and Methods: Totally 152 women who were in the age range of 45-59 years and were determined in the climacteric period, also without hormone replacement therapy, any surgical menopause history, have the education level and mental status that can fill the questionnaire and the scale given for evaluation were volunteered to fill in the informed consent form and participated to the study. The cases were divided into three groups as premenopausal, menopausal and postmenopausal. The Pittsburgh Sleep Quality Scale (PSQS), Epworth Sleepiness Scale (ESS), Insomnia Severity Index (ISI), Berlin Questionnaire (BQ), Beck Anxiety (BA) and Beck Depression (BD) scales were used in all cases. It was aimed to determine whether there is any difference between the three groups in terms of sleep quality, insomnia severity, daytime sleepiness and accompanying anxiety and depression.

Results: A large proportion of women in all groups had poor sleep quality, a significant number of daytime sleepiness and clinical insomnia, and depression and anxiety in about two thirds. Although sleep quality was found worse in the postmenopausal period comparing to other climacteric periods, there was no significant difference between the groups. A moderate increase in daytime sleepiness was most common in women in postmenopausal period as well as subthreshold insomnia, moderate or severe clinical insomnia. Premenopausal, menopausal and postmenopausal women were not significantly different in terms of OSAS risk.

Conclusion: Sleep disorders and depressive symptoms increase in climacteric women, especially in postmenopausal period. Women in the postmenopausal period should be given priority in terms of sleep problems and depressive mood, effective treatment of sleep disorders and accompanying depression should be planned and implemented without delay in these women.

Keywords: climacteric, premenopause, menopause, postmenopause, sleep disorders, women

GİRİŞ

Kadın yaşamı çocukluk, ergenlik, cinsel olgunluk, menopoza ve yaşlılık olmak üzere beş dönemden oluşur. Bu dönemlerden her biri kendine özgü fiziksel, psikik, hormonal farklılıklar gösterir. Her dönemin kendine göre farklı özellikleri olmasına karşın, ergenlik ve menopoza dönemleri kadın yaşamındaki etkileri ile en önemli dönemlerdir (1).

Klimakteriyum, ovaryan foliküller aktivitenin kaybı ve reproduktif dönemin sonlanmaya başlaması ile karakterize, kadın hayatında fiziksel değişimler kadar, psikolojik ve sosyal değişimlerin de yaşandığı bir dönemdir. Bu dönem; biyolojik, psikolojik, sosyal ve kültürel faktörleri kapsayan, yakınmaların hem kültürler arasında hem de kültürlerin kendi içinde farklılık gösterdiği, kadın için menarştan sonraki en önemli yaşam dönemidir (2). Kadınların üreme çağından, over fonksiyonlarındaki gerilemeye bağlı östrojen metabolizmasındaki düşme sonucu üreme yeteneğinin kayb olduğu klimakterik dönem, 45 yaş civarında başlamakta ve 65 yaşına kadar sürmektedir (3). Klimakterium; premenopoz, menopoza ve postmenopozal dönemlerden oluşmaktadır. İlk semptomların görüldüğü dönem premenopozal dönem; en son adet kanamasının görüldüğü dönem menopoza dönem; ve menopoza bir yıl sonra başlayıp yaşlılık dönemi başlangıcına kadar süren dönem ise postmenopozal dönem olarak adlandırılmaktadır (4). Premenopozal dönem, menopoza öncesi bir, iki yıllık dönemi kapsar. Bu faz klimakteriyumun ilk fazı olup, düzensiz menstrüal siklus, vazomotor değişiklikler, yorgunluk, baş ağrısı ve emosyonel rahatsızlıklarla karakterizedir (5). Premenopozal dönem irregüler menstrüasyonların başlaması ile birliktemenopozal döneme geçiş süreci olarak da tanımlanmaktadır (6). Menopoza dönem, kadınların üreme çağından, over fonksiyonlarındaki gerilemeye bağlı üreme yeteneğinin kayb olduğu çağa geçtiği bir yaşam dönemidir (7).

Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımına göre menopoza; ovaryum aktivitesinin yitirilmesi sonucunda menstrüasyonun kalıcı olarak sonlanmasıdır (8). Bu dönemde bir yıl süreyle adet görmemişse, kadının gördüğü son adete "menopoza" denir (9). Yapılan araştırmalarda kadınlarda ortalama menopoza yaşının 51-52 olduğu bulunmuştur. Ülkemizde ise ortalama menopoza yaş 47'dir. Menopoza kendi içinde doğal menopoza, erken menopoza ve cerrahi menopoza olmak üzere üçe ayrılır. Doğal menopoza; overiyal foliküllerin yitirilmesiyle ortaya çıkan fizyolojik bir durumdur. Erken menopoza; doğal menopoza girme yaşının 40'ın altında olması durumudur. Erken menopoza, "prematür over yetmezliği" olarak da adlandırılmaktadır. Cerrahi menopoza ise; overlerin cerrahi bir işlemle alınması sonucu ortaya çıkmaktadır (10, 11). Cerrahi menopoza kadındaki östrojen seviyesi aniden azaldığı için semptomlar daha belirgin ve şiddetli yaşanmaktadır (12). Postmenopozal dönem; menopoza izleyen dönemi kapsar. Yani menopoza dan yaşlılık dönemine (65 yaş) kadar geçen süredir (13). Günümüzde kadınlar yaşamlarının yaklaşık üçte birini menopoza giriş, menopoza ve menopoza

sonrası dönemde geçirmektedir. Toplumda kadınlar için beklenen yaşam süresinin artması da menopoza kadını giderek arttırmaktadır (12, 13). Menopoza sürecin uzun olması, bu dönemde kadının yaşam kalitesinin yükseltilmesi açısından önemlidir. Çünkü menopoza kısa süren geçici bir durum olmayıp yıllar boyu kadını etkileyen bir süreçtir. Kadın bu süreçte hormonal değişiklikler yaşar, doğurganlık özelliğini kaybeder ve yaşlanmaya başlar (10). Bu dönemde hormonal değişikliklere bağlı konsantrasyon güçlüğü, sinirlilik ve depresyon gibi ruhsal, cinsel sorunlar, genitouriner atrofi, vazomotor belirtiler, uykusuzluk, kardiyovasküler sistem sorunları ve osteoporoz gibi birçok sorun yaşanır (14). Menopoza dönemde görülen uyku bozuklukları, vazomotor semptomlardan sonra gelen en önemli yakınmalardan biri olarak karşımıza çıkmaktadır (15).

Uyku, bireylerin yaşam kalitesini ve sağlığını etkileyen temel ve vazgeçilmez günlük yaşam aktivitelerinden biri olup fizyolojik, psikolojik ve sosyal boyutları olan bir kavramdır. İnsanların gereksinim duydukları uyku; yaş, cinsiyet, beslenme, aktivite, sağlık durumu, çevresel ortam gibi birçok etmenden etkilenmesinden dolayı kişiden kişiye göre değişir. Klimakterik dönemde meydana gelen hormonal değişiklikler, uyku ve uyku kalitesinde önemli değişikliklere neden olur. Dinlendirici ve sağlıklı olmayan bir uyku aynı zamanda birçok sağlık sorununa da zemin hazırlar. Yapılan araştırmalarda özellikle 45 yaşından sonra uyku süresi ve niteliğinin azaldığı, hem yaş hem de menopoza etkisiyle kadınların erkeklere oranla iki kat daha fazla uyku sorunu yaşadığı bildirilmiştir (16). Çalışmamızda, klimakterium dönemindeki kadınlar, premenopozal, menopoza ve postmenopozal dönemler olarak üç gruba ayrılmış, kadınlarda ortaya çıkan ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyen faktörlerin başında gelen uyku sorunları ile oluşan uyku yapısındaki değişikliklerin klimakterik dönemlere göre ayrı ayrı tanımlanması ve bu dönemler arasında farklılıkların olup olmadığının tespit edilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma, kesitsel bir araştırma olarak, Mayıs 2015 - Mayıs 2016 tarihleri arasında XXXX Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniği ile Psikiyatri polikliniklerinde yapılmıştır. Bir yıllık süreçte kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine klimakterik yakınmalar nedeniyle müracaat eden ve kadın hastalıkları doğum uzmanınca klimakterium döneminde olduğu tespit edilen, 45-59 yaş aralığında, hormon replasman tedavisi almamış, cerrahi menopoza girmemiş, kronik nörolojik ya da tıbbi bir rahatsızlığı olmayan, değerlendirme amacıyla verilen ölçek ve anketleri doldurabilecek eğitim düzeyine ve mental duruma sahip; bilgilendirilmiş onam formunu doldurup çalışmaya katılmaya gönüllü 152 kadın çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen kadınlar, kadın hastalıkları ve doğum uzmanınca hangi klimakterik dönemde olduğu tespit edilmiştir.

Tüm kadınlara sosyo-demografik veri formu, Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKÖ), Epworth Uykululuk Ölçeği (EUÖ), Uykusuzluk Şiddeti İndeksi (İŞİ), Berlin Anketi (BA), Beck Anksiyete (BA) ve Beck Depresyon (BD) Ölçekleri uygulanmıştır.

Araştırmanın etik yönü; Konya Asker Hastanesinin 07.04.2015 tarih ve 2015/1 sayılı yerel etik kurul kararı ile araştırmanın etik onayı alınmıştır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları olarak tek merkezli bir çalışma olması ve çalışmaya alınan olguların sayısının az olması, veri toplama aracı olarak ölçek kullanılması, gerek uykuyu gerekse bozukluklarını anlamada ve uyku bozukluklarının incelenmesinde önemli bir araç olan temel olarak uykunun yapısını, uykuda fizyolojik ve patolojik değişimleri, uyku dönemleriyle ilişkisi içinde inceleyerek ortaya koyan gece boyunca uykuda birçok fizyolojik parametrenin eş zamanlı kaydının yapıldığı polisomnografik bir çalışma şeklinde yapılmamış olması sayılabilir.

Veri Toplama Araçları

Pittsburg Uyku Kalitesi Ölçeği (PUKÖ): PUKÖ 1989 yılında Buysse ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş, ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Ağargün ve arkadaşları tarafından 1996 yılında yapılmıştır. PUKÖ toplam 24 soru içerir. Bunların 19' u kendini değerlendirme sorusudur, 5'i eş ya da oda arkadaşı tarafından yanıtlanır. 19. soru puanlamada dikkate alınmaz. PUKÖ; subjektif uyku kalitesi, uyku gecikmesi, uyku süresi, uyku verimliliği, uyku bozukluğu, uyku ilacı kullanımı ve gündüz işlerinde bozulmanın değerlendirildiği yedi öğeden oluşmaktadır. Her bileşen 0-3 arasında puanla değerlendirilir. Ölçek toplam puanı 0-21 arasındadır. PUKÖ toplam puanının 5 ve üzerinde olması kötü uyku kalitesini gösterir. Tanısal duyarlılığı %89.6, özgüllüğü %86.5'tir. Ölçeğin doldurulması 5-10 dakika, puanlaması 5 dakika kadar sürer (17).

Epworth Uykululuk Ölçeği (EUÖ): Johns tarafından 1991 yılında geliştirilen EUÖ gündüz aşırı uyku eğilimini saptamak için uykunun niteliksel ve niceliksel olarak ölçülmesine yönelik öz-bildirim ölçeklerindedir. Diğer öz-bildirim ölçeklerinden farklı olarak uykululuğun günlük özel durumlar (8 farklı durum) ve özel zaman dilimleri içerisinde değerlendirilmesinden öte, gündüz uykululuğun genel düzeyinin ölçülmesini hedef alır. Uygulama ve değerlendirmesi çok kolay ve tüm gün boyunca uykunun değerlendirilmesinde önemli bir yere sahip bir öz-bildirim aracıdır. EUÖ dörtlü likert tip de bir ölçektir. 0, 1, 2, 3 şeklinde puanlanmakta ve yüksek puan uykululuğu göstermektedir. Toplam puan 10'dan büyükse aşırı gündüz uykululuğunun varlığından söz edilebilir. Ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Ağargün ve arkadaşları tarafından 1999 yılında yapılmıştır. Ülkemizde uyku ve uyku bozuklukları ile ilgili yapılacak çalışmalarda genel uykululuk düzeyini ve farklı durumlardaki uykululuk düzeyini ölçmek amacıyla kullanılabilir (17). Uykusuzluk Şiddeti İndeksi (UŞİ): Ölçek nitelik

olarak uykusuzluğun üç boyutunu (uykuya dalma, uykuyu sürdürme güçlüğü, çok erken uyanma) değerlendirmektedir. Bunun yanı sıra uykusuzluk yakınmasının yol açtığı işlevsellik kaybı ve yaşam kalitesindeki kötüleşmeyi ölçmektedir. Orijinal formu Bastien ve ark. (2000) tarafından geliştirilmiştir (18).

Berlin Anketi (BA); Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) toplum taramaları için düzenlenmiş bir anketir. Toplam 3 kategoride 10 soru bulunmaktadır. Her kategori kendi içerisinde değerlendirilmekte, 2 veya daha fazla kategori pozitif sonuçlanırsa Berlin anketine göre OUAS riski yüksek kabul edilmektedir. Kategori 1'de yüksek risk horlama ile ilgili 2 ya da daha fazla soruda persistan semptom (haftada 3-4 kereden fazla) tarifleme olarak tanımlanmıştır. Kategori 2'de yüksek risk persistan (haftada 3-4 kereden fazla) gündüz uykululuğu, uyku süresi ya da her ikisinin birden varlığı olarak tanımlanmıştır. Kategori 3'de yüksek risk yüksek tansiyon öyküsü ya da BKI'in (beden kitle indeksi) 30 kg/m² üzerinde olması olarak tanımlanmıştır. Uyku apnesi için yüksek risk demek için hastanın en az 2 semptom kategorisinde yüksek riskli olarak tanımlanmış olması gerekmektedir. Persistan semptomu olduğunu reddedenler ile sadece 1 semptom kategorisinde yüksek riskli olarak değerlendirilenler düşük risk grubuna yerleştirilmiştir (19).

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler SPSS 15.0 programı kullanılarak yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel tekniklerin (ortalama, standart sapma) yanı sıra, grupların kategorik özellikleri ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Nicel verilerden normal dağılım gösterenler için grupların karşılaştırılmasında varyans analizleri kullanıldı. Tüm testlerde anlamlılık düzeyi <0.05 olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan klimakterik dönemdeki kadınlar arasından oluşturulan premenopozal, menopozal ve postmenopozal gruplara ait sosyodemografik ve tanımlayıcı bulgular Tablo 1'de verilmiştir. Çalışmaya alınan klimakterik dönemdeki kadınlar arasından oluşturulan premenopozal, menopozal ve postmenopozal gruplar arasında sosyo-ekonomik durum, medeni durum, eğitim düzeyi, çalışma durumu, sigara ve alkol kullanımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptanmıştır (p>0.05) (Tablo 1).

Çalışmaya dahil edilen klimakterik dönemdeki 152 kadının menopoz durumlarının dağılımı incelendiğinde; kadınların 46'sının (%30,3) premenopozal dönemde, 55'nin (%36,2) menopozal dönemde, 51'nin (%33,6) postmenopozal dönemde olduğu saptanmıştır. Araştırma grubundaki kadınların içinde buldukları klimakterik döneme göre uyku kalitesi durumları Tablo 2'de verilmiştir. Kadınların menopoz durumları ile subjektif uyku kalitesinin değerlendirildiği PUKÖ'den aldıkları

Tablo 1: Klimakterik dönemdeki kadınların sosyodemografik özellikleri.

Klimakterik Dönemler							
	Premenopoz (n=46)		Menopoz (n=55)		Postmenopoz (n=51)		Önemlilik*
Sosyo-ekonomik durum	n	%	n	%	n	%	p
Düşük	3	30.0	2	20.0	5	50.0	0.788
Orta	39	30.5	48	37.5	41	32.0	
Yüksek	4	28.6	5	35.7	5	35.7	
Medeni durum							
Evli	34	30.6	39	35.1	38	34.2	0.905
Bekar ve Boşanmış	12	29.3	16	39.0	13	31.7	
Eğitim durumu							
İlkokul Mezunu	17	23.9	27	38.0	27	38.0	0.348
Ortaokul Mezunu	5	35.7	2	14.3	7	50.0	
Lise Mezunu	17	36.2	18	38.3	12	25.5	
Üniversite Mezunu	7	35.0	8	40.0	5	25.0	
Alkol Kullanma Durumu							
Evet	15	34.1	13	29.5	16	36.4	0.549
Hayır	31	28.7	42	38.9	35	32.4	
Sigara İçme Durumu							
Evet	33	31.7	39	37.5	32	30.8	0.562
Hayır	13	27.1	16	33.3	19	39.6	
Çalışma durumu							
Çalışmıyor	44	29.7	55	37.2	49	33.1	0.905
Çalışıyor	2	50.0	0	0.0	2	50.0	

puan ortalamaları arasındaki farkın anlamlı olduğu ($p<0,05$), premenopozal dönemdeki 46 kadından 36'sının (%78.2), menopozal dönemdeki 55 kadından 47'sinin (%85.4), postmenopozal dönemdeki 51 kadından 50'sinin (%98) uyku kalitesinin kötü olduğu tespit edilmiştir. Uykusuzluk sorununu premenopozal ve menopozal dönemlerdeki kadınların, postmenopozal dönemdeki kadınlara göre daha az yaşadığı, uyku sorunlarının postmenopozal dönemde çok daha belirgin olduğu saptanmıştır.

PUKÖ'deki her bir değişkenin ve global skorlarının klimakterik dönemlere göre dağılımı Tablo 3'de verilmiştir. PUKÖ'deki her bir değişkenin klimakterik dönemlere göre dağılımları incelendiğinde dönemler arasında sadece uyku ilacı kullanma alt parametresi yönünden anlamlı fark olduğu saptanmıştır. PUKÖ global skorlar yönünden değerlendirildiğinde premenopozal dönemdeki kadınların 10,54±4,35, menopozal dönemdeki kadınların 11,07±4,09, postmenopozal dönemdeki kadınların 12,31±3,56 puan aldıkları, global skor yönünden klimakterik dönemler içinde postmenopozal dönemdeki kadınlarda daha yüksek puanlar saptanmış olmasına karşın, dönemler arasında anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir.

Araştırma grubundaki kadınların içinde buldukları klimakterik döneme göre EUÖ, UŞİ toplam skorlarının ve BA sonuçlarının dağılımı Tablo 4'de verilmiştir. EUÖ puanlarına göre klimakterik dönemlerden premenopozal dönemdeki 46 kadının 18'inde (%39.1), menopozal dönemdeki 55 kadından 17'sinde, postmenopozal dönemdeki 51 kadından 18'inde gündüz aşırı uykululuğun varlığı tespit edilmiştir. İlimli ve orta derecede artmış gün içi

uykululuk hali en çok postmenopozal dönemdeki kadınlarda tespit edilmiştir ($p<0,05$). UŞÖ puanlarına göre klimakterik dönemlerden premenopozal dönemdeki 46 kadının 12'sinde (%26), menopozal dönemdeki 55 kadından 18'inde (%32.7), postmenopozal dönemdeki 51 kadından 25'inde (%49) klinik olarak önemli düzeyde uykusuzluk halinin varlığı tespit edilmiştir. Eşik altı uykusuzluk, ılımlı veya şiddetli düzeyde klinik uykusuzluk hali en çok postmenopozal dönemdeki kadınlarda tespit edilmiştir ($p<0,05$). Berlin Anketi ile yapılan değerlendirmeler sonucu; premenopozal, menopozal ve postmenopozal dönemlerdeki kadınlarda OSAS riski açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

Araştırma grubundaki kadınların içinde buldukları klimakterik döneme göre anksiyete ve depresyon skorları Tablo 5'de verilmiştir. Araştırmaya dahil edilen 152 kadından 90'nında (%59.2) depresyon, 94'ünde (%61.8) anksiyete saptanmıştır. Beck depresyon ölçeği puanlarına göre klimakterik dönemlerden premenopozal dönemdeki 46 kadının 15'inde (%32.6), menopozal dönemdeki 55 kadından 37'sinde (%67.3), postmenopozal dönemdeki 51 kadından 38'inde (%74.5) depresyon tespit edilmiştir. Orta ve ağır düzeyde depresyon en çok postmenopozal dönemdeki kadınlarda tespit edilmiştir ($p<0,05$). Beck anksiyete ölçeği puanlarına göre klimakterik dönemlerden premenopozal dönemdeki 46 kadının 14'ünde (%30.4), menopozal dönemdeki 55 kadından 37'sinde (%67.3), postmenopozal dönemdeki 51 kadından 43'ünde (%84.3) anksiyete tespit edilmiştir. Orta ve ağır düzeyde anksiyete en çok postmenopozal dönemdeki kadınlarda tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Tablo 2: Araştırma grubundaki kadınların içinde buldukları klimakterik döneme göre uyku kalitesi durumları.

Klimakterik Dönemler	Uyku Kalitesi						Önemlilik*
	Uyku Kalitesi İyi (n=) (%)		Uyku Kalitesi Kötü (n=) (%)		Toplam (n=) (%)		
Premenopozal (n=46)	10	6,6%	36	23,7%	46	30,3%	0.011
Menopozal (n=55)	8	5,3%	47	30,9%	55	36,2%	
Postmenopozal (n=51)	1	0,7%	50	32,9%	51	33,6%	
Toplam	19	12,5%	133	87,5%	152	100,0%	

* Kikare testi

Tablo 3: PUKÖ'deki her bir değişkenin ve global skorlarının klimakterik dönemlere göre dağılımı.

Değişkenler	Klimakterik Dönemler			Önemlilik*
	Premenopozal (n=46)	Menopozal (n=55)	Postmenopozal (n=51)	
	Ort.±SS	Ort.±SS	Ort.±SS	p
Uyku Kalitesi	1,89±0,97	1,93±0,90	2,10±0,92	0,495
Uyku Latensi	1,59±0,86	1,56±0,81	1,73±0,70	0,532
Uyku Süresi	1,04±1,05	1,11±1,05	1,25±1,07	0,599
Ahşılmış Uyku Etkinliği	0,80±1,07	0,93±1,10	1,25±1,13	0,113
Uyku Bozukluğu	2,17±0,90	2,31±0,79	2,41±0,67	0,335
Uyku İlacı Kullanma	1,02±0,54	1,02±0,68	1,35±0,80	0,020
Gündüz İşlev Bozukluğu	2,00±1,01	2,22±0,76	2,24±0,68	0,297
Global Skor	10,54±4,35	11,07±4,09	12,31±3,56	0,082

* Varyans analizi

Tablo 4: Araştırma grubundaki kadınların içinde buldukları klimakterik döneme göre Epworth uykululuk Ölçeği (EUÖ), Uykusuzluk şiddeti indeksi (UŞİ) toplam skorlarının ve Berlin Anketi (BA) sonuçlarının dağılımı.

	Klimakterik Dönemler						Önemlilik*
	Premenepoz (n=46)		Menepoz (n=55)		Postmenepoz (n=51)		
	n	%	n	%	n	%	p
Epworth Uykululuk Ölçeği							0.016
Normal	28	28.3	38	38.4	33	33.3	
Normal ama artmış gün içi uykululuk	16	41.0	15	38.5	8	20.5	
Artmış ama ılımlı gün içi uykululuk	2	22.2	2	22.2	5	55.6	
Artmış orta derecede gün içi uykululuk	0	0.0	0	0.0	5	100.0	
Artmış şiddetli gün içi uykululuk	0	0	0	0	0	0	
Uykusuzluk şiddet indeksi							0.000
Klinik olarak önemli uykusuzluk yok	27	40.9	30	45.5	9	13.6	
Eşik altı uykusuzluk	7	23.3	7	23.3	16	53.3	
Klinik olarak uykusuzluk (ılımlı şiddette)	11	25.0	16	36.4	17	38.6	
Klinik olarak uykusuzluk (şiddetli)	1	8.3	2	16.7	9	75.0	
Berlin Anketi							0.170
OSAS riski yok	42	31.6	50	37.6	41	30.8	
OSAS riski yüksek	4	21.1	5	26.3	10	52.6	

* Kikare testi

Tablo 5: Araştırma grubundaki kadınların içinde buldukları klimakterik döneme göre anksiyete ve depresyon skorları.

	Klimakterik Dönemler						Önemlilik*
	Premenepoz (n=46)		Menopoz (n=55)		Postmenepoz (n=51)		
	n	%	n	%	n	%	p
Beck Depresyon Ölçeği							0.000
Yok	31	50.0	18	29.0	13	21.0	
Hafif düzeyde depresyon	7	19.4	18	50.0	11	30.6	
Orta düzeyde depresyon	7	17.1	16	39.0	18	43.9	
Ağır düzeyde depresyon	1	7.7	3	23.1	9	69.2	
Beck Anksiyete Ölçeği							0.000
Yok	32	55.2	18	31.0	8	13.8	
Hafif düzeyde anksiyete	3	8.3	18	50.0	15	41.7	
Orta düzeyde anksiyete	8	22.9	12	34.3	15	42.9	
Ağır düzeyde anksiyete	3	13.0	7	30.4	13	56.5	

* Kikare testi

TARTIŞMA

Uyku kalitesi, günümüzde klinik uygulamalarda ve uyku ile ilgili araştırmalarda üzerinde önemle durulan bir kavramdır. Uyku kalitesi bireyin uyanıktan sonra kendini zinde, formda ve yeni bir güne hazır hissetmesidir. Tanımlanması ve nesnel olarak ölçülmesi güç olan karışık bir fenomen olan uyku kalitesi; uyku latensi, uyku süresi ve bir gecede uyanma sayısı gibi uykunun niceliksel yönlerini ve uykunun derinliği, dinlendiriciliği gibi daha öznel yönleri de içerir. Uyku kalitesi ile ilgili yakınmaların yaygın olması ve kötü uyku kalitesinin birçok tıbbi hastalığın bir belirtisi olabilmesi nedeniyle son dönemde uyku kalitesine yönelik birçok araştırma yapılmıştır (20, 21). Uyku bozuklukları menopozaldönemlerdeki kadınlarda daha sık görülmektedir (22). Yapılan birçok araştırmada uykusuzluk, menstrasyon olup olmaması ile ilişkilendirilmiş olup uykusuzluğun en sık görülen üç menopozal semptom arasında yer aldığı saptanmıştır (23, 24). Menopozla birlikte, kadınlarda insomnia ve uyku sorunlarının başladığı, uykuya dalma süresinde uzama ve derin uykuda azalma olduğu görülmüştür (25).

Çalışmamızda da klimakterik dönemdeki 152 kadından 133'ünde (87,5%) uyku kalitesinin kötü olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuç menopozal dönemdeki kadınların sıklıkla uyku sorunu yaşadığını belirten çalışmaların sonuçlarını desteklemiştir. Uyku sorunlarının menstrual siklus düzensizliğinin başladığı premenopozal dönemdeki kadınlarda daha sık görüldüğünü bildiren çalışmalar olmasına karşın, premenopozal ve postmenopozal dönemde olan kadınlarda uyku süresinin ve uyku verimliliğinin benzer özellikte olduğu sonucuna varılan çalışmalar da bildirilmiştir (26). Yapılan bazı çalışmalarda ise postmenopozal dönemdeki kadınların premenopozal dönemdeki kadınlara göre daha fazla uyku sorunu yaşadığı bildirilmiştir (27). Cheng ve arkadaşlarının (2008) yaptığı araştırmanın sonucuna göre (15); postmenopozal dönemde, premenopozal döneme göre uyku sorunlarının daha yaygın yaşandığı saptanmıştır. Uyuma güçlüğü menopoz sonrasında artmaktadır. Postmenopozal kadınların %45.7'sinde uykusuzluk görülmektedir. Benzer şekilde; postmenopozal durumda olma, gündüz uykulu olma sıklığını arttırdığı tespit edilmiştir. Hachul ve arkadaşlarının 2009'da yaptığı çalışmaya göre uykululuk halinde olmanın geç menopozal evrede, erken menopozal evreye göre daha sık olduğu bulunmuştur (28-31). Yapılan başka bir çalışmada uyku sorunları ve kötü uyku kalitesinin postmenopozal kadınlarda en yaygın sorun olarak saptanırken premenopozal kadınlarda daha az saptanmıştır (15).

Çalışmamızda uyku kalitesinin klimakterik dönemler arasından postmenopozal dönemde bulunan kadınlarda daha kötü olmasına karşın, dönemler arasında anlamlı bir farkın olmadığı, ılımlı ve orta derecede artmış gün içi uykululuk halinin en çok postmenopozal dönemdeki kadınlarda tespit edildiği, eşik altı uykusuzluk, ılımlı veya şiddetli düzeyde klinik uykusuzluk halinin en çok postmenopozal dönemdeki kadınlarda tespit edilmiştir. Menopozal

dönemde OSAS riskinin araştırıldığı bazı çalışmaların sonuçlarında menopozal dönemde OSAS riskinin arttığı sonucuna varılmıştır (32-34). Çalışmamızda ise premenopozal, menopozal ve postmenopozal dönemlerdeki kadınlar arasında OSAS riski açısından anlamlı bir farkın olmadığı saptanmıştır. Bazı araştırmalara göre ise kadınlarda uyku bozukluğu, vazomotor semptomlarla ilişkili olmaksızın, depresyona sekonder olarak gelişmektedir (35, 36). Başka bir çalışmada ise her iki görüşü de destekler nitelikte; vazomotor semptomların, postmenopozal dönemdeki kadınlarda uykusuzluğa neden olduğu, bu duruma depresyon da eklendiğinde uykusuzluğun daha sık görüldüğü belirtilmiştir (37). Brown ve arkadaşları da depresif duygu durumunun, uyku bozuklukları gibi birçok menopozal semptom sıklığını artırdığını bildirmektedir (38). Çalışmamıza katılan kadınların yaklaşık üçte ikisinde depresyon ve anksiyete tespit edilmiştir. Anksiyete ve depresyon düzeylerinin postmenopozal dönemdeki kadınlarda daha şiddetli olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuç bize postmenopozal dönemdeki kadınlarda depresyon eklendiğinde uykusuzluğun daha sık görüldüğünü bildiren çalışmalarla benzer sonuçlar göstermiştir.

SONUÇ

Araştırmamızın sonucunda, klimakterik dönemdeki kadınlarda uyku bozukluklarının ve depresif belirtilerin yoğunluğunun arttığı, özellikle de postmenopozal dönemdeki kadınlarda uyku sorunlarının daha sık görüldüğü, postmenopozal dönemde daha yoğun olarak yaşanan uyku sorunlarının anksiyete ve depresif duygu durumu ile ilişkili olabileceği değerlendirilmiştir. Postmenopozal dönemdeki kadınlara bütüncül bakım verebilmek için uyku sorunlarının değerlendirilmesinin önem kazandığı; postmenopozal dönemde olup, anksiyetesini ve depresif duygu durumu olan kadınlara uyku sorunları açısından öncelik verilmesi gerektiği düşünülmektedir. Özellikle sağlık personelinin postmenopozal dönemdeki kadınların yaşam kalitesini arttırmak için menopozal yakınmaları sorgularken uyku sorunlarını ve komorbid depresif ve anksiyete bulgularını da dikkatli bir şekilde ele almalıdır.

Teşekkür

Çalışmamızın yürütülmesi ve veri toplanması aşamalarında yardımlarını esirgemeyen Dr.Murat Bayram Sancıtar, Dr.Bülent Doğan ve tüm katılımcılara teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Ertüngealp E, Seyisoğlu H. Menopoz ve Osteoporoz. Menopoz ve Osteoporoz Derneği Yayınları, İstanbul, 2000.
2. Gupta P. Ethnic differences in the perception of menopause. 8th European Congress on Menopause (EMAS) / Maturitas 63, 2009: S18.
3. Öztürk CŞ, Güneş H. Menopozla ilişkilendirilen belirtiler üzerine psikodramanın etkisi. Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi, 2007;21 (3): 160-7.
4. Sherman S. Defining the Menopausal Transition. The American Journal of Medicine 2005;11:8(12):3-7.

5. Özkan S. Klimakteriyum ve menopoz. Editörler: Şirin A, Kavlak O. Kadın sağlığı. Birinci baskı, İstanbul, Bedray Yayıncılık;2008: 234-58
6. Soules MR, Sherman S, Parrott E, et al. Executive Summary: stages of reproductive aging workshop (STRAW), Park City, Utah, July 2001. *Menopause* 2001; 8: 402-07.
7. Mishra G, Kuh D. Perceived Change in Quality of Life During the Menopause. *Social Science & Medicine* 2006;62:93-102. <http://dx.doi.org/10.1016/j.socscimed.2005.05.015>.
8. Gezer A. Menopoz ve Osteoporoz, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi Kitabı, Güneş Kitabevi, Ofset Matbaacılık, Ankara, 2004;1163-1165.
9. Nowakowski S, Meliska CJ, Martinez LF, Parry BL. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 2009;9: 165-72.
10. Bayraktar Görgel E, Çakıroğlu FP. Menopoz Döneminde Kadın. Ankara, Ankara Üniversitesi Basımevi;2007:1-80.
11. Atasü T, Gezer A. Menopoz: tanım ve terminoloji. Editör: Atasü T. Menopoz, tedavisi ve kanser. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri; 2001: 13-26.
12. Selam B, Topçuoğlu A. Menopozda hormon replasman tedavisi kullanımını ile ilgili tartışmalar ve güncel yaklaşım. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi*, 2004;3: 38-43
13. Sinclair C. Menopause. In: Sinclair C, editor. *A midwife's handbook. USA, an Gmpint of Elsevier Saunders*; 2004: 532-57.
14. Smith RP. Genetik ve endokrin durumlar. Çeviren: Yoldemir T. Çeviri Editörleri: Erenus M, Yoldemir T. *Netter Obstetri, jinekoloji ve kadın sağlığı*. Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri; 2008: 370-2.
15. Cheng MH, Hsu CY, Wang SJ, Lee SJ, Wang PH, Fuh JL. The relationship of self-reported sleep disturbance, mood, and menopause in a community study. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society*, 2008;15 (5):958-62.
16. Owens JF, Matthews KA. Sleep disturbance in healthy middle-aged women. *Maturitas: The European Menopause Journal*, 1998; 30:41-50.
17. Ağargün MY, Kara H, Anlar O. Pittsburgh uyku kalitesi indeksinin geçerliliği ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 1996; 7: 107-15.
18. Aslan S, Cöngöloğlu E, Gülçat Z, Yetkin S, Sütçigil L, Etik Ç, Arıkan Z, Aydın H. Uykusuzluk şiddeti indeksi güvenilirlik ve geçerlik çalışması. IV. Ulusal Biyolojik Psikiyatri Kongresi Bildiri Özet Kitabı. 2003: 127-128.
19. Abrishami A, Khajehdehi A, Chung F. A systematic review of screening questionnaires for obstructive sleep apnea. *Can J Anaesth* 2010;57:423-38
20. Erdem N.(2005).Diyaliz Hastalarında Progresif Gevşeme Egzersizlerinin Uyku ve Yasam Kalitesine Etkisinin incelenmesi. Doktora Tezi. Atatürk Üniversitesi.
21. Yüksel S.(2007).Tip I ve Tip II Diyabetik hastaların Uyku Kalitesi, Anksiyete, Depresyon ve Yasam Kalitesinin Değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi. Afyon Kocatepe Üniversitesi.
22. Timur S, Sahin NH. Effects Of Sleep Disturbance On The Quality Of Life Of Turkish Menopausal Women: A Population-Based Study. *Maturitas*. 2009, 20;64(3):177-81.
23. Yang D, Haines CJ, Pan P, Zhang Q, Sun Y, Hong S, Tian F, Bai B, Peng X, Chen W, Yang X, Chen Y, Feng H, Zhao S, Lei H, Jiang Z, Ma X, Liao W. Menopausal Symptoms In Mid-Life Women In Southern China. *Climacteric*. 2008;11(4):329-36.
24. Ishizuka B, Kudo Y, Tango T. Cross-Sectional Community Survey Of Menopause Symptoms Among Japanese Women. *Maturitas*. 2008, 20;61(3):260-7
25. Xu M, Bélanger L, Ivers H, Guay B, Zhang J, Morin CM. Comparison Of Subjective And Objective Sleep Quality In Menopausal And Non-Menopausal Women With Insomnia. *Sleep Med*. 2010; 12(1):65-9.
26. Hachul H, Andersen ML, Bittencourt LR, Santos-Silva R, Conway SG, Tufik S. Does The Reproductive Cycle Influence Sleep Patterns In Women With Sleep Complaints? *Climacteric*. 2010;13(6):594-603
27. Krishnan V, Collop NA. Gender differences in sleep disorders. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 2006;12: 383-9.
28. Pérez JA, Garcia FC, Palacios S, Pérez M. Epidemiology Of Risk Factors And Symptoms Associated With Menopause In Spanish Women. *Maturitas*. 2009, 20;62(1):30-6.
29. Berecki-Gisolf J, Begum N, Dobson AJ. Symptoms Reported By Women In Midlife: Menopausal Transition Or Aging? *Menopause*. 2009;16(5):1021-9. 12.
30. Hachul H, Bittencourt LR, Soares JM Jr, Tufik S, Baracat EC. Sleep In Post-Menopausal Women: Differences Between Early And Late Post-Menopause. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009;145(1):81-4.
31. Chedraui P, Pérez-López FR, Mendoza M, Leimberg ML, Martínez MA, Vallarino V, Hidalgo L. Factors Related To Increased Daytime Sleepiness During The Menopausal Transition As Evaluated By The Epworth Sleepiness Scale. *Maturitas*. 2010;65(1):75-80.
32. Kapsimalis F, Kryger M. Sleep Breathing Disorders In The U.S. Female Population. (*J Womens Health (Larchmt)*). 2009;18(8):1211-9.
33. Joffe H, Soares CN, Thurston RC, White DP, Cohen LS, Hall JE. Depression Is Associated With Worse Objectively And Subjectively Measured Sleep, But Not More Frequent Awakenings, In Women With Vasomotor Symptoms. *Menopause*.2009;16(4):671-9.
34. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive Sleep Apnea Syndrome In The Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med*. 2010; 11(5):441-6.
35. Joffe H, Petrillo L, Viguera A, Koukopoulos A, Silver-Heilman K, Farrell A, Yu G, Silver M, Cohen LS. Eszopiclone Improves Insomnia And Depressive And Anxious Symptoms In Perimenopausal And Postmenopausal Women With Hot Flashes: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Cross Over Trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2010; 202(2):171.
36. Terauchi M, Obayashi S, Akiyoshi M, Kato K, Matsushima E, Kubota T. Insomnia In Japanese Peri- And Postmenopausal Women. *Climacteric*. 2010;13(5):479-86.
37. Zervas IM, Lambrinou I, Spyropoulou AC, Koundi KL, Voutsoura E, Tzavara C, Verdelli H, Aravantinos L, Creatsa M, Paparrigopoulos T. Additive Effect Of Depressed Mood And Vasomotor Symptoms On Postmenopausal Insomnia. *Menopause*. 2009;16(4):837-42.
38. Brown JP, Gallicchio L, Flaws JA, Tracy JK. Relations Among Menopausal Symptoms, Sleep Disturbance And Depressive Symptoms In Midlife. *Maturitas*. 2009, 20;62(2):184-9.

Adneksiyal Kitlelerde "Risk of Malignancy Index" Versiyonları ile "Assesment of Different Neoplasias in the Adnexa" (ADNEX) Skorlama Sisteminin Karşılaştırılması

Comparison of "Risk of Malignancy Indices" and "Assesment of Different Neoplasia in the Adnexa" (ADNEX) Model as Preoperative Malignancy Evaluation Methods for Adnexal Masses

Kemal SANDAL¹, Mesut POLAT², Murat YASSA¹, Taner GÜNAY²
Gamze Yetim ERDEM², Kadir GÜZİN³

1. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul

2. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

3. Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilimdalı, Sütçü İmam Üniversitesi, Kahramanmaraş

ÖZET

Amaç: Adneksiyal kitlelerin preoperatif olarak malignite riskinin değerlendirilmesi, operasyonun yapılacağı merkeze ve ekibe karar verilmesi açısından önem arz etmektedir. Bu durum hastanın postoperatif prognozu ile doğrudan ilişkilidir. Bu çalışmada adneksiyal kitlelerin preoperatif değerlendirmesinde mevcut olan malignite riski belirleme modellerinden Risk of Malignancy Index(RMI) versiyonlarının ve Assessment of Different Neoplasias in the Adnexa (ADNEX) modelinin malignite öngörüsündeki başarı oranlarının incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereçler ve Yöntem: Tersiyer eğitim araştırma hastanesinde Eylül 2014-Haziran 2016 tarihleri arasında adneksiyel kitle nedeniyle opere tüm hastalar retrospektif olarak değerlendirildi, ultrasonografi, klinik bilgi ve Ca 125 verileri ile RMI I-II-III-IV skorları ve ADNEX model malignite risk yüzdeleri hesaplandı, sonuçlar patolojik tanılar ile değerlendirildi.

Bulgular: 191 vakanın verileri değerlendirildiğinde RMI I (>200) duyarlılık %66 özgüllük %88.4 PPV %68.6, NPV %87.1, RMI II (>200) duyarlılık %75.5, özgüllük %78.3, PPV %57.1, NPV %89.3, RMI III(>200) duyarlılık %66, özgüllük %88.4, PPV %68.6, NPV %87.1, RMI IV (>450) duyarlılık %67.9, özgüllük %90.6, PPV %73.5, NPV %88 olarak izlendi. ADNEX model için çalışmada 3 farklı malignite sınır değeri uygulanmıştır. Malignite riskinde %5'lik sınır değer kullanıldığında duyarlılık %98.1, özgüllük %46.4, PPV %41.3, NPV%98.5, %10'luk sınır değer kullanıldığında duyarlılık %94.3, özgüllük %63, PPV %49.5, NPV%96.7, %15'lik sınır değer kullanıldığında duyarlılık %94.3, özgüllük %72.5, PPV %36.8 NPV%97.1 olarak saptandı.

Sonuç: ADNEX modeli duyarlılık ve özgüllük sonuçları literatür ile benzer olarak izlenmiştir. RMI versiyonlarının sonuçları literatürle karşılaştırıldığında duyarlılık açısından literatüre göre daha düşük, özgüllük verileri literatür ile benzer izlenmiştir. Duyarlılık sonuçlarında ADNEX modeli RMI versiyonlarına göre oldukça yüksek değerlere ulaşmakla birlikte özgüllük açısından daha kısıtlı olduğu izlenmiştir. Sonuçların doğrulanması için longitudinal çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: adneksiyal kitle, RMI, ADNEX

ABSTRACT

Objective: Preoperative evaluation of adnexial masses is crucial for decision processes of preoperative preparation. It is also directly related to prognosis. In this study, we aimed to evaluate the performances of versions of Risk of Malignancy Index (RMI) and Assesment of Different Neoplasias in the Adnexa (ADNEX) model for diagnosis of malignancy.

Material and Methods: We retrospectively evaluated patients who applied with adnexial mass to our tertiary gynecological center between 1st of September, 2014 and 30th of July, 2016. Of 206 patients, 15 were excluded due to missing CA 125 and ultrasonographic measurement and recurrent ovarian cancer diagnoses.

191 patients were included into the study. Demographic, ultrasonographic data and CA-125 values were all recorded and RMI I to IV scores and malignancy risk percents for ADNEX model were calculated. Three cut-off values for malignancy probabilities (5%, 10%, and 15%) were applied for ADNEX model. Results were compared to postoperative pathological diagnoses.

Results: Sensitivity (SEN), specificity (SPE), positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV) were 66%, 88.4%, 68.6%, and 87.1% for RMI I, 75.5%, 78.3%, 57.1%, and 89.3% for RMI II, 66%, 88.4%, 68.6%, and 87.1% for RMI III, and 67.9%, 90.6%, 73.5 and 88% for RMI IV. For ADNEX model, SEN, SPE, PPV, and NPV values were 98.1%, 46.4%, 41.3%, and 98.5% for cut-off value of 5%, 94.3%, 63%, 49.5%, and 96.7% for cut-off value of 10%, and 94.3%, 72.5%, 56.8%, and 97.1% for cut-off value of 15%.

Conclusion: Results of versions of RMI were similar to those in the literature in terms of specificity, but lower in terms of sensitivity. Sensitivity and specificity values for ADNEX model were similar to those of the literature. Although sensitivity of ADNEX model were higher than those of versions of RMI, specificity values were lower. Future prospective studies could be performed to evaluate diagnostic performances of those indices and to develop newer indices in terms of better SEN and SPE.

Keywords: adnexal mass, RMI, ADNEX

GİRİŞ

Adneksiyal kitleler over, tuba, uterus ve çevre dokulardan gelişen kitleler olarak bilinmektedir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) 'nde kadınların hayat boyu adneksiyal kitle nedeni ile opere edilme oranı %5-10 olarak bildirilmiştir (1). Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı'nın 2016 yılında yayınladığı rapora göre ülkemizde 2013 yılında 4950 over kanseri vakası bildirilmiş olup, 'Cinsiyete Göre Yaşa Standardize Edilmiş Hız Dağılımı' 7/100.000 olarak belirtilmiştir.

İletişim:

Sorumlu Yazar: .

Adres: Merdivenköy Mah. Ressam Salih Erimez Cad. No:15/8 Kadıköy, İstanbul, Türkiye

Tel: +90 (553) 629 4545

E-Posta: kemalsandal@gmail.com

Makale Geliş: 19.07.2018

Makale Kabul: 26.07.2018

DOI: http://dx.doi.org/110.16948/zktpb.445755

Acil bulgularla opere edilen hastalar ayrıldığında, adneksiyal kitle tespit edilen hastaların malignite potansiyelinin varlığı ve hangi kondisyonlarda opere edileceği ya da takip edileceği konusu görüntüleme ve tanı teknikleri geliştikçe yeni parametrelerle incelenen bir klinik antitedir. Günümüzde adneksiyal kitle tespit edilen hastalarda malignite varlığını ya da potansiyelini değerlendirmek için farklı laboratuvar tetkikleri ve görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Preoperatif karar gücünü arttırmak amacıyla bu bileşenler kombine edilerek adneksiyal kitlelere yaklaşım amaçlı birçok klinik modalite geliştirilmiştir.

Bu doğrultuda Jacobs ve arkadaşlarının 1990 yılında yayınladığı Risk of Malignancy Index (RMI) skorlama sisteminde ultrasonografik bulgular, menopozal durum ve Ca 125 değeri ile hasta değerlendirilerek incelenen olguda malignite potansiyeli değerlendirilmiş (2), daha sonra bu model parametrelerde yapılan katsayı değişiklikleri ile 1996 yılında Tingulstad ve arkadaşları tarafından RMI 2 şekline (3), 1999 yılında Tingulstad ve arkadaşları tarafından RMI 3 şekline (4), son olarak Yamamoto ve arkadaşları tarafından tümör çapının da bir katsayı olarak eklenmesi ile 2010 yılında RMI 4 şekline modifiye edilmiştir (5) (Tablo 1).

2014 yılında International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) grubu tarafından yayınlanan Assessment of Different Neoplasias in the Adnexa (ADNEX) model sisteminde Ca 125, yaş, hastanın değerlendirildiği merkez tipi yani onkoloji merkezi olup olmadığı ve kitlenin maksimum uzunluk ölçümü (mm), solid içeriğin en geniş ölçümü (mm), multilokule (>10) kist görünümü (var/yok), papiller projeksiyon sayısı (0, 1, 2, 3, >3) akustik gölgeleme (var/yok) ve asit varlığı (var/yok) şeklinde 6 ultrasonografi parametresi ile yapılan hesaplama sonucunda değerlendirilen hastanın benign- malign olma potansiyelinin yanı sıra 4 malign alt grup için (borderline, evre I, evre II-III, evre IV, metastatik) yüzdelik risk dağılımı vermektedir.

Farklı duyarlılık ve özgüllük verileri bilinen bu modellerle klinisyenler ek maliyet ve işlem gerektirmeyen ideale yakın yöntemi aramaktadır.

Bu çalışmada mevcut birçok model ve tetkik paketleri içerisinde yalnız ultrasonografi ve Ca 125 verileri ile ek maliyet ve tetkik gerektirmeyen mevcut modellerinin retrospektif verilerle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Tablo 1: RMI Skorlama Sistemleri.

Kriter	RMI 1	RMI 2	RMI 3	RMI 4
Menopozal durum(M)	Premenopozal:1 Postmenopozal:3	Premenopozal:1 Postmenopozal:4	Premenopozal:1 Postmenopozal:3	Premenopozal:1 Postmenopozal:4
Ultrasonografi Bulguları (U)				
Multilokularite	Özellik Yok:0	Özellik Yok ya da	Özellik Yok ya da	Özellik Yok ya da
Solid Alan Varlığı	1 Özellik: 1	1 Özellik: 1	1 Özellik: 1	1 Özellik: 1
Bilateralite	>1 Özellik:3	≥2 Özellik:4	≥2 Özellik:3	≥2 Özellik:3
Asit varlığı				
Metastaz Varlığı				
Tümör Çapı (S)				<7cm:1 >7cm:2
Serum CA125	CA125 Serum Seviyesi	CA125 Serum Seviyesi	CA125 Serum Seviyesi	CA125 Serum Seviyesi
RMI	UxMxCA215	UxMxCA215	UxMxCA215	UxMxSxCA215
Sınır Değer	200	200	200	450

GEREÇ ve YÖNTEM

Tersiyer bir onkolojik merkez olan İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde 1 Eylül 2014- 30 Haziran 2016 tarihleri arasında adneksiyal kitle tanısı ile opere edilmiş 209 hastanın tamamının kayıtları retrospektif olarak incelendi. 5 hasta, hastane laboratuvarında çalışılmış Ca 125 değeri bulunmaması nedeniyle, 4 hasta nüks over kanseri tanısı nedeniyle, 9 hasta mevcut ultrasonografi kayıtlarında çalışmada değerlendirilen parametrelerin belirtilmemiş olması nedeni ile çalışma dışı bırakıldı. 191 hasta çalışmaya dahil edildi. Yaş, menopozal durum, gebelik sayısı, doğum sayısı, boy, vücut ağırlığı verileri, muayene ve ultrasonografik değerlendirme raporları kaydedildi. Ultrasonografik değerlendirmede, Sonoscape S11 3D ultrasonografi cihazı ile 5-2 Mhz konveks abdominal ve 9-5 Mhz'lik endovaginal problemleri kullanıldı. Menopoz skorunu (M) saptarken menopoza giren vakalarda en az 1 yıllık amenore şartı uygulandı, histerektomize hastalarda menopoz kriteri olarak 50 yaş ve üzerinde olmak kullanıldı.

RMI versiyonları için 191 hastanın verileri elde edilerek RMI I-II-III modelleri için 200 ve üzeri değer RMI IV modeli için 450 ve üzeri değer malignite lehine kabul edildi.

ADNEX model için hastaların yaş, Ca 125 değeri ve ultrasonografi verileri "<http://www.iotagroup.org/adnexmodel/site%20iota.html>" linki üzerinden girildi, tüm hastaları için merkez tipi olarak onkoloji merkezi seçildi. Alınan veriler kaydedildi. Histopatolojik tanı altın standart olarak kabul edildi. Patolojik veriler hastane hasta kayıt sisteminden elde edildi.

Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için normal dağılım varsa ortalama ve standart sapma, normal dağılım yoksa ortalama ve aralık olarak; kategorik değişkenler için ise sayı ve % olarak verildi. İkili karşılaştırmalarda sürekli değişkenler normal dağılımda ise bağımsız gruplar için t-testi, normal dağılımda değilse Mann-Whitney U testi; kategorik değişkenler için ki-kare testi kullanıldı. Tüm karşılaştırmalarda istatistiksel anlam için $p < 0.05$ kabul edildi. İstatistiksel analizler SPSS 22.0 bilgisayar programı ile yapıldı.

BULGULAR

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde 1 Eylül 2014- 30 Haziran 2016 tarihleri arasında adneksiyal kitle nedeniyle opere edilen ve çalışma kriterlerini karşılayan 191 vakanın verileri incelendi.

Vakaların patoloji sonuçları değerlendirildiğinde 53 malign, 10 borderline 138 benign patolojik sonuç izlendi. Benign tanı alan grupta en sık tanılar, seröz kistadenom (n:30), endometrioma (n:25), müsinöz kistadenom (n:23) ve matür kistik teratom (n:18)

olarak izlendi. Malign tanı alan grupta en sık tanılar seröz karsinom (n:23) ve borderline müsinöz kistadenom (n:9) olarak izlendi. Patoloji tanılarına göre benign ve malign tanı alan hastalar gruplara ayrılarak değerlendirildiğinde yaş, gebelik ve doğum sayısı açısından belirgin bir fark izlenmedi. VKİ değerlerinde malign grupta anlamlı yükseklik izlendi ($p=0.003$). Ca 125 düzeyi malign tanı alan grupta anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.001$). Tümör çapının 7cm ve üzerinde olması kriteri incelendiğinde, malign grupta anlamlı olarak daha sık görüldü ($p < 0.001$). Malign grupta menopoz varlığı durumu anlamlı olarak daha sık görüldü ($p < 0.001$). Ultrasonografi skorunda 2 ya da daha fazla özellik bulunması yine malign grupta anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.001$) (Tablo 2).

Tablo 2: Hasta özelliklerinin benign ve malign tanılara göre istatistiksel analizi.

Özellik	Benign (N=138)	Malign (N=53)	p*
Yaş (yıl)			
Ortalama + SD	44,9 + 12,8	53,2 + 14,7	0,1
Minimum - Maksimum	19-86	19 - 83	
Gravida			0,63
Ortanca (25.-75. persantil)	3 (1 - 4,25)	3 (1 - 5)	
Minimum - Maksimum	0 - 17	0 - 12	
Parite			0,51
Ortanca (25.-75. persantil)	2 (1 - 3)	2 (0,5 - 3)	
Minimum - Maksimum	(0 - 10)	0 - 9	
Vücut ağırlığı (kg)			<0,001
Ortanca (25.-75. persantil)	64 (58 - 70)	69 (65 - 77,5)	
Minimum - Maksimum	50 - 92	51 - 108	
VKİ (kg/m²)			0,003
Ortanca (25.-75. persantil)	24,5 (22,2 - 27,2)	26,7 (24 - 30,6)	
Minimum - Maksimum	18,4 - 36,2	19,4 - 39,7	
CA125 (U/ml)			<0,001
Ortanca (25.-75. persantil)	19,9 (13,6 - 43,4)	74,5 (25,3 - 258)	
Minimum - Maksimum	5,84 - 900,7	5,9 - 1719	
Tümör Çapı [n (%)]			<0,001
<7 cm	69 (50)	8 (15,1)	
≥7 cm	69 (50)	45 (84,9)	
Menopoz durumu [n (%)]			<0,001
Premenopozal	91 (65,9)	20 (37,7)	
Postmenopozal	47 (34,1)	33 (62,3)	
USG Skoru [n(%)]			<0,001
Özellik yok	31 (22,5)	-	
1 Özellik	40 (29)	4 (7,5)	
≥2 Özellik	67 (48,6)	49 (92,5)	

SD= standart sapma, VKİ= Vücut kitle indeksi

* Yaş, bağımsız gruplar t testi ile; gravida, parite, boy, vücut ağırlığı, VKİ ve CA125 Mann-Whitney-U testi ile; tümör çapı, menopoz durumu ve USG değerlendirmesi Ki-kare testi ile analiz edilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı saptanan p değerleri koyu yazı karakteri ile gösterilmiştir.

4 farklı RMI skorlama sistemi (Tablo 3) ve ADNEX model için 3 farklı malignite olasılık yüzdesi sınır değeri (%5, %10, %15) değerlendirilerek duyarlılık ve özgüllük verileri elde edildi (Tablo 4).

TARTIŞMA

Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (The National Comprehensive Cancer Network – NCCN) tarafından over kanseri, fallop tüpü kanseri ve primer peritoneal kanserle ilgili yayınlanan 2016 kılavuzunda over kanseri yönetiminde yeterli cerrahi tedavinin yapılabilmesi ve over kanserli hastaların hem hayat kalitesinin hem de yaşam sürelerinin artması için jinekolojik onkoloji uzmanları tarafından opere edilmeleri gerektiği belirtilmiştir (7). Retrospektif olarak %37,2'si NCCN kılavuzuna göre yönetilmiş olan 13321 invaziv epitelyal over kanserli hasta üzerinde yapılan çalışmada NCCN kılavuzuna bağlı takip edilen ve edilmeyen hastalar arasında 5 yıllık hastalık spesifik survide istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir (8). Bu nedenle adneksiyal kitle tespit edilen hastada malignite açısından risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Yüksek malignite şüphesi taşıyan hastalar jinekolojik onkoloji kliniklerine referans edilmelidir (9). Ele alınan modeller için literatür incelendiğinde; 296 hastanın dahil edildiği ve 4 tip RMI'nın pelvik kitlelerde preoperatif benign-malign ayrımı belirleyiciliğinin değerlendirildiği çalışmada RMI 1-2-3-4'ün sensitivitesi sırasıyla %73,

%81,1, %73 ve %77 olarak spesifitesi ise sırasıyla %93,7, %89,6, %93,7 ve %92,3 olarak bulunmuştur. RMI 2 nin malignite öngörümü RMI I ve RMI III'ten daha iyi görülmüş olup, RMI IV ile arasında istatistiksel belirgin bir fark görülemedi (5). 109 çalışmanın incelendiği (21,750 adneksiyal kitle, 5826 malignite) sistemik review çalışmada RMI I ve II modeli incelenmiş, ≥ 200 sınır değeri alındığında RMI I için %78 sensitivite, %87 spesifite, RMI 2 için %79 sensitivite ve %81 spesifite izlenmiştir (12). RMI IV için yapılan dış validasyon çalışmasında 653 vaka (101 malignite) incelenmiş, veriler aynı zamanda RMI III modeli ile hesaplanarak sonuçlar kıyaslanmış ve RMI III (>200) sensitivite %76, spesifite %82, PPV %45, NPV %95 olarak, RMI IV (>450) sensitivite %74, spesifite %79, PPV %40, NPV %94 olarak bulunmuş, RMI III'ün RMI IV'e göre malignite tespitinde daha etkili olduğu ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı rapor edilmiştir (13). RMI IV modelini geliştiren Yamamoto ve arkadaşlarının 2014 yılında yayınladığı bir diğer çalışmada dört RMI versiyonu değerlendirilmiş, RMI I (>200) duyarlılık %73 özgüllük %93,7 PPV %79,4, NPV %91,2, RMI II (>200) duyarlılık %81,1, özgüllük %89,6, PPV %72,3, NPV %93,4, RMI III (>200) duyarlılık %73,0, özgüllük %93,7, PPV %79,4, NPV %91,2, RMI IV (>450) duyarlılık %77,0, özgüllük %92,3, PPV %77, NPV %92,3 olarak bildirilmiştir (14).

Tablo 3: Hastalarda RMI indekslerinin ovaryan kitlelerde malignite tahmini başarısının karşılaştırılması.

Skor sistemi	Hasta sayısı	Patolojik incelemede malign tanı		Duyarlılık, % (%95 CI)	Özgüllük, % (%95 CI)	PPV, % (%95 CI)	NPV, % (%95 CI)
		n (%)	p**				
RMI 1*							
Benign	139	18 (12,9)	<0,001	66 (51,7 – 78,5)	87,7 (81 – 92,7)	67,3 (55,9-77)	87 (82,1 – 90,8)
Malign	52	35 (67,3)					
RMI 2*							
Benign	120	13 (10,8)	<0,001	75,5 (61,7 – 86,2)	77,5 (69,7 – 84,2)	56,3 (47,7 – 64,6)	89,2 (83,6 – 93)
Malign	71	40 (56,3)					
RMI 3*							
Benign	139	18 (12,9)	<0,001	66 (51,7 – 78,5)	87,7 (81 – 92,7)	67,3 (55,9-77)	87 (82,1 – 90,8)
Malign	52	35 (67,3)					
RMI 4*							
Benign	141	17 (12,1)	<0,001	67,9 (53,7 – 80,1)	89,7 (83,6 -94,3)	72 (60,2 – 81,4)	87,9 (83,1 – 91,5)
Malign	50	36 (72)					

Tablo 4: Hastalarda ADNEX modelinin farklı sınır değerlerinde ovaryan kitlelerde malignite tahmini başarısının karşılaştırılması.

ADNEX modelinde malignite olasılığı için eşik değeri	Hasta Sayısı	Malign Tanı		Duyarlılık, % (%95 CI)	Özgüllük, % (%95 CI)	PPV, % (%95 CI)	NPV, % (%95 CI)
		n (%)	p*				
5%							
Benign	65	-	<0,001	100 (93,3 – 100)	47,1 (38,5 – 55,8)	42,1 (38,3 – 45,9)	100
Malign	126	53 (42,1)					
10%							
Benign	90	2 (2,2)	<0,001	96,2 (87 – 99,5)	63,7 (55,2– 71,7)	50,5 (44,8 – 56,2)	97,8 (91,8 – 99,4)
Malign	101	51 (50,5)					
15%							
Benign	103	2 (1,9)	<0,001	96,2 (87 – 99,5)	73,2 (65 – 80,4)	57,9 (51 – 64,6)	98,1 (92,8– 99,5)
Malign	88	51 (58)					

Timmerman ve arkadaşlarının ADNEX model validasyon verileri ile yaptıkları çalışmada %10 malignite sınır değeri için Sensitivite%96.5, Spesifite %71.3 olarak bulunmuştur (15). Szubert ve arkadaşları tarafından yapılan iki farklı merkezden 223 benign ve 104 malign olmak üzere toplam 327 hastanın dahil edildiği çalışmada ADNEX modeli ovaryan tümörlerde malign-benign ayırımında iki farklı merkezde sırasıyla %79.9 / %81.3'lük doğruluk göstermişlerdir. Ancak tümör evre ve tipleri arasındaki ayrımları %64.2 / %74 ile daha düşük bulunmuştur. Sensitivite ve spesifiteleri iki farklı merkezde benign tümörler için sırasıyla %72.4 / %75.3 ve %94.3 / %97.1, borderline tümörler için %33.3 / %50 ve %87 / %88.2, evre I ovaryan kanserler için %0 / %40 ve %91.8 / %97.5, evre II-IV ovaryan kanserler için %68.2 / %95 ve %83.1 / %88.3, metastatik tümörler için %0 / %20 ve %99.5 / %98.3 olarak bulunmuştur.

Bu çalışmada ADNEX modelinin malign-benign adneksiyel tümör ayırımında yüksek doğruluk oranı göstermesine karşın ovaryan tümör tiplerinin öngörülmesinde doğruluğunun beklenenden daha düşük olduğu yorumlanmıştır (16). 3 farklı onkoloji merkezinden 610 hasta üzerinde ADNEX modelinin harici geçerliliğinin araştırdığı kesitsel kohort çalışmasında; ADNEX modelinin malignite ayırımı için sensitivitesinin %97.3, spesifitesinin %67.7 olduğu görülmüştür. Bu çalışmada malignite için eşik değeri %10 alınmıştır (17). Bizim çalışmamızda ADNEX modeli için malignite prediksyonunda 3 farklı sınır değer kullanılmıştır. %5'lik sınır değer kullanıldığında duyarlılık %100 özgüllük %47.1 olarak izlenmiştir. %10 ve %15'lik sınır değerler kullanıldığında duyarlılık %96.2 olarak aynı görülmekte ancak özgüllük %63.7 / %73.2 olarak izlenmektedir. Van Calster ve arkadaşlarının yayınladığı ADNEX modeli tanımlayan referans makalede cut off değerlerinin her klinisyen ve her merkez için değişiklik gösterebileceği ifade edilmektedir (6). Bu doğrultuda mevcut veriler değerlendirildiğinde ADNEX model %15 malignite sınır değeri ile kullanımının

kliniğimiz hastalarında sensitiviteyi değiştirmeden spesifiteyi arttırdığı yönünde sonuç elde edilmiştir. Çalışmamızın sonuçları literatür ile uyumluluk göstermektedir.

Çalışmamızda değerlendirilen 191 hasta içerisinde dört RMI versiyonu ve ADNEX modeli için yalancı pozitif ve yalancı negatif izlenen olgular kaydedilmiştir. Tüm RMI modelleri için yalancı pozitif ve yalancı negatif izlenen hastalar ayrıca incelendiğinde; 4 Endometrioma vakası, 3 Tuboovaryan Abse vakası, 1 Matür Kistik Teratom vakası, 1 Brenner Tümör vakası, 1 Fibrotekoma vakası, 1 Seröz Kistadenofibrom vakası ve 1 Tekoma vakası olmak üzere toplam 12 vakada tüm RMI modellerinde yalancı pozitiflik izlenmiştir. Bu vakalar detaylı incelendiğinde postmenopozal dönemde bir kısmı solid alanlar içeren kompleks adneksiyal kitlelerin hakimiyeti izlenmekte, premenopozal dönemde ise CA 125 düzeyleri oldukça yüksek izlenen vakalar izlenmektedir.

Bu 12 olgunun ADNEX model ile değerlendirmesinde, 1 Tuboovaryan Abse, 2 Endometrioma ve 1 Matür Kistik Teratom vakası için malignite sınır değerinin altında sonuç alınmakla birlikte diğer 8 vaka için yalancı pozitiflik durumu ADNEX modelde de izlenmektedir. Bu durum ultrasonografik özellikleri komplike görünümde, solid komponent içeren ve/veya CA 125 değerleri yüksek izlenen benign etioloji ile gelişen kitleler için preoperatif kararın zorlaştığını düşündürmektedir.

RMI modellerinin tümünde yalancı negatif izlenen 12 olgu değerlendirildiğinde 5 Borderline Müsinöz Kistadenom vakası, 2 Granüloza Hücreli Tümör (Evre I) vakası, 1 Sertoli-Leydig Hücreli Tümör (Evre I) vakası, 1 Seks Kord Stromal Tümör (Evre I) vakası, 1 Seröz Karsinom (Evre I) vakası, 1 Serömüsinöz Karsinom (Evre III) vakası, 1 Borderline Seröz Karsinom (Evre I) vakası izlendi. Vakaların hemen hepsinde CA 125 değerlerinin düşüklüğü, 1 vakada postmenopozal hastada CA 125 değeri

Tablo 5: RMI I (> 200) Literatürdeki Sensitivite, Spesifite, PPV (%) ve NPV (%) değerleri (18).

	N	Sensitivite	Spesifisite	PPV	NPV
Yamamoto et al. 2014 (14)	296	73	93,7	79,4	91,2
Simsek et al 2013 (18)	569	73.5	97.1	95.3	82
Arun-Muthuvel et al., 2014 (19)	467	79	98	92	94
Terzic et al., 2013 (20)	540	83.8	77.2	47	95.1
Sayasneh et al., 2013 (17)	255	72	94	-	-
Van Gorp et al., 2012 (21)	432	76	92	87	85
Ashrafangooei et al., 2011 (22)	151	89.5	94.7	71	98
Akker et al., 2010 (23)	548	81	85	48	96
Yamamoto et al., 2009 (5)	253	80	86.4	52.5	95.8
Obeidat et al., 2004 (24)	100	90	89	96	78
Andersen et al., 2003 (25)	180	70.6	87.7	66.1	89.8
Ma et al., 2003 (11)	140	87.3	84.4	82.1	89
Manjunath et al., 2000 (10)	152	73	91	93	67
Tingulstad et al., 1999 (3)	365	71	92	69	92
Davies et al., 1993 (26)	124	87	89	-	-
Jacobs et al., 1990 (2)	143	85.4	96.9	-	-
Bizim Çalışmamız	191	66	88,4	68,6	87,1

45, 46 olmasına rağmen ultrasonografi skorunda 1 özellik (multilokularite) izlenmesinin yalancı negatif sonuca neden olduğu izlenmektedir. Bu olguların tamamında ADNEX modeli %15 sınır değeri için sonuçlar malignite lehine izlenmiştir. Tüm modeller incelendiğinde duyarlılık verileri ADNEX model için %5-%10-%15 sınır değerlerinin her üçünde de RMI modellerinden daha yüksek başarı oranları izlenmiştir (%100 / %96.2 / %96.2), özgüllük verileri değerlendirildiğinde ADNEX model verileri RMI modellerinin tümünden daha kısıtlı olarak izlenmiştir (%73.2). RMI versiyonları kendi içerisinde değerlendirildiğinde duyarlılık en yüksek %75,5 değeri ile RMI II versiyonunda izlenmiş, RMI I-III-IV versiyonlarda RMI II ye göre düşüklük izlenmekle birlikte bu 3 versiyonda kendi arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir. Yine RMI versiyonları arasında özgüllük en yüksek %89,7 değeri ile RMI IV versiyonunda izlenmiştir, diğer versiyonlar incelendiğinde RMI I-III ve IV arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemekle birlikte RMI II nin %77.5 değeri ile biraz daha kısıtlı olduğu izlenmiştir.

Veriler en eski ve en çok çalışma yapılmış olan RMI I üzerinden literatürle kıyaslandığında sensitivitede genel bulgulara göre bir düşüklük izlenmektedir (Tablo 5). Spesifite, PPV, NPV değerleri literatür ile benzer olarak izlenmektedir. Sensitivitedeki düşüklük ön planda bir onkoloji merkezi vasfında bulunan kliniğimizin aynı zamanda eğitim ve araştırma hastanesi olması sebebiyle hasta değerlendirmelerinin yeterince deneyimi olmayan klinisyenlerce yapılması ve araştırmaya dahil edilen hasta sayısının kısıtlılığı nedeni olduğu düşünülmektedir .

Çalışmanın bazı limitasyonları mevcuttur. Retrospektif olarak yapılmış olması ve örneklem sayısının kısıtlılığı, ultrasonografik değerlendirmenin standartize edilmiş klinisyenlerce yapılmamış olması çalışmanın kısıtlılıkları olarak değerlendirilmiştir.

SONUÇLAR

ADNEX modeli duyarlılık ve özgüllük sonuçları literatür ile benzer olarak izlenmiştir. RMI versiyonlarının sonuçları literatürle karşılaştırıldığında duyarlılık açısından literatüre göre daha düşük, özgüllük verileri literatür ile benzer izlenmiştir. Duyarlılık verileri incelendiğinde ADNEX modeli RMI versiyonlarına göre oldukça yüksek değerlere ulaşmakla birlikte özgüllük açısından daha kısıtlı olduğu izlenmiştir. Sonuçların doğrulanması için longitudinal çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Ovarian cancer: screening, treatment, and follow-up. *Gynecol Oncol*, 1994. 55(3 Pt 2): p. S4-14.
2. Jacobs, I., et al., A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 1990. 97(10): p. 922-929.
3. Tingulstad, S., et al., Evaluation of a risk of malignancy index based on serum CA125, ultrasound findings and menopausal status in the preoperative diagnosis of pelvic masses. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 1996. 103(8): p. 826-831.

4. Tingulstad, S., et al., THE RISK OF MALIGNANCY INDEX TO EVALUATE POTENTIAL OVARIAN CANCERS IN LOCAL HOSPITALS. *Obstetrics & Gynecology*, 1999. 93(3): p. 448-452
5. Yamamoto, Y., et al., Comparison of four malignancy risk indices in the preoperative evaluation of patients with pelvic masses. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2009. 144(2): p. 163-167.
6. Van Calster, B., et al., Evaluating the risk of ovarian cancer before surgery using the ADNEX model to differentiate between benign, borderline, early and advanced stage invasive, and secondary metastatic tumours: prospective multicentre diagnostic study. *BMJ*, 2014. 349: p. g5920.
7. Morgan, R.J., et al., Ovarian cancer, version 1.2016, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 2016. 14(9): p. 1134-1163.
8. Bristow, R.E., et al., Adherence to treatment guidelines for ovarian cancer as a measure of quality care. *Obstetrics & Gynecology*, 2013. 121(6): p. 1226-1234.
9. Obstetricians, A.C.o. and Gynecologists, Committee Opinion No. 477. The role of the obstetrician-gynecologist in the early detection of epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol*, 2011. 117: p. 742-746.
10. Manjunath, A., K. Sujatha, and R. Vani, Comparison of three risk of malignancy indices in evaluation of pelvic masses. *Gynecologic oncology*, 2001. 81(2): p. 225-229.
11. Ma, S., K. Shen, and J. Lang, A risk of malignancy index in preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Chinese medical journal*, 2003. 116(3): p. 396-399.
12. Geomini, P., et al., The accuracy of risk scores in predicting ovarian malignancy: a systematic review. *Obstetrics & Gynecology*, 2009. 113(2, Part 1): p. 384-394.
13. Van den Akker, P.A., et al., External validation of the adapted Risk of Malignancy Index incorporating tumor size in the preoperative evaluation of adnexal masses. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2011. 159(2): p. 422-425.
14. Yamamoto, Y., et al., Comparison of 4 Risk-of-Malignancy Indexes in the Preoperative Evaluation of Patients With Pelvic Masses: A Prospective Study. *Clinical Ovarian and Other Gynecologic Cancer*, 2014. 7(1): p. 8-12.
15. Timmerman, D., et al., Predicting the risk of malignancy in adnexal masses based on the Simple Rules from the International Ovarian Tumor Analysis group. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2016. 214(4): p. 424-437.
16. Szubert, S., et al., External validation of the IOTA ADNEX model performed by two independent gynecologic centers. *Gynecologic Oncology*, 2016. 142(3): p. 490-495.
17. Sayasneh, A., et al., Evaluating the risk of ovarian cancer before surgery using the ADNEX model: a multicentre external validation study. *British Journal of Cancer*, 2016. 115(5): p. 542-548.
18. Simsek, H.S., et al., Role of a risk of malignancy index in clinical approaches to adnexal masses. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014. 15(18): p. 7793-7797.
19. Arun-Muthuvel, V. and V. Jaya, Pre-operative evaluation of ovarian tumors by risk of malignancy index, CA125 and ultrasound. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014. 15(6): p. 2929-2932.
20. Terzic, M., et al., Risk of malignancy index validity assessment in premenopausal and postmenopausal women with adnexal tumors. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2013. 52(2): p. 253-257.
21. Van Gorp, T., et al., Subjective assessment by ultrasound is superior to the risk of malignancy index (RMI) or the risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) in discriminating benign from malignant adnexal masses. *European Journal of Cancer*, 2012. 48(11): p. 1649-1656.
22. Ashrafangooei, T. and M. Rezaeezadeh, Risk of malignancy index in preoperative evaluation of pelvic masses. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2011. 12(7): p. 172.
23. van den Akker, P.A., et al., Evaluation of the Risk of Malignancy Index in daily clinical management of adnexal masses. *Gynecologic oncology*, 2010. 116(3): p. 384-388.
24. Obeidat, B., et al., Risk of malignancy index in the preoperative evaluation of pelvic masses. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 2004. 85(3): p. 255-258.
25. Andersen, E.S., et al., Risk of malignancy index in the preoperative evaluation of patients with adnexal masses. *Gynecologic oncology*, 2003. 90(1): p. 109-112.
26. Davies, A.P., et al., The adnexal mass: benign or malignant? Evaluation of a risk of malignancy index. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 1993. 100(10): p. 927-931.

HPV 16 veya HPV 18 Pozitif Hastalarda Servikal Sitoloji İle Final Patoloji Sonuçları Arasındaki İlişkinin Analizi: Tersiyer Merkez Deneyimi

Analysis of the Relationship Between Cervical Cytology and Final Pathology Results in HPV 16 or HPV 18 Positive Patients: A Tertiary Center Experience

Doğukan YILDIRIM ¹, Baki ERDEM ¹, Osman AŞICIOĞLU ¹
Özgür AKBAYIR ¹, Volkan ÜLKER ¹

1. SBÜ Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Ulusal tarama programı kapsamında kliniğimize başvuran HPV 16 veya HPV 18 pozitif hastaların sitoloji ve patoloji sonuçlarını analiz etmek.

Gereçler ve Yöntem: Ocak 2014 ile Mayıs 2017 tarihleri arasında Jinekolojik Onkoloji Kliniği'imize başvuran HPV 16 veya HPV 18 pozitif olan hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. Tüm hastalara kolposkopi yapıldı. Biopsi, endoservikal küretaj veya eksizyonel işlem sonuçlarından elde edilen en yüksek dereceli lezyon final patoloji olarak kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 720 hastanın yaş ortalaması 41.96 ± 8.67 , parite ortalaması 2.39 ± 1.58 idi. Hastaların 132 tanesi (%18.3) menopozdayken, 588 (% 81.7) tanesi premenopozaldi. Yüz otuz sekiz hastanın (%19.2) smear sonuçlarına ulaşamadı. Ulaşılan smear sonuçları; 398 hastanın (%55.3) normal veya inflamasyon, 36 hastanın (%5) yetersiz, 91 hastanın (%12.6) ASCUS, 36 hastanın (%5) LGSIL, 11 hastanın (%1.5) ASC-H, 4 hastanın HGSIL (%0.6), 6 hastanın AGC (%0.8) idi. Final patolojide CIN 2+ lezyona neden olan anormal smear sonuçlarının dağılımı; ASCUS: 23 (%25.3), LGSIL: 13 (%36.1), ASC-H: 6 (%54.5), HGSIL: 4 (%100), AGC: 2 (%33.3) idi. HPV 16 veya 18 pozitif olan hastalardan anormal sitolojisi olanlarda, sitolojisi normal olanlara göre daha fazla CIN 2+ lezyon saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (48 (%32.4) vs 60 (%15.1) , OR:2.7 (1.74-4.2), $p < 0.001$). Smear testi CIN 2+ lezyonların 60'ında (%55.6), invaziv kanserlerin ise 3'ünde (%75) negatif olarak raporlanmıştı.

Sonuç: Sonuçlarımız HPV 16 veya 18 pozitif hastalarda sitoloji normal olsa bile kolposkopik değerlendirme yapılması görüşünü desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: HPV, HPV DNA taraması, serviks kanseri

ABSTRACT

Objective: To analyse the cytology and pathology results of HPV 16 or HPV 18 positive patients referred to our clinic as part of the national screening program.

Material and Methods: Data of patients with HPV 16 or HPV 18 positive who were referred to our Gynecologic Oncology Clinic between January 2014 and May 2017 were retrospectively reviewed. All patients underwent colposcopy. The highest grade lesion obtained from biopsy, endocervical curettage or excisional procedure results was accepted as the final pathology.

İletişim:

Sorumlu Yazar: Doğukan YILDIRIM

Adres: Halkalı Merkez Mah. Avrupa Konutları 3-10/58, 34303, Küçükçekmece, İstanbul, Türkiye

Tel: +90 (506) 328 4383

E-Posta: dogukanyildirim@yahoo.com

Makale Geliş: 05.04.2018

Makale Kabul: 19.06.2018

DOI: <http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.412982>

Results: The mean age of the 720 patients included in the study was 41.96 ± 8.67 , and the parity average was 2.39 ± 1.58 . One hundred and thirty-two of them (18.3%) were menopausal, and 588 (81.7%) were premenopausal. The smear results of 138 patients could not be reached. Reached smear results were; normal or inflammation in 39 patients (55.3%), insufficient in 36 patients (5%), ASCUS in 91 patients (12.6%), LGSIL in 36 patients (5%), ASC-H in 11 patients (1.5%), HGSIL in 4 patients (0.6%), and AGC in 6 patients (0.8%). Distribution of abnormal smear results that cause CIN 2+ lesion in the final pathology were; ASCUS: 23 (25.3%), LGSIL: 13 (36.1%), ASC-H: 6 (54.5%), HGSIL: 4 (100%) and AGC: 2 (33.3%). More CIN 2+ lesions were detected in cases with abnormal cytology than those with normal cytology who are positive for HPV 16 or 18, and this difference was statistically significant (48 (32.4%) vs 60 (15.1%), OR: 2.7 , $p < 0.01$). The smear test was reported negative in 60 (55.6%) patients with CIN 2+, and three patients (75%) of the invasive cancers.

Conclusion: Our results support the idea of performing colposcopic evaluation even if the cytology is normal in HPV 16 or 18 positive patients.

Keywords: HPV, HPV DNA screening, cervical cancer

GİRİŞ

Serviks kanseri dünya genelinde kadınlarda görülen en sık üçüncü kanserdir [1]. Sexüel aktif kadınların %80'inden fazlası yaşamlarının bir döneminde genital human papilloma virüsü (HPV) ile enfekte olmaktadır. Genital HPV enfeksiyonlarının çoğu asemptomatiktir ve 1-2 yıl içerisinde vücuttan temizlenmektedir [2]. Serviks kanseri gelişimi için yüksek riskli HPV (hrHPV) tiplerinden biri ile persistan enfeksiyon gereklidir ve serviks kanserlerinin %99.7'sinde hrHPV saptanmaktadır [3]. Yüksek-risk özelliği taşıyan 14 HPV tipi olmasına rağmen serviks kanseri vakalarının yaklaşık %70'inde HPV 16 ve HPV 18 rol oynamaktadır [4]. HPV enfeksiyonundan kansere ilerleme süreci yavaş olduğu için serviks kanserinin tarama programları ile önlenmesi mümkündür [2].

Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patoloji Cemiyeti (ASCCP) ve Amerikan Kanser Cemiyeti (ACS) serviks kanseri taraması için 30 yaşından önce her üç yılda bir smear testi, 30 yaşın üstünde her beş yılda bir smear testi ve HPV-DNA testi (kotest) önermektedir [5]. Primer HPV taraması ise son yıllarda giderek popüler hale gelmeye başlamış ve çeşitli ülkelerde kullanılmaya başlanmıştır [6]. Primer HPV tarama testleri sonucunda tip 16 veya tip 18 pozitif çıkan hastalar smear sonucundan bağımsız olarak kolposkopik incelemeye alınmaktadır. Diğer yüksek riskli HPV pozitif hastalara anormal sitoloji varlığında kolposkopi, normal sitoloji varlığında ise 1 yıl sonra kotest önerilmektedir [7].

Bu makalede hastanemiz Jinekolojik Onkoloji Polikliniği'ne HPV 16 veya HPV 18 pozitifliği nedeniyle refere edilen ve kolposkopi yapılan hastaların sitoloji ve patoloji sonuçları arasındaki ilişki incelenmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda Ocak 2014 ile Mayıs 2017 tarihleri arasında İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Jinekolojik Onkoloji Polikliniği'ne başvuran HPV 16 veya HPV 18 pozitif olan hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. Tüm olgular Ulusal Serviks Kanseri Tarama Programı kapsamında birinci basamaktan tarafımıza refere edildi. HPV-DNA tespiti Hibrid Capture 2 testi (Qiagen HC2) ile genotiplendirmesi ise CLART kit (Genomica) ile Ulusal HPV Laboratuvarı'nda yapılmıştı. HPV 16 veya HPV 18 pozitifliği olan 720 hasta çalışmaya dahil edildi. Daha önce serviks kanseri veya preinvaziv hastalık nedeniyle servikal eksizyon, histerektomi, radyoterapi veya kemoterapi yapılan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Tüm hastalar Ulusal Serviks Kanseri Tarama Programı'na uygun şekilde yönetildi.

Hastaların yaşları, obstetrik öyküleri ve menopozal durumları kaydedildi. Hastaların HPV-DNA ile birlikte bakılan smear sonuçları; atipik skuamoz hücreler, önemi bilinmeyen (ASCUS), atipik glandüler hücreler, önemi bilinmeyen (AGUS), düşük dereceli servikal intraepitelial lezyon (LGSIL) ve yüksek dereceli servikal intraepitelial lezyon (HGSIL), atipik skuamoz hücreler, yüksek dereceli lezyonun ekarte edilemediği (ASC-H) olarak kaydedildi. HPV 16 veya HPV 18 pozitifliği, smear normal olsa bile kolposkopi endikasyonu olduğundan tüm hastalara kolposkopi yapıldı. Kolposkopik muayeneler dijital ekrana bağlı, yeşil filtre özelliği olan, 40 kat büyütme kapasiteli binoküler kolposkop (Olympus, OCSS-BA) ile yapıldı.

Serviks serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra yeşil filtre kullanılarak atipik damarlanma açısından incelendi. Sonrasında servikse %3'lük asetik asit uygulandı.

Atipik damarlanma alanları, asetobeyaz alanlar ve diğer anormal bulgular kaydedildi ve punch biopsiler alındı. Squamokolumnar bileşke izlenememesi durumunda yetersiz kolposkopi olarak değerlendirilerek endoservikal küretaj (ECC) uygulandı. Biopsi veya ECC sonucuna göre hastalara takip, eksizyonel işlem (LEEP (Loop elektrosurgical excision procedure) veya soğuk konizasyon) veya radikal histerektomi uygulandı. Histopatoloji sonuçlarından en yüksek dereceli lezyon hastanın final patoloji sonucu olarak kabul edildi.

Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak özetlendi. Kategorik değişkenler arasındaki farklılık karşılaştırmalarında 2x2 tablolarda Pearson Ki-Kare testi kullanıldı. İstatistiksel analizler R 3.3.2v [açık kaynak] programı ile yapıldı ve istatistik analizlerde anlamlılık düzeyi 0.05 [p değeri] olarak dikkate alındı.

BULGULAR

Çalışmaya 720 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 41.96±8.67 idi. Hastaların parite ortalamaları 2.39±1.58 idi. Ortanca parite sayısı 2 (0-12) idi. Hastaların 132 tanesi (%18.3) menopozdayken, 588 (%81.7) tanesi premenopozaldi. Hastaların tümünde HPV 16 veya HPV 18 pozitifliği vardı. Yüz otuz sekiz hastanın (%19.2) smear sonuçlarına ulaşamadı. Ulaşılan smear sonuçları; 398 hastanın (%55.3) normal veya inflamasyon, 36 hastanın (%5) yetersiz, 91 hastanın (%12.6) ASCUS, 36 hastanın (%5) LGSIL, 11 hastanın (%1.5) ASC-H, 4 hastanın HGSIL (%0.6), 6 hastanın AGC (%0.8) idi. Tüm hastalara kolposkopi yapıldı. İki yüz on dört hastanın kolposkopisi yetersiz (%29.7), 506 hastanın ise yeterli (%70.3) idi. Hastaların 316'sında (%43.9) kolposkopide lezyon izlenmedi. Kolposkopide 294 hastada (%40.9) asetobeyaz epitel, 36 hastada (%5) mozaizm, 62 hastada (%8.6) punktuasyon, 10 hastada (%1.4) atipik damarlanma, 2 hastada (%0.3) lökoplaki saptandı. Kolposkopide lezyon izlenen alanlardan biopsi yapıldı. Hastaların 610 tanesine (%84.7) ECC yapılırken, 110 tanesine (%15.3) ise yapılmadı. Yüz otuz dört hastaya eksizyonel işlem (84 (%62.7) LEEP, 50 (%37.3) soğuk konizasyon) uygulandı.

Tablo 1: HPV 16 veya HPV 18 pozitif olguların sitoloji ve patoloji bulguları.

	Displazi yok (n=495)	CIN 1 (n=89)	CIN 2 (n=50)	CIN 3 (n=73)	İn situ kanser (n=9)	İnvaziv kanser (n=4)	Total (720)
Smear yok n (%)	100 (72.5)	20 (14.5)	7 (5.1)	10 (7.2)	0	1 (0.7)	138
Yetersiz n (%)	21 (58.3)	5 (13.8)	3 (8.3)	4 (11.1)	3 (8.3)	0	36
Normal/İnflamasyon n (%)	297 (74.6)	41 (10.3)	23 (5.8)	30 (7.5)	4 (1)	3 (0,8)	398
ASCUS n (%)	58 (63.7)	10 (11)	9 (9.9)	13 (14.2)	1 (1.1)	0	91
LGSIL n (%)	13 (36.1)	10 (27.8)	4 (11.1)	9 (25)	0	0	36
ASC-H n (%)	3 (27.3)	2 (18.2)	2 (18.2)	3 (27.3)	1 (9)	0	11
HGSIL n (%)	0	0	2 (50)	2 (50)	0	0	4
AGC n (%)	3 (50)	1 (16.7)	0	2 (33.3)	0	0	6

Bu 134 hastanın 132'sinde servikal intraepitelyal neoplazi 2 ve üzeri (CIN 2+) lezyon varken, 2'sinde smear-biopsi uyumsuzluğu vardı. Dört hastada invaziv kanser saptandı. Bu hastalardan 3'üne kliniğimizde radikal histerektomi uygulandı. Bir hasta ise tedavisi için başka bir kliniğe başvurdu.

Hastaların smear sonuçlarıyla biopsi, ECC veya eksizyonel prosedür ile elde edilen final patoloji sonuçları arasındaki ilişki Tablo 1'de gösterilmiştir. Final patolojide CIN 2+ lezyona neden olan anormal smear sonuçlarının dağılımı; ASCUS: 23 (%25.3), LGSIL: 13 (%36.1), ASC-H: 6 (%54.5), HGSIL: 4 (%100), AGC: 2 (%33.3) idi. HPV 16 veya 18 pozitif olan hastalardan anormal sitolojisi olanlarda, sitolojisi normal olanlara göre daha fazla CIN 2+ lezyon saptanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (48 (%32.4) vs 60 (%15.1), OR:2.7 (1.74-4.2), p<0.001) (Tablo 2).

Tablo 2: HPV 16 veya HPV 18 pozitif olgularda anormal smear testi ile CIN 2+ hastalık arasındaki ilişki.

	CIN 2+ Hastalık			Total	P
	Var	Yok	Total		
Anormal Servikal Sitoloji*	Var	48 (32,4)	100 (67,6)	108	<0,01
	Yok	60 (15,1)	338 (84,9)	398	
	Total	108	438	546	

TARTIŞMA

Serviks kanseri taramasında en sık kullanılan yöntem olan smear testinin Papanikolau tarafından tanımlanması ile prekürsör lezyonların erken saptanması sağlanmış ve bunun sonucunda serviks kanseri insidansında anlamlı derecede azalma görülmüştür [8]. Pap smear testinin bu tarihsel başarısına rağmen son yıllarda serviks kanseri insidansının azalma hızında bir plato görülmektedir [9]. Serviks kanseri persistan HPV enfeksiyonu ile gelişmektedir. Bulaş sonrası serviks kanseri gelişimi için 5-10 yıl gerekir ve bu geniş zaman aralığı persistan HPV enfeksiyonlarının tespiti için ortaya bir fırsat sunmaktadır [10]. Bir çok çalışma smear testine eşlik eden HPV testinin (kotest) serviks kanseri taramasının duyarlılığını arttırdığını tespit etmiştir [5,6,11]. HPV testinin serviks kanserinde primer tarama yöntemi olarak kullanılmasının ise koteste göre daha duyarlı veya eşdeğer olduğu bildirilmiştir [9,12,13]. Amerikan Gıda ve İlaç Yöneticiliği (FDA) yakın zamanda HPV'nin primer tarama yöntemi olarak kullanımını kabul etmiştir [14]

Primer HPV taramasını sitolojik taramaya göre serviks kanserini %60-70 oranında daha fazla önlemektedir. Bu nedenle birçok gelişmiş ülke primer HPV taramasının uygulanması yolunda girişimlerde bulunmaktadır [6]. Türkiye, gurur verici bir şekilde, primer HPV taramasının uygulandığı öncül ülkelere birisi olmuştur. 2014 yılında Kanser Daire Başkanlığı tarafından başlatılan Ulusal Serviks Kanseri Tarama Programı ile 30 ile 65 yaş arası kadınların primer HPV testi ile taranmasına başlanılmıştır [15]. Bu yaş grubunda bulunan kadınlar Aile Sağlığı Merkezleri veya Kanser Erken Teşhis Tarama ve Eğitim Merkez'leri (KETEM) tarafından aranarak

HPV taraması için davet edilmektedir. Tarama programına katılan her kadından daha önceden Sağlık Bakanlığı tarafından yetiştirilen elemanlar tarafından 2 adet servikal örnekleme alınmakta ve Ulusal HPV Laboratuvarı'na gönderilmektedir. HPV DNA testi negatif gelen hastalar 5 yıl sonra kontrole çağrılmaktadır. HPV-DNA testi pozitif gelen hastalara ise refleks sitoloji ve genotiplendirme yapılmaktadır. Ülkemizde tarama oranları HPV bazlı taramada önceden uygulanan sitoloji bazlı taramaya göre 5-6 kat oranında artmıştır [15].

Hastanemiz Jinekolojik Onkoloji Polikliniği Sağlık Bakanlığı tarafından refere hastaların yönlendirildiği merkezlerden birisi olarak seçilmiştir. Tarama programı kapsamında polikliniğe gelen hastalardan endikasyonu olanlara kolposkopi işlemi yapılmaktadır. Yüksek risk özelliği taşıyan 14 HPV tipi olmasına rağmen serviks kanseri vakalarının yaklaşık %70'inde HPV 16 ve HPV 18 rol oynamaktadır [4]. Bu nedenle tarama programında HPV 16 veya HPV 18 pozitif olan hastalara sitoloji sonucundan bağımsız olarak kolposkopi önerilmektedir [15]. Kliniğimize refere edilen ve HPV 16 veya HPV 18 içeren bu yüksek risk grubunu analiz etmek bu çalışmada ki temel amacımızdı.

Çalışmamızda smear testine ulaşılamayan ve yetersiz smear testi olan hastalar dışlandığında 108 hastada CIN 2+ lezyon olduğu tespit edilmiştir (Tablo 2). Eğer yalnız smear testi ile tarama yapılırdı bu 108 hastanın sadece 48 tanesinde (%44.4) CIN 2+ lezyon saptanabilecek, 60 tanesi (%55.6) ise normal olarak değerlendirilecekti. İnvaziv kanser saptanan 4 hastadan 1'inde smear testine ulaşılamazken, 3 hastada ise smear testi normal veya inflamasyon olarak rapor edilmişti. Sadece smear testi invaziv kanserli hastaların en az %75'ini saptamada yetersiz kalmıştır. HPV 16 veya HPV 18 pozitifliğine eşlik eden ASCUS ve üzeri anormal sitolojisi olan hastalarda, sitolojisi normal olanlara göre %47 oranında daha fazla CIN 2+ lezyon tespit edildi. 48 (%32.4) vs 60 (%15.1), OR:2.7 (1.74-4.2), p<0.001) (Tablo 2). Bu bulgularımız literatürdeki konuyla ilgili en önemli çalışmalarından biri olan ATHENA çalışması-na benzerdir [12].

Gültekin ve arkadaşları Aralık 2017'de Ulusal Serviks Kanseri Tarama Programı kapsamında taranan ilk 1 milyon kadının verilerini yayınlamıştır [16]. Buna göre ülke çapında kolposkopi yapılan hastaların %92'sine eksizyonel işlem uygulanmıştır. Bu yüksek oran ülke genelinde yapılan kolposkopik değerlendirmelerin kalitesinin düşük olduğunu göstermektedir [15]. Bu oran çalışmamızda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (%91.2 vs %18.6, p<0.001).

Kliniğimizin kolposkopi konusunda deneyimli olması kolposkopi sonrası eksizyonel işlem oranlarımızın düşük olmasını (%18.6) açıklayabilir. Çalışmamızda 720 hastanın 136'sında (%35.9) CIN 2+ lezyon saptanmıştır. Gültekin çalışmasında ülke çapında kolposkopi yapılan 3499 hastanın 806'sında (%23) CIN 2+ lezyon tespit edilmiştir.

Bu farklılık bizim çalışmamızın sadece HPV 16/18 grubunda yapılması, Gültekin çalışmasında ise sitolojik anomaliye eşlik eden diğer HPV tiplerine (HPV 16/18 harici) sahip kadınların da verilerinin değerlendirilmiş olması ile açıklanabilir.

Çalışmamızın sonuçları güncel literatür ile uyumluluk göstermektedir. HPV 16 veya 18 pozitifliği olan hastalarda ASCUS veya üzeri anormal sitoloji eşlik etmesi durumunda CIN2+ lezyonlarda istatistiksel olarak anlamlı artış izlenmektedir. Fakat smear testi normal olan 60 (%15.1) hastada CIN 2+ lezyon görülmesi ve bunlardan 3'ünün invaziv kanser olması; HPV bazlı ulusal tarama programında tip 16 veya tip 18 pozitifliğinin sitolojiden bağımsız olarak kolposkopi endikasyonu olmasını haklı çıkarmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Forman D, de Martel C, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L, et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine*. 2012;30(suppl 5): F12-F23.
2. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2007;370 [9590]:890-907.
3. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999;189 (1):12-19.
4. De Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross sectional worldwide study. *Lancet Oncol*. 2010;11:1048-1056.
5. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain JM et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *J Low Genit Tract Dis*. 2012;16:175-204.

6. Ronco G, Dillner J, Elfstrom KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arybn M, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of 4 European randomised controlled trials. *Lancet*. 2014;383:524-532.
7. Huh WK, Ault KA, Chelmow D, Davey DD, Goulart RA, Garcia FA, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. *Gynecol Oncol*. 2015;136:178-82.
8. Jemal A, Ward E, Thun M. Declining death rates reflect progress against cancer. *PLoS One*. 2010;5:e9584.
9. Wright TC Jr, Stoler MH, Behrens CM, Apple R, Derion T, Wright TL. The ATHENA human papillomavirus study: design, methods, and baseline results. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206:46.e41-46.e11.
10. Catarino R, Petignat P, Dongui G, Vassilakos P. Cervical cancer screening in developing countries at a crossroad: emerging technologies and policy choices. *World J Clin Oncol*. 2015;6:281-90.
11. Lee S, Kim JW, Hong JH et al. Clinical significance of HPV DNA cotesting in Korean women with ASCUS or ASC-H. *Diagn Cytopathol*. 2014;42:1058-1062.
12. Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, Sharma A, Zhang G, Wright TL. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. *Gynecol Oncol*. 2015; 136:189-197.
13. Tracht J, Wrenn A, Eltoun IE. Primary HPV testing verification: a retrospective ad-hoc analysis of screening algorithms on women doubly tested for cytology and HPV. *Diagn Cytopathol*. 2017;45:580-586.
14. US Food and Drug Administration (FDA). FDA approves first human papillomavirus test for primary cervical cancer screening. Silver Spring, MD: FDA; 2014. Available at: www.eve-medical.com/fda-proves-first-human-papillomavirus-test-for-primary-cervical-cancer-screening/. Accessed January 1, 2018.
15. Gültekin M, Zayıfoğlu Karaca M, Kucukyıldız I, Dundar S, Boztas G, Semra Turan H, Hacikamiloglu E, Murtuza K, Keskinilic B, Sencan I. Initial results of population based cervical cancer screening program using HPV testing in one million Turkish women. *Int J Cancer*. 2018;142(9):1952-1958.

Atopik Dermatitte Biyo Belirteç Olarak Eozinofil ve IgE

Eosinophil and IgE as Biomarkers in Atopic Dermatitis

Mehmet Yaşar ÖZKARS¹

1. Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Alerjisi ve İmmünoloji Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

ÖZET

Amaç: Atopik dermatit (AD) süt çocukluğu döneminin en sık görülen dermatolojik hastalıktır. Genellikle besin alerjisi bu durumdan sorumludur. Biz çalışmamızda AD ile ilişkili besin alerjilerini ve bunların eozinofil ve IgE ile ilişkisini incelemek istedik.

Gereçler ve Yöntem: Çalışmamız yaşları 2-12 ay arasında olan 128 (64 AD ve 64 Kontrol) çocukta yapıldı. Retrospektif dosya taraması şeklinde yapılan çalışmamızda AD tanılılarda; tam kan sayımı, total IgE değeri, besin alerji deri testleri ve kanda alerji testleri belirlendi. Kontrol grubu için aynı yaş aralığında eşit sayıda hastanın dosyalarındaki tam kan sayımı sonuçları alındı.

Bulgular: AD grubunda eozinofili varlığı ile alerji testi pozitifliği arasında pozitif korelasyon tespit edildi ($p < 0,01$). Atopik dermatitlilerde 64 hastanın 22'sinde alerji deri testlerinde ve/veya spesifik IgE değerlerinde pozitiflik bulundu. Alerji testleri pozitif çıkan hastalardan 10 tanesinde sadece süt alerjisi, 7 tanesinde süt ve yumurta alerjisi birlikteliği ve 5 tanesinde sadece yumurta alerjisi bulundu. AD grubunda besin alerjisi testi pozitif olanlarla (133.54±253.01) olmayanların (37.30±61.71) IgE değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p < 0,001$). Yine AD olan grupta besin alerjisi testi pozitif olanlarla (6.06±1.67) olmayanların (4.68±3.18) yüzde eozinofil değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p = 0,001$). Ayrıca AD olan grupta besin alerjisi testi pozitif olanlarla (737.27±348.01) olmayanların (490.71±367.71) mutlak eozinofil değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p = 0,005$).

Sonuç: AD klinik tanısı olanlarda eozinofil ve IgE yüksekliği besin alerji testlerinde pozitiflik tahmini için kullanılabilir. AD tanısında besin eliminasyon diyetinde ilk tercih süt olmalıdır. Eğer süt diyeti ile yeterli klinik iyileşme olmaz ise süt ile birlikte yumurta diyeti ile tanı doğrulanmaya çalışılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: atopik dermatit, ige, eozinofil, besin alerjisi

ABSTRACT

Objective: Atopic dermatitis (AD) is the most common dermatologic disease of infancy. In this case, food allergy is usually responsible. In our study, we wanted to examine the relationship between AD and eosinophil and IgE.

Material and Methods: Our work was done in 128 (64 AD and 64 Control) children aged between 2-12 months. Our work was done in retrospective file scanning. Complete blood count, total IgE level, food allergy skin tests and specific immunoglobulin E tests were evaluated in patients with AD. For the control group, full blood count results were obtained from the same number of patients in the same age range.

İletişim:

Sorumlu Yazar: Mehmet Yaşar ÖZKARS

Adres: Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Alerjisi ve İmmünoloji Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

Tel: +90 (535) 777 8835

E-Posta: myozkars@hotmail.com

Makale Geliş: 08.03.2018

Makale Kabul: 08.10.2018

DOI: http://dx.doi.org/10.16948/zktipb.403247

Results: A positive correlation was found between the presence of eosinophilia and allergy test positivity in AD group ($p < 0,01$). Twenty-two of 64 patients with atopic dermatitis were found to have positive allergy skin tests and / or specific IgE values. There were 10 cases of milk allergies among patients who had positive allergy tests. There were milk and egg allergy associations in 7 of these patients. Egg allergy was found in 5 of these patients. IgE levels ($p < 0,001$), eosinophil percentage ($p = 0,001$) and absolute eosinophil counts ($p = 0,005$) were higher in allergic skin test positive patients in the atopic dermatitis group.

Conclusion: Eosinophil and IgE elevation in those with AD clinical manifestations may be a marker that can be used for predicting positivity in food allergy tests. The first choice in the dietary elimination diet for AD should be milk. If there is not enough clinical improvement with the milk diet; milk should be tried to be confirmed with the egg diet.

Keywords: atopic dermatitis, ige, eosinophil, food allergy

GİRİŞ

Alerjik hastalıkların sıklığı her geçen gün artmaktadır (1). Diğer alerjik hastalıklarla birlikte sıklığı artan atopik dermatit (AD), çocuklarda en sık görülen kronik inflamatuvar deri hastalığıdır ve çoğunlukla ilk bir yaş içinde başlar (1, 2). Besin alerjilerinin ilk bir yaş içinde AD oluşumunda etkili olduğu bilinmektedir (3). İnek sütü alerjisi AD oluşumunda önemli bir alerjendir (4). Ayrıca yumurta ve buğday alerjileri de çocuklarda AD yapan etkenler arasındadır (5). Ülkemizde ilk bir yaşta besin alerjisinin en sık sebepleri süt, yumurta ve buğday alerjileridir (3). Besin alerjileri IgE aracılı olabileceği gibi IgE aracılı olmadan da (T hücre aracılı) olabilir (6). Alerji deri testleri ve alerjen spesifik IgE testleri sadece IgE aracılı besin alerjilerinde pozitif sonuç verebilir. Biz çalışmamızda retrospektif olarak değerlendirdiğimiz AD hastalarında; kontrol grubuna göre eozinofil değerlerinde artış olup olmadığına ve ayrıca AD olanların kendi içerisinde IgE aracılı testlerle tanınıp tanınmadığına baktık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız 01.07.2017 - 31.12.2017 tarihleri arasında Çocuk Alerji polikliniğine başvuran ve yaşı 1-12 aylık olup atopik dermatit tanısı alan 128 (64 AD ve 64 kontrol) çocukta yapıldı. Retrospektif dosya taraması şeklinde yapılan çalışmamız için yerel etik kurul onayı alındı. Klinik olarak atopik dermatit tanısı alan hastalardan; dosyalarında tam kan sayımı, total IgE ölçümü, besin alerji deri testleri (süt, yumurta ve buğday) ve kanda alerji testleri (süt, yumurta ve buğday) bulunanlar çalışmaya dahil edildi. Dosyalarında eksiklik olan hastalar çalışmaya dışı bırakıldı. Aynı yaş aralığında AD tanısı olmayan eşit sayıda hasta ise sadece dosyalardaki tam kan sayımı sonuçları alınarak çalışmaya dahil edildi.

Periferik kan sayımı sonucunda eozinofil yüzdesi \geq %4 olan hastalarda eozinofili var kabul edildi. Total IgE ölçümleri nefelometrik yöntemle (Siemens Healthcare Diagnostics Products; Marburg, Germany) yapıldı. Spesifik IgE ölçümlerinde floresan enzim immün değerlendirme yöntemi (UniCAP, Phadia; Uppsala, İsveç) kullanıldı. Spesifik IgE değeri için \geq 0.35 kU/L pozitif olarak kabul edildi. Hastaların deri testleri sırttan yapıldı. Testte pozitif kontrol olarak histamin (10 mg/ml), negatif kontrol olarak teomin (Laboratoire Stallergens, France) ve alerjen olarak süt, yumurta ve buğday (Laboratoire Stallergens, France) kullanıldı. Testler 15-20 dakika sonra değerlendirildi. Negatif kontrolden en az 3 mm daha büyük endürasyon pozitif olarak kabul edildi.

Elde edilen veriler SPSS 18 paket programı kullanılarak analiz edildi. Yaş analizleri için One-Way Anova Test, cinsiyet için Chi-square Test kullanıldı. Tanımlayıcı analizler için ortalama ve standart sapmalar ile Independent Samples t Test yöntemleri kullanıldı. İstatistik olarak anlamlılık için $p < 0.05$ değeri kabul edildi.

BULGULAR

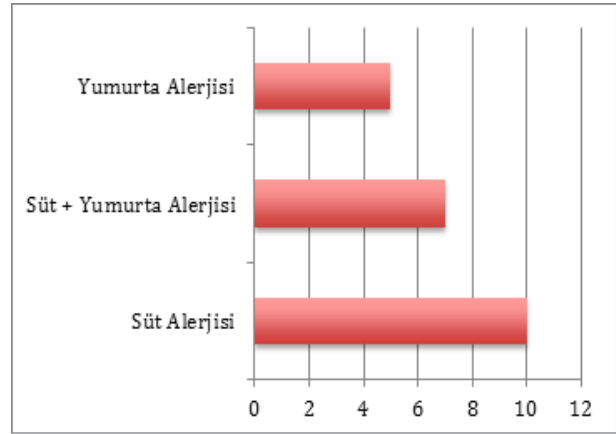
Çalışmamıza atopik dermatit tanısı konulan 1-12 ay arası 64 (30 Kız, 34 Erkek) hasta alındı. Kontrol grubu olarak aynı yaş grubundan 64 (31 Kız, 33 Erkek) sağlıklı çocuk alındı. Hastaların ortalama yaşı 7.23 ± 3.26 ay iken, sağlıklı kontrol grubunun ortalama yaşı 6.67 ± 3.19 ay olarak bulundu. Her iki grup arasında yaş ve cinsiyet dağılımları arasında anlamlı fark yoktu. Hasta grubu ve sağlıklı grup arasında eozinofil sayıları ($p=0,266$) ve yüzde olarak eozinofil ($p=0,197$) değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (Tablo 1).

Tablo 1: Olgularımızın demografik özellikleri, Eozinofil ve IgE değerleri

	AD Grubu (n:64)	Kontrol Grubu (n:64)	P
Yaş (ay)*	7.23 ± 3.26	6.67 ± 3.19	0.327 ¹
Cinsiyet (kız/erkek)	30/34	31/33	0.596 ²
Eozinofil %	5.15 ± 2.82	4.57 ± 2.23	0.197 ³
Mutlak Eozinofil Sayısı	575.47 ± 377.22	508.13 ± 300.54	0.266 ³
IgE	$70,39 \pm 161,06$	-----	

* mean±standard deviation, 1 One-Way Anova Test, 2 Chi-square Test, 3 Independent Samples t Test

AD olan grupta IgE değeri $70,39 \pm 161,06$ olarak bulundu. Yine AD olan grupta yüzde olarak eozinofil değeri 5.15 ± 2.82 ve eozinofil mutlak değeri 575.47 ± 377.22 olarak bulundu (Tablo 1). AD grubunda eozinofili varlığı ile alerji testi pozitifliği arasında pozitif korelasyon tespit edildi ($p < 0,01$, $r=0,391$, $n=64$). AD olan grupta 64 hastanın 22'sinde alerji deri testlerinde ve/veya spesifik IgE değerlerinde pozitiflik bulundu. Alerji testleri pozitif çıkan hastalardan 10 tanesinde sadece süt alerjisi, 7 tanesinde süt ve yumurta alerjisi birlikteliği ve 5 tanesinde sadece yumurta alerjisi bulundu (Şekil 1).



Şekil 1: Atopik dermatitli hastaların deri testleri veya kanda spesifik IgE testi sonucu pozitif bulunan alerjenlerinin gösterimi.

Hiçbir hastada buğday alerjisi bulunmadı. AD olan grupta besin alerjisi testi pozitif olanlarla (IgE: 133.54 ± 253.01) olmayanların (IgE: 37.30 ± 61.71) IgE değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p < 0.001$). Yine AD olan grupta besin alerjisi testi pozitif olanlarla (% Eozinofil: 6.06 ± 1.67) olmayanların (% Eozinofil: 4.68 ± 3.18) yüzde eozinofil değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p=0.001$). Ayrıca AD olan grupta besin alerjisi testi pozitif olanlarla (Mutlak Eozinofil Sayıları: 737.27 ± 348.01) olmayanların (Mutlak Eozinofil Sayıları: 490.71 ± 367.71) mutlak eozinofil değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p=0.005$) (Tablo 2).

Tablo 2: Atopik dermatit olan grupta alerjisi olanlar ve olmayanların karşılaştırmaları

	AD olup Alerjisi Bulunanlar (n:22)	AD olup Alerjisi Bulunamayanlar (n:42)	p
IgE Değeri	133.54 ± 253.01	37.30 ± 61.71	0.000 ¹
Eozinofil %	6.06 ± 1.67	4.68 ± 3.18	0.001 ¹
Mutlak Eozinofil Sayısı	737.27 ± 348.01	490.71 ± 367.71	0.005 ¹

* mean±standard deviation, 1 Mann-Whitney Test

TARTIŞMA

AD kliniği ile gelen hastalarımızın yapılan testlerinde yaklaşık 1/3 oranında (22/64) alerji bulunabilmiş olması non-IgE aracılı besin alerjilerine dikkat çekmek açısından önemlidir. Kutlu ve arkadaşlarının çalışmaları da benzer bir şekilde AD hastalarının %32'sinde alerji testleri pozitif bulunmuştur (3). Hastalarımızda en sık süt alerjisi gözlenirken buğday alerjisi hiç gösterilememiştir.

İkinci sıklıkta görülen durum ise süt alerjisi ile birlikte yumurta alerjisi varlığı olmuştur. Kwon ve arkadaşlarının 2417 hasta ile yaptıkları çalışmada da en sık birliktelik süt ve yumurta alerjisi birlikteliğidir (6). Sadece yumurta alerjisi de üçüncü sık karşılaşılan durum olmuştur. Bizim çalışmamızda buğday alerjisinin bulunamamış olması ilginçtir. Somanunt ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada olduğu gibi buğday alerjisi bu yaş grubunda üçüncü sırada (Ortalama %8-10 aralığında) görülen alerjen olarak karşımıza çıkmaktadır (7).

Ancak bizim çalışmamıza benzer şekilde buğday alerjisinin çok az olduğu sonuçlar bulunan makalelerde mevcuttur. Spergel ve arkadaşları yaptıkları çalışmada buğday alerji sıklığını %0,3 olarak bulmuşlardır (8). Süt ve yumurta alerjisi birlikteliğinin klinik önemi; besin alerjisi kaynaklı atopik dermatitlerde süt ve yumurta eliminasyon diyetini birlikte yapma zorunluğunun karşımıza çıkmasındandır.

AD olan hastalarımızda normal kontrol grubuna kıyasla eozinofil değerlerinde anlamlı bir yükseklik gösterilememiştir. Bu durum eozinofili varlığının AD tanısında bir belirteç olarak kullanılamayacağını düşündürmektedir. Ancak Simon ve arkadaşları (9) eozinofilin kuvvetli bir AD belirteci olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da besin alerji testleri pozitif olsun veya olmasın her iki AD hasta grubunda da eozinofil sayıları yüksek olmakla birlikte alerjisi olanlarda, olmayanlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulunmuştur. Bu durum eozinofilinin IgE aracılı alerjilerde bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir. Besin alerjisi bulunan ve bulunmayan AD hastaları arasında IgE seviyelerinde de anlamlı fark olması eozinofili ile birlikte IgE düzeylerinin AD tanısında kullanılabilir bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir. Bizim bu sonucumuz Choi ve arkadaşlarının (10) atopik dermatitte yüksek IgE olduğunu belirttikleri çalışma sonuçları ile benzerlik göstermiştir.

Sonuç olarak AD klinik tanısı olanlarda eozinofil ve IgE yüksekliği besin alerji testlerinde pozitiflik tahmini için kullanılabilir bir belirteç olabilir. AD tanısında besin eliminasyon diyetinde ilk tercih süt olmalıdır. Eğer süt diyeti ile yeterli klinik iyileşme olmaz ise süt ile birlikte yumurta diyeti ile tanı doğrulanmaya çalışılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Kim J, Kim H, Lim D, Lee YK, Kim JH. Effects of Indoor Air Pollutants on Atopic Dermatitis. *Int J Environ Res Public Health* 2016 Dec 9;13(12).
2. Vezir E, Çapanoğlu M, Mısırlıoğlu ED, Giniş T, Kaya A, Civelek E, ve ark. Atopik dermatitli çocukların iki yıllık izlem sonuçları. *Türkiye Çocuk Hast Derg* 2016;2:120-125.
3. Kutlu A, Aydın E, Karabacak E, Öztürk S, Aydınöz S, Taşkapan O, ve ark. Besinlerle yapılan atopi yama testinin SCORAD ile ilişkisi. *Türk-derm* 2013;47:99-102.
4. Dupont C, Bradatan E, Soulaines P, Nocerino R, Berni-Canani R. Tolerance and growth in children with cow's milk allergy fed a thickened extensively hydrolyzed casein-based formula. *BMC Pediatr* 2016 Jul 18;16:96.
5. Gupta RS, Walkner MM, Greenhawt M, Lau CH, Caruso D, Wang X, et al. Food Allergy Sensitization and Presentation in Siblings of Food Allergic Children. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016 Sep-Oct;4(5):956-62.
6. Kwon J, Kim J, Cho S, Noh G, Lee SS. Characterization of food allergies in patients with atopic dermatitis. *Nutr Res Prac* 2013 Apr;7(2):115-21.
7. Somanunt S, Chinratanapisit S, Pacharn P, Visitsunthorn N, Jirapongsananuruk O. The natural history of atopic dermatitis and its association with Atopic March. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2017 Sep;35(3):137-143.
8. Spergel JM, Boguniewicz M, Schneider L, Hanifin JM, Paller AS, Eichenfield LF. Food Allergy in Infants With Atopic Dermatitis: Limitations of Food-Specific IgE Measurements. *Pediatrics*. 2015 Dec;136(6):e1530-8.
9. Simon D, Braathen LR, Simon HU. Eosinophils and atopic dermatitis. *Allergy* 2004 Jun;59(6):561-70.
10. Choi BG, Lee YW, Choe YB, Ahn KJ. Total serum immunoglobulin E level and specific allergens in adults with skin diseases. *Indian J Der*

The Endometrium in Patients with Metabolic Syndrome

Metabolik Sendromlu Hastalarda Endometriumun Değerlendirilmesi

Özgül Özgan ÇELİKEL¹, Y. Özlem Barak SERKANT²

1. Yıldırım Beyazıt University, Yenimahalle Training and Research Hospital, Gynecology and Obstetrics Clinic, Ankara, Türkiye

2. Yıldırım Beyazıt University, Yenimahalle Training and Research Hospital, Department of Internal Medicine, Ankara, Türkiye

ABSTRACT

Objective: Metabolic disorders can increase the risk of endometrial diseases and endometrial cancer. Patients with metabolic syndrome are at risk for endometrial pathologies. Advising routine gynecological examination even to the patients with metabolic syndrome having no gynecological complaints may be helpful in early diagnosis.

Material and Methods: 120 patients diagnosed with metabolic syndrome in the Internal Diseases Outpatient Clinic were examined for endometrial diseases in the Gynecology Clinic. Data were analyzed using SPSS 16 statistical software, and Chi-square test was performed. $p < 0.05$ was considered as statistically significant.

Results: 36 patients had undergone a diagnostic curettage. There was no endometrial cancer in any patient. The rate of endometrial hyperplasia without atypia was found significantly increased in the patient group with abnormal uterine bleeding when compared to the patient group with menopause having postmenopausal bleeding and an increased endometrial thickness ($p = 0.001$).

Conclusion: Endometrial pathology was diagnosed in 15% of the patients with metabolic syndrome. It was concluded that the question of whether routine gynecological examination of metabolic syndrome patients is required in clinical practice could be answered by further studies including larger patient groups.

Keywords: metabolic syndrome, probe curettage, endometrial polyp

ÖZET

Amaç: Metabolik hastalıklar endometrial hastalıklar ve endometrium kanseri riskini artırabilmektedir. Metabolik sendromlu hastalar endometrial patolojiler açısından risk altındadırlar. Tanı alan hastaları jinekolojik yakınması olmasa bile rutin olarak jinekolojik muayeneye yönlendirmek erken tanı için faydalı olabilir.

Gereç ve Yöntemler: Dahiliye polikliniğinde metabolik sendrom tanısı alan 120 hasta jinekoloji polikliniğinde endometrial hastalıklar açısından değerlendirilmiştir. Veriler SPSS 16 istatistik programında analiz edilmiş Ki kare(chisquare) testi uygulanmıştır. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: 36 hastaya probe küretaj yapılmıştır. Endometrial kansere rastlanmamıştır. Atipisiz endometrial hiperplazi anlamlı olarak anormal uterin kanaması olan grupta; postmenopozal kanama ve endometrial kalınlığı bulunan menopozlu hasta grubuna göre daha fazla bulunmuştur ($p = 0.001$).

Sonuç: Metabolik sendromlu hastaların %15’de endometrial patoloji tesbit edilmiştir. Hasta sayısı artırılarak yapılan çalışmalarla klinik pratikte metabolik sendromlu hastaların jinekolojik muayenelerinin rutin olarak yapılıp yapılmamasının tesbit edilebileceği kanaatine varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: metabolik sendrom, endometrial polip

Contact:

Corresponding Author: Özgül Özgan ÇELİKEL

Adress: Yıldırım Beyazıt Univ., Yenimahalle Training and Research Hosp., Gynecology and Obstetrics Clinic, Ankara, Türkiye

e-Mail: drozgulozgan@gmail.com

Tel: +90 (312) 906 10 00

Submitted: 09.05.2018

Accepted: 22.10.2018

DOI: <http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.422248>

INTRODUCTION

Metabolic syndrome is a fatal endocrinopathy that begins with insulin resistance and continues with the addition of other systemic disorders such as abdominal obesity, glucose intolerance, dyslipidemia, hypertension, and coronary artery diseases. The prevalence of metabolic syndrome is increased by age, and its incidence is 28% in males and 40% females in Turkey (1).

Metabolic disorders can increase the risk of endometrial diseases and endometrial cancer (2, 3). Particularly, hyperinsulinemia is a risk factor in the development of endometrial cancer (4). The levels of estrogen, testosterone, and insulin are frequently elevated in patients with metabolic syndrome. The FSH level decreases and the LH level increases as a response to the elevated insulin level, resulting in an increased LH/FSH ratio. The reduction of the levels of FSH and progesterone initiates the pathological changes in the endometrium (5), and the formation of an endometrial polyp is triggered (6). Estrogen has been known to play a role in the etiopathogenesis of endometrial cancer; however, most of the endometrial cancer cases are encountered in the postmenopausal period. Not only the levels of ovarian estrogens but also the levels of endogenous androgens are reduced in the postmenopausal period (1, 2). It has been demonstrated that elevated free estrogen and testosterone levels increase the risk of endometrial cancer development in postmenopausal patients (7). Furthermore, it is known that endometrial cancer risk is also increased in patients with a high body mass index (8).

Being overweight is a major risk factor for endometrial cancer development (9). The biological mechanism of this is the increased estrogen and decreased progesterone levels due to obesity, estrogen increasing the mitotic activity of endometrial cells, resulting in increased endometrial thickness and endometrial cancer development (9, 10). The increased insulin level and diabetes mellitus play important roles in endometrial cancer development (11, 12) whereas the other components of metabolic syndrome such as hypertension, increased glucose level, and altered lipid profile play small roles. Based on the previous studies, it can be asserted that the risk of endometrial cancer development and mortality can be reduced by administering antihypertensive agents and also medications for regulation of lipid profile in patients with metabolic syndrome (13). In this study, we aimed to diagnose the endometrial pathologies of metabolic syndrome patients

by questioning medical history, and performing a physical examination, ultrasonography together with endometrial sampling, if necessary. We also planned to assess whether gynecological examination of every metabolic syndrome patient is useful in clinical practice or not; in this context, we might be able to avoid development of endometrial hyperplasia, polyp, and endometrial cancer by preventing metabolic syndrome development, eliminating risk factors and treating the disease.

MATERIAL AND METHOD

120 patients who were admitted to the Internal Diseases Outpatient Clinic of Yenimahalle Research and Training Hospital and were diagnosed with metabolic syndrome were included in the study group. Based on their complaints, the patients were assessed as with abnormal uterine bleeding (AUB), postmenopausal bleeding (PMB), and no complaint. Body mass index, waist circumference, lipid profile, insulin resistance, fasting blood glucose (FBG), postprandial blood glucose (PBG) were measured, and the patients were investigated in terms of hypertension and diabetes mellitus. The patients were consulted with the Gynecology Department regarding the presence of clinical findings that might be related to endometrial pathologies. Their gynecological examination findings and results of their pelvic ultrasonographic investigations were recorded. A diagnostic curettage was performed in patients when it was indicated. The results of the pathology report were recorded. The data were analyzed by using SPSS 16 software, a Chi-square test was performed, and $p < 0.05$ was considered as statistically significant. The endometrial thickness was measured by transvaginal ultrasonography during the routine gynecological examination. A Voluson 739 (General Electric) device was used in ultrasonographic examinations. Probe curettage (PC) and endometrial sampling were performed in patients with an endometrial thickness exceeding 5 mm, together with patients having AUB or PMB. The results of the pathology report were recorded. The patients were divided into three groups according to their complaints as AUB, PMB, and patients with no complaint in whom diagnostic curettage was performed with the indication of an endometrial thickness more than 5mm. Multiple comparisons were made, and the distinctive results were summarized in tables at the 1% significance level. $P < 0.05$ was considered as statistically significant.

RESULTS

The mean age was calculated as 54.1 ± 0.81 . 38 patients (31.66%) were in the menopausal period while the remaining 82 patients (68.33%) were not. 36 (30%) of 120 patients who were admitted to the Gynecology Department had an indication for performing PC, and the endometrial sampling was performed. The patients without menopause were determined to be within the AUB group, whereas the patients with menopause were within the PMB group or the group having an endometrial thickness over 5 mm. A diagnostic curettage was performed in

16, 8 and 12 patients with the indications of AUB, PMB, and increased endometrial thickness with no complaint, respectively (Table 1). One patient without any complaint but having increased endometrial thickness refused undergoing a probe curettage. The DC rate was found to be higher in the AUB group (Table 1, $p=0.000$).

Table 1: The status of diagnostic curettage according to the complaints ($p=0.000$).

Complaint	PC (+)	PC (-)	Total
AUB	16	0	16
PMB	8	1	9
Endometrial thickness >5mm	12	83	95

Menopausal status of DC patients was shown in table 2.

The presence of an endometrial polyp and endometrial hyperplasia without atypia were found to be significantly higher in the AUB group. No endometrial hyperplasia was reported as the PC pathology result in patients with no complaint but increased endometrial thickness, whereas endometrial polyp was present in three (1.2%) patients in (Table 3, $p=0.001$).

Table 2: The menopausal status according to the complaints ($p=0.000$).

Complaint	Menopausal	Non-menopausal	Total
AUB	0	16	16
PMB	8	0	8
Endometrial thickness >5 mm	9	4 (1 patient PC was not made)	13

Table 3: Pathology results according to the complaints ($p=0.001$).

Complaint	Normal	Endometrial Polyp	non-atypical endometrial hyperplasia	Total
AUK	2	9	4	16
PMK	7	1	0	8
Endometrial thickness >5mm	9	3	0	12
Toplam	18	13	4	36

We did not encounter any case with endometrial cancer, and endometrial hyperplasia without atypia was diagnosed in four patients with abnormal uterine bleeding. 12 out of 13 menopausal patients with increased endometrial thickness had undergone diagnostic curettage, and three patients were diagnosed with endometrial polyp whereas the pathology reports of the remaining nine patients revealed normal results ($p=0.001$, $p < 0.05$).

DISCUSSION

In a study conducted in Brazil in 2016, it was reported that the rates of dyslipidemia, high BMI, diabetes mellitus, and hyperglycemia were increased in 132 menopausal patients with endometrial polyp ($p=0.0001$) (14). In our study, a substantial number of patients with metabolic syndrome, 36 (30%) out of 120, had an indication for diagnostic curettage. In a study conducted in China in the year of 2010, it was indicated that metabolic syndrome frequently accompanied endometrioid uterine

carcinoma and that diagnosing metabolic syndrome may be useful in screening, preventing and treating endometrioid uterine carcinoma (15). There are studies indicating that the rate of endometrial carcinoma is elevated with increased BMI and thus, BMI (16-18) can adversely affect prognosis in this disease (19, 20). In another study conducted in both Mexico and Canada, it was reported that metabolic syndrome components are related to the increased endometrial cancer risk (18). In a study performed in Düzce, Turkey, in 2012, it was reported that there were no significant relationships between the endometrial thickness and the levels of sex steroids as well as metabolic parameters (21).

In another study conducted in Turkey in 2015, it was reported that impairment of metabolic parameters was present in patients in whom diagnostic curettage was performed due to abnormal uterine bleeding, in cases with hyperplasia and cancer; however, no significant difference was observed between post-menopausal and pre-menopausal patients (22). In our study, PC was performed in menopausal patients with PMB or with endometrial thickness above 5mm; endometrial hyperplasia was not observed in any patient while endometrial polyp was observed in four patients. In the pre-menopausal patient group, endometrial hyperplasia without atypia was observed in four patients, and an endometrial polyp was observed in nine patients. The difference between the two groups was significant in terms of these findings ($p=0.001$, Table 3).

As a conclusion, PC was performed in 30% of patients with metabolic syndrome consulted with the Gynecology Department and the pathology examination revealed that 50% of these patients were normal while the remaining 50% were reported as having an endometrial polyp and endometrial hyperplasia. In our study, the incidence of endometrial pathologies in patients with metabolic syndrome was calculated as 15%. We suggest that further studies including larger number of patients are required to determine whether routine gynecological examination of patients with metabolic syndrome is necessary or not.

REFERENCES

1. Simpson ER. Aromatization of androgens in women: current concepts and findings. *Fertil Steril* 2002; 77: 6-10.
2. Russo A, Autelitano M, Bisanti L. Metabolic syndrome and cancer risk. *Eur J Cancer*. 2008 Jan;44(2):293-7. Epub 2007 Dec 4
3. Laure D, Annekatrin L, sabina R, Naomi A, Anne C, Susen B, Anne T, Louise H, Kim O, Nathalie C et al. Hormonal, Metabolic, and Inflammatory profiles and endometrial cancer risk within the EPIC Cohort-A Factor Analysis. *Am Journal of Epidemiol*. 2013 177 (8): 787-799. Doi: 10.1093/aje/kws309 First published online : March 13, 2013
4. Zhan Y, wang J, ma Y, Liu Z, Xu H, Lu S, Lu B. Serum insulin-like, growth factor binding protein-related protein 1 (IGFBP-rP1) and endometrial cancer risk in Chinese women. *Int J Cancer*. 2013 Jan 15;132(2):411-6. Doi:10.1002/ijc.27622. Epub 2012 May 18
5. Spesific of hormonal and energy balance in patients with hperplasia and endometrial neoplasia with metabolic syndrome in the background.. *Vopr onkol* 2013;59(1):65-71
6. Campagnoli C, Abba C, Ambroggio S, Brucato T, Pasanisi P Lyfe style and metformin for prevention of endometrial pathology in postmenopausal women.. *Gynecol Endocrinol* 2013 Feb;29(2):119-24. Doi: 10.3109/09513590.2012.706671. Epub 2012 Sep 5
7. Gunter MJ, Hoover DR, Yu H, Wassertheil-Smoller S, Manson JE, Li J, et al. A prospective evaluation of insulin and insulinlike growth factor-I as risk factors for endometrial cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 921-9.
8. Beral V. On Behalf of Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005; 365: 1543-51.
9. Makimura H, Wei J, Dolan-Lobby SE, Ricchiuti V, Grinspoon S. Retinol-Binding Protein levels are increased in association with gonadotropin levels in healthy women. *Metabolism* 2009; 58(4): 479-87.
10. Allen NE, Key TJ, Dossus L, Rinaldi S, Cust A, Lukanova A, et al. Endogenous sex hormones and endometrial cancer risk in women in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) *Endocr Relat Cancer* 2008;15: 485-97.
11. Lukanova A, Lundin E, Micheli A, Arslan A, Ferrari P, Rinaldi S, et al. Circulating levels of sex steroid hormones and risk of endometrial cancer in postmenopausal women *Int J Cancer* 2004; 108: 425-32.
12. Gunter MJ, Hoover DR, Yu H, Wassertheil-Smoller S, Manson JE, Li J, et al. A prospective evaluation of insulin and insulinlike growth factor-I as risk factors for endometrial cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 921-9.
13. Hirasawa A, Makita K, Akahane T, Yokota M, Yamagami W, Banno K, Susumu N, Aoki D. Hypertriglyceridemia is frequent in endometrial cancer survivors.. *Jpn J Clin Oncol* 2013 Nov;43(11):1087-92. doi:10.1093/jjco/hyt125. Epub 2013 Sep 1
14. Bueloni-Dias FNI, Spadoto-Dias D, Delmanto LR, Nahas-Neto J, Nahas EA. Metabolic syndrome as a predictor of endometrial polyps in postmenopausal women. *Menopause*. 2016 Jul;23(7):759-64. doi: 10.1097/GME.0000000000000616.
15. Association between endometrial cancer and metabolic syndrome. Shou HF, Ni J, Zhu T, Chen JH, Zhang X, Xu XX, Chen L, Yu H. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2010 Feb;45(2):128-31. Chinese.
16. Tone B, Tanja S, Annekatrin L, Steinar T, Randi S et al. Metabolic Syndrome and Endometrial Carcinoma.. *Am J Epidemiol* 2010 Apr 15;171(8): 892-902. Doi:10.1093/aje/kwq006. Epub 2010 Mar 10
17. Ni J, Zhu T, Zhao L, Che F, Chen Y, Shou H, Yu A. Metabolic syndrome is an independent prognostic factor for endometrial edencarcinoma *Clin Transl Oncol*. 2015 Oct;17(10):835-9. Doi 10.1007/s12094-015-1309-8 Epub 2015 Aug 11.
18. Trabert B, Wentzensen N, Felix AS, Yang HP, Sherman ME, Brinton LA. Metabolic syndrome and risk of endometrial cancer in the United states: a study in the SEER- medicare linked database. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015 Jan;24(1):261-7. Doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0923.
19. Ni J, Lou H, Zhu T, Zhao L, Shou H. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* Association between metabolic syndrome and prognosis of endometrioid carcinoma]. 2014 Oct;49(10):768-71. Chinese
20. Tangjitgamol S, Khunnarong J, Srijaipracharoen S. Medical morbidities in endometrial cancer patients. *Int Gynecol Cancer* 2014 Nov;24(9):1623-7. Doi: 10.1097/IGC.0000000000000291.
21. Nilgün GÜDÜCÜ Herman İŞÇİ Alin BAŞGÜL YİĞİTER İlkan DÜNDER. Relationship of Endometrial Thickness with Metabolic Parameters and Sex-steroids in Postmenopausal Women. 2013 Düzce Medical Journal e-ISSN 1307- 671X www.tipdergi.duzce.edu.tr. duzceptipdergisi@duzce.edu.tr
22. Özdemir S, Batmaz G, Ates S, Celik C, Incesu F, Peru C. Relation of metabolic syndrome with endometrial pathologies in patients with abnormal uterine bleeding *Gynecol Endocrinol*. 2015;31(9):725-9. doi: 10.3109/09513590.2015.1058355. Epub 2015 Jul 16.

Hypogastric Artery Ligation for Obstetrical Haemorrhage: Cohort Analysis of a Single Surgeon Experience

Obstetrik Hemorajide Hipogastrik Arter Ligasyonu: Tek Cerrah Deneyiminin Kohort Analizi

İlker KAHRAMANOĞLU ¹, Asli AZEMI ¹, Hasan TURAN ¹, Fuat DEMIRKIRAN ¹

1. Istanbul University, Cerrahpasa School of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Division of Gynecologic Oncology, Istanbul

ABSTRACT

Objective: Hypogastric artery ligation (HAL) is a life-saving procedure for severe postpartum haemorrhage (PPH). It should be performed as fast as possible when needed. In this study, a single surgeon's experience in HAL for controlling PPH was presented.

Material and Methods: Cases in whom HAL performed in emergency setting by the same surgeon in between 2015 and 2018 were included in this retrospective cohort study. The technique of the procedure was the same for all cases. Data were extracted from hospital's records.

Results: A total of 6 patients were included into the analysis. Indications for HAL were as follows: uterine atony in 3 (50%) cases, placenta previa in 2 (33.3%) cases and ablatio placenta in one case (16.7%). There were no intraoperative complication. The success rate of HAL was 83.3%, as one of the 6 patient underwent re-laparotomy. Within a median follow-up time of 13 months, only one patient attempted to conceive and succeeded.

Conclusion: HAL is an effective procedure for the management of PPH. Entering to the retroperitoneum directly over the hypogastric artery may fasten the procedure.

Keywords: hypogastric artery, internal iliac artery, haemorrhage, B-Lynch

ÖZET

Amaç: Hipogastrik arter ligasyonu, ciddi postpartum kanamada hayat kurtarıcı bir işlemdir. Gerekteğinde mümkün olan en hızlı şekilde uygulanmalıdır. Bu çalışmada, tek cerrahın postpartum kanama kontrolünde hipogastrik arter ligasyonu deneyimi sunulmuştur.

Gereç ve Yöntemler: Bu retrospektif kohort çalışmaya, 2015-2018 yılları arası, acil koşullarda aynı cerrah tarafından hipogastrik arter ligasyonu uygulanan hastalar dahil edilmiştir. Tüm vakalarda aynı işlem tekniği uygulanmıştır. Veriler, hastane kayıtlarından elde edilmiştir.

Bulgular: Toplam 6 hasta, analize dahil edilmiştir. Hipogastrik arter ligasyonu endikasyonları şu şekilde olmuştur: 3 vaka (%50) uterin atoni, 2 vaka (%33.3) plasenta previa ve 1 vaka (%16.7) ablasyo plasenta. İntraoperatif komplikasyon bulunmadı. Altı hastadan biri relaparotomiye alındığı için, hipogastrik arter ligasyonunun başarı oranı %83.3 olarak bulundu. 13 aylık ortanca takip süresince, sadece bir hasta gebe kalmak istedi ve kaldı.

Sonuç: Hipogastrik arter ligasyonu, postpartum kanama kontrolünde etkili bir yöntemdir. Retroperitona direk hipogastrik arter üzerinden girmek, işlemi hızlandırabilir.

Anahtar Kelimeler: hipogastrik arter, internal iliak arter, hemorajji, B-Lynch

Contact:

Corresponding Author: İlker KAHRAMANOĞLU

Adress: Cerrahpasa Tıp Fakültesi Yerleşkesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Fatih, İstanbul, Türkiye

e-Mail: ilkerkahramanoglu@gmail.com

Tel: +90 (533) 474 64 97

Submitted: 09.06.2018

Accepted: 14.07.2018

DOI: <http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.432536>

INTRODUCTION

Postpartum haemorrhage (PPH) has been one of the most common causes of maternal mortality, causing 25% of all deaths [1]. Early suspicion and intervention are crucial in the management. Otherwise, severe loss of blood may lead to hypovolemic shock and coagulopathy resulting from reduced coagulation factors. Uterine massage and medical therapy with uterotonics have been used as first steps in the management of PPH. When these methods are not adequate to reduce bleeding, surgical techniques should be performed.

To date, various surgical techniques such as compression sutures, uterine artery ligation, use of intrauterine balloon tamponade have been described in PPH [2]. In addition, hypogastric artery ligation (HAL) can be performed in experienced hands to preserve uterus. However, hysterectomy should always be kept in mind as the final option to save the mother's life.

HAL has been shown to decrease pelvic and uterine perfusion up to 80% without affecting fertility [3]. The need for detailed anatomical knowledge and surgical experience are the main obstacles for that procedure is not used more prevalently. As there is a race against time during surgery of PPH, rapid ligation of hypogastric arteries is important.

In this study, we tried to evaluate the clinical outcome of HAL along with other surgical techniques performed by the same surgeon to control PPH.

MATERIAL AND METHOD

This retrospective cohort study was conducted at the Department of Obstetrics and Gynecology of Cerrahpasa School of Medicine, Istanbul University. Patients who underwent HAL between 03/2015 and 05/2018 were retrospectively evaluated. The data including age, gravida-parity, details regarding birth and surgery, gestational week at the time of birth, pre- and postoperative whole blood count parameters, transfused blood components, maternal and neonatal morbidities and mortalities were extracted from patients' medical charts. A total of 19 patients were found. Patients who underwent 'elective' HAL (prophylactic HAL for placenta accreta: n=3) or those cases performed by another surgeon (n=10) were excluded.

Finally, six patients who underwent HAL performed by I.K. in emergency setting were included into analysis.

Intervention for PPH was as follows: Uterine fundal massage was performed to stimulate contractions. As a first line pharmacological therapy, oxytocin up to 60 IU and ergometrine were administered. Bilateral uterine arteries were ligated in all cases. B-Lynch compression suture was placed in 3 cases with uterine atony. Bilateral HAL was performed in all cases.

The technique of HAL was as follows for all of the included cases: The bowels are packaged and the surgical area was cleared off the bowel segments. The peritoneum over the common iliac artery bifurcation down to the anterior surface of the hypogastric artery was incised and enlarged in such a way that a distance between the ureter and the hypogastric artery is kept. The capsular soft tissue surrounding the hypogastric artery was opened. Hypogastric artery was freed and ligated 2-3 cm distal to the origin using two separated absorbable sutures. The study was approved by the Ethics Committee of Istanbul University Cerrahpasa School of Medicine. The manuscript was prepared in accordance with the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) guideline [4]. Standard descriptive statistics were applied in the analysis. Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used.

RESULTS

Clinical characteristics of the study cohort are presented in Table 1. The mean age of the patients was 31.1 years. Among 6 patients, two were nulliparous and remaining were multiparous. Mean gestational age was 37.3 weeks and mean birth weight of the infants was 2790 grams. Mean preoperative platelet count was 227000. Mean preoperative and postoperative hemoglobin 6 hours after surgery were 11.6 g/dL and 9.3 g/dL, respectively. The mean duration of surgeries was 69.5 minutes. Almost 3 units of erythrocyte suspension and 3 units of TDP were given to the patients. Only one patient received 3 units of fibrinogen, as it was not available in our hospital at the time surgeries of the remaining 5 patients. Indications for HAL were uterine atony in 3 (50%) cases, placenta previa in 2 (33.3%) cases and ablatio placenta in one case (16.7%) (Table 2).

There were no intraoperative complications (Table 3). One of the 6 patients went to ICU postoperatively and stayed for 3 days. This patient was underwent a second surgery for a suspicion of a continued bleeding and total hysterectomy was performed. Another patient developed acute renal insufficiency on postoperative 1st day and resolved on the postoperative 3rd day.

Within a median follow-up time of 13 months, only one patient attempted to conceive. She had an ongoing pregnancy at the time of submission of the study.

Table 1: Demographic and clinical variables of the patients.

Characteristics	Mean±SD
Age (years)	31.1±4
Gravidity (n)	2.1±0.2
Parity (n)	1.6±0.2
Gestational age (weeks)	37.3±4.1
Birth weight (grams)	2790±923
Preoperative platelet ($\times 10^3$ count)	227±70
Preoperative hemoglobin (g/dL)	11.6±0.9
Postoperative hemoglobin 6 hours after surgery (g/dL)	9.3±0.9
Duration of operation (minutes)	69.5±28.1
Transfusion of erythrocyte suspension (units)	3.1±2.7
Transfusion of TDP suspension (units)	2.9±2
Transfusion of thrombocyte suspension (units)	0.1±0.9
Transfusion of fibrinogen suspension (units)	0.5±2.5

Table 2: Indications for hypogastric artery ligation.

Indications	n (%)
Uterine atony	3 (50)
Placenta previa	2 (33.3)
Ablatio placenta	1 (16.7)

Table 3: Maternal outcome within perioperative period.

Indications	n (%)
Uterine atony	3 (50)
Placenta previa	2 (33.3)
Ablatio placenta	1 (16.7)

DISCUSSION

As the leading cause of maternal mortality, PPH is responsible for 35% of maternal deaths [5]. Developing countries experiences higher number of maternal deaths compared to developed countries [6]. PPH-related morbidities and mortality can easily be prevented with medical and surgical interventions. In this study, we showed that HAL along with medical and other surgical steps may be used successfully in the management of PPH.

HAL has been accepted as an effective way of controlling PPH. Burchell [7] showed that HAL reduces pelvic blood flow and pulse pressure by 49% and 85%, respectively. The clinical success rate was reported to be between 40% and 100% [8]. In our cohort, the success rate of HAL was 83.3%, as one of the 6 patient underwent re-laparotomy.

The delay in applying surgical steps when conservative methods have failed is one of the reasons that PPH becomes fatal [9]. The another reason may be the loss of time during surgical management. When other surgical steps such as uterine artery ligation, compression sutures, uterine balloon tamponade have failed, bilateral HAL should be performed as quickly as possible. Even though time was not counted during HAL in our study, we assume that both hypogastric arteries may be ligated within 5 minutes in experienced hands.

Reaching the retroperitoneum may be the main reason of time taking step in HAL. Surgeon can reach retroperitoneal iliac arteries using one of two ways: First, a peritoneum between round ligament and infundibulopelvic ligaments is opened parallel to the infundibulopelvic ligament. After dissection of loose tissue, the vessels and the ureter are seen. Secondly, the anatomy of common iliac artery bifurcation and the course of hypogastric artery are examined over the peritoneum. Afterwards, the peritoneum over the hypogastric artery is cut while observing the ureter. In our points of view, the latter is the easiest and fastest way of reaching hypogastric artery, considering the distance between peritoneum and the hypogastric artery. Even minor bleeding that occur while dissecting the soft tissue may block the clear view of the anatomy, induce panic and cause waste of time in the first method. After the hypogastric artery is reached, the fascia surrounding the artery should be dissected. After the artery is freed, right-angle is passed just under the artery, caring for hypogastric and external iliac veins. Even though some authors suggest that passing the clamp from lateral to medial is safer because of the risk of damage to the external iliac vein, we believe that after dissection of hypogastric artery, it is up to surgeon's preference in emergent conditions. One of the most important point is the posterior branches of the hypogastric artery. A fast palpation of the posterior surface of the arterial part where the clamp will pass may be helpful in avoiding a possible damage to the posterior arterial branches.

The major strength of our study is that all procedures were performed by the same surgeon in the same fashion. The main limitation is its retrospective design and the small number of included patients.

In conclusion, once conventional medical and surgical managements fail, HAL is an effective and safe method in controlling PPH and preserving fertility. We suggest that peritoneum over the hypogastric artery should be used for timely HAL.

REFERENCES

1. World Health Organization (2009) *Guidelines for Management of Postpartum Haemorrhage and Retained Placenta*. WHO, Geneva, Switzerland. http://apps.who.int/rhl/archives/guideline_pphmanagement_kumars_com/en/index.html
2. Kaya B, Damarer Z, Daglar K, Unal O, Soliman A, Guralp O. Is there yet a role for internal iliac artery ligation in obstetric hemorrhage with the current gain in popularity of other uterus sparing techniques? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017 Jun;30(11):1325-1332.
3. Camuzcuoglu H, Toy H, Vural M, Yildiz F, Aydin H. Internal iliac artery ligation for severe postpartum hemorrhage and severe hemorrhage after postpartum hysterectomy. *J Obstet Gynaecol Res*. 2010; 36(3): 538- 43.
4. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies, *BMJ* 2007;335:806–8.
5. Countdown to 2015: Maternal, Newborn and Child Survival [Internet]. WHO and UNICEF, 2012. Available at: <http://www.countdown2015mnch.org/documents/2012Report/2012-Complete.pdf>.
6. Miller S, Lester F, Hensleigh P. Central European University. *Prevention and Treatment of Postpartum Hemorrhage: New Advances for Low-Resource Settings. The Journal of Midwifery & Women's Health*, 2004, 49(4):283–92.
7. Burchell RC. Internal iliac artery ligation: Hemodynamics. *Obstet Gynecol* 1964 ;24: 737-9.
8. Sentilhes L, Vayssiere C, Deneux-Tharoux C, Aya A, Bayoumeu F, Bonnet M, et al. Postpartum hemorrhage: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF) in collaboration with the French Society of Anesthesiology and Intensive Care (SFAR). *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2016;198:12-21.
9. Joshi V, Otiv S, Majumder R, Nikam Y, Shrivastava M. Internal iliac artery ligation for arresting postpartum haemorrhage. *BJOG* 2007;114:356–361.

Gonadotropinlerle Ovulasyon İndüksiyonu ve İntrauterin İnseminasyon Yapılan Açıklanmayan İnfertil Çiftlerde HCG Günü Endometrial Kalınlık ve Paterninin Tedavi Başarısına Etkisi

The Effect of Thickness and Pattern of Endometrium on Success Rate on HCG Day in Infertile Couples Treated with Ovulation Induction Via Gonadotropins and Intrauterine Insemination

Şebnem Erol TÜRKYILMAZ ¹, Gürcan TÜRKYILMAZ ², Murat APİ ³

1. İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul

2. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul

3. Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Amaç: Kontrollü ovulasyon indüksiyonu ve intrauterin inseminasyon (OI-IUI) tüm dünyada infertil çiftlerde ilk basamak tedavi olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada OI-IUI yapılan nedeni belirlenemeyen infertilite olgularında HCG günü değerlendirilen endometrial kalınlık ve paternin tedavi başarısına etkisini inceledik.

Gereçler ve Yöntem: Bu çalışmada Şubat 2013-Eylül 2013 tarihleri arasında nedeni belirlenemeyen infertilite tanısı alan 101 çift ve 132 IUI siklusu prospektif olarak incelendi.

Bulgular: 132 siklusta 22 gebelik elde edildi ve siklus başına gebelik oranı %16.6 hasta başına gebelik oranı %21.7 olarak hesaplandı. Gebelik pozitif ve negatif olan grupta kullanılan FSH dozu, stimülasyon süresi, bazal FSH, bazal E2, TPMSS, IUI siklus sayısı, folikül çapı arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Gebelik pozitif olan grupta infertilite süresi 2.1 ± 1.4 yıl gebelik negatif olan grupta 4.1 ± 2.3 yıldır ve bu fark anlamlı olarak daha kısaydı ($p < 0.05$). Gebelik pozitif olan grupta antral folikül sayısı ve HCG günü folikül sayısı gebelik negatif olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. HCG günü yapılan endometrial değerlendirmede gebelik elde edilen grupta 9.8 ± 1.1 mm, gebelik elde edilemeyen grupta ise 9.6 ± 3.5 mm ölçüldü ve endometrial kalınlığın veya endometrium paterninin her iki grup arasında anlamlı farklılık göstermediği görüldü.

Sonuç: İnfertilite tedavisinde OI-IUI uygulanan hastalarda HCG günü ölçülen endometrial kalınlık ve endometrial paternin gebelik oranlarını etkilemediği görüldü.

Anahtar Kelimeler: infertilite, ovulasyon indüksiyonu, endometriyum, ultrasonografi

ABSTRACT

Objective: Ovulation induction and intrauterine insemination is the first line therapy chosen for infertile couples. In this study, we investigated the effect of endometrial thickness and endometrial pattern; examined on HCG day, on the success rate of OI-IUI performed in unexplained infertility cases on the day of HCG.

Material and Methods: In this study 101 couples and 132 IUI cycle who were diagnoses unexplained infertility were examined prospectively.

Results: 22 successful pregnancy was achieved in 132 cycles, the rate of pregnancy was calculated as %16.6 per cycle and %21.7 per patient. There was no significant difference between

clinically proved pregnancy-positive and negative outcome groups regarding FSH dosage, duration of stimulation, basal FSH level, basal E2, TPMSS, number of IUI cycle, follicle diameter. Infertility period was calculated as 2.1 ± 1.4 years, and 4.1 ± 2.3 years positive and negative outcome groups respectively. The difference was statistically significant ($p < 0.05$). The number of antral follicle and follicle count on HCG day was significantly different on pregnancy positive group compared to pregnancy negative group ($p < 0.05$). Endometrial thickness was measured as 9.8 ± 1.1 mm and 9.6 ± 3.5 mm in groups with positive and negative outcomes respectively. There was no significant difference regarding endometrial thickness and endometrial pattern.

Conclusion: There was no significant difference between pregnancy clinically proven and unproven groups in terms of endometrial thickness and endometrial pattern on the day HCG performed.

Keywords: infertility, ovulation induction, endometrium, ultrasonography

GİRİŞ

İnfertilite, düzenli cinsel ilişki (haftada >2) varlığına ve herhangi bir kontrasepsiyon yöntemi uygulanmamasına rağmen 12 ay içinde gebelik elde edilememesi olarak tanımlanır. Üreme çağındaki çiftlerin yaklaşık %10-15'i infertilite problemi yaşamaktadır. İnfertil çiftlerin %30-40'ında erkek, %40-50'sinde kadın, %20-25'inde hem erkek hem kadın birlikte sorumludur. Mevcut standart tanı yöntemleri kullanılmasına karşın %10-15 çiftte infertilite nedeni bulunamamakta ve açıklanamayan infertilite olarak tanımlanmaktadır (1, 2)

Yardımcı üreme tekniklerinin gelişmesiyle beraber infertilite tedavilerinde başarı oranları artmış ve daha çok infertil çiftin çocuk sahibi olması sağlanmıştır. Tedavi yöntemleri arasında ovulasyon indüksiyonu ve intrauterin inseminasyon (IUI), in-vitro fertilizasyon (IVF) tedavileri bulunmaktadır. Ovulasyon indüksiyonu amacıyla klomifen sitrat ya da gonadotropinler kullanılmaktadır.

IUI diğer yardımcı üreme tekniklerine göre daha ucuz, daha basit ve daha az invaziv olması nedeniyle infertilite tedavisinde sıklıkla başvurulan yöntemlerden biridir. Hasta seçim kriterleri, infertilite nedeni, ovulasyon indüksiyonu metodlarının ve monitorizasyonunun farklılıkları, uygulanan siklus sayısı ve sperm parametreleri IUI başarısını etkileyen faktörlerdir.

İletişim:

Sorumlu Yazar: Şebnem Erol TÜRKYILMAZ

Adres: İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye

Tel: +90 (505) 780 86 88

E-Posta: sebnemturkyilmaz@gmail.com

Makale Geliş: 15.09.2018

Makale Kabul: 31.10.2018

DOI: <http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.460247>

Gebeliğin sağlanması için ovulasyon kadar embriyonun implante olabileceği bir endometriumun bulunması şarttır. Ovulasyon ve fertilizasyon sağlansa bile eğer uygun bir endometrium bulunmazsa embriyo implante olamamakta ve tedavi başarısızlıkla sonuçlanmaktadır.

Bu çalışmamızda nedeni belirlenemeyen infertilite hastalarında, gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonu yapılan sikluslarda human gonadotropin (HCG) günü endometrium kalınlığı ve paterninin tedavi başarısını etkileyip etkilemediğini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada Şubat 2013-Eylül 2013 tarihleri arasında Zeynep Kamil Eğitim ve Araştırma Hastanesi infertilite polikliniğine başvuran 101 çift ve 132 IUI siklusu prospektif olarak incelendi.

Her hastada; ayrıntılı anamnez, infertilite süresi, ilave medikal faktörler, koitus sıklığı, geçirilmiş hastalıklar ve operasyonlar, alkol ve sigara alışkanlığı, boy, kilo sorgulandı. Servikal smear ve servikal kültür alınmakta, ayrıntılı fizik muayene ve jinekolojik muayene yapıldı. Laboratuvar incelemesinde; hemogram, HbsAg, anti-HCV, anti-HIV, TSH, T3, T4 ve adet 3.günü bazal FSH, LH, E2, prolaktin, bakıldı. Adet 3.günü bazal transvajinal USG ve adetten sonra HSG yapıldı ve tüm erkeklerden en az 3 günlük cinsel perhiz sonrası masturbasyonla semen örneği alındı.

Kliniğimiz infertilite polikliniğine başvuran çiftlerden erkek hastalar hastanemiz üroloji kliniği tarafından değerlendirildi; ayrıntılı anamnez ve fizik muayene yapıldı. Yine en az bir kez semen analizi çalışıldı. Erkek hastalardan alınan semen analizi en az üç günlük cinsel perhiz sonrası masturbasyon yoluyla steril bir kaba alındı. Ejekulatta likefaksiyon sonrası volüm, pH, vizkozite, sperm sayımı ve hareketliliği DSÖ 2010 kriterlerine, morfoloji ise Kruger strict kriterlerine göre yapıldı.

En az bir yıllık düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebe kalamayan ve çocuk istemi olan, yaşı 35'ten küçük, vücut kitle indeksi 30 ve altında olan, HSG'de en az bir tuba visualize ve akımın normal olduğu gösterilen, TPMSS ≥ 5 milyon üzerinde olan ve adet 3.günü FSH değeri 15 ve altında olan hastalar çalışmamız grubuna dahil edildi.

HSG'de bilateral tubal okluzyon saptanan, bazal FSH değeri 15 ve üstü olan, vücut kitle indeksi 30'un üstünde olan, yaşı 35'in üstünde olan, TPMSS 5 milyonun altında olan, vaginal ultrasonografi de anatomik bir patoloji saptanan veya ek endokrin veya renal, kardiyak, hepatik hastalığı olanlar çalışmamız dışında tutuldu.

IUI uygulanacak tüm hastalara adet 3.günü transvajinal ultrasonografi yapıp antral folikül sayısı değerlendirildi. Ovulasyon indüksiyonuna adet 3.günü rekombinanat FSH başlandı. Tedavi dozları

daha önceki tedavi alan hastalarda önceki tedaviye cevaba göre ve diğer hastalarda gonadotropinler 75IU/ml dozunda başlandı. Hastalar tedavi başlandıktan sonra transvajinal ultrasonografi ve bazı hastalarda E2 düzeyi ile takip edilerek ilaç dozu ayarladı. Hastalar bir iki günde bir TVUSG ile değerlendirilerek folikülometre takibine alındı, 16 mm ve üstü folikül oluştuğunda hastalara 250 mikrogram rekombinanat HCG(Ovitrelle R Serono)sübkütan enjeksiyon yapıldı.

HCG günü hastalara TVUSG yapılarak endometrial kalınlıkları ve endometrium patterni değerlendirildi. Endometrial kalınlık endometrium-myometrium sınırının en dış noktasından başlanarak endometriyumun en geniş olduğu yerde her iki duvar kalınlığı birlikte ölçülerek hesaplandı. Bu esnada endometrium hipoekojen veya hiperekojen iki veya üç tabaka halinde görünüyorsa bu trilaminer pattern olarak tanımlandı. Bu görüntü elde edilemezse ve endometrium tek bir tabaka şeklinde izlenirse non-trilaminer pattern olarak tanımlandı.

IUI işlemi HCG dozundan 36 saat sonra bir kez gerçekleştirildi. İşlem öncesi vulva, vajen, serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra hazırlanmış sperm (0,5 ml olacak şekilde) yumuşak inseminasyon kateteri kullanılarak yavaşça intrauterin kaviteye enjekte edildi. IUI sonrası bütün hastalara luteal faz desteği (vaginal progesteron) verildi.

IUI sonrası başarı kriteri klinik gebelik olarak alındı. Klinik gebelik tanısı kese izlenerek saptandı.

Bulgular siklus başına klinik gebelik elde edilen ve klinik gebelik elde edilmeyen grupların verileri değerlendirilerek karşılaştırıldı.

Çalışmamızın verilerinin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, oran, frekans değerleri kullanıldı. Verilerin dağılımına Kolmogorov-Smirnov test ile bakıldı. Niceliksel verilerin analizinde bağımsız örneklem t test ve Mann-Whitney u test kullanıldı. Niteliksel verilerin analizinde ki-kare test kullanıldı. Etki düzeyinde lojistik regresyon analizi kullanıldı. Analizlerde SPSS 20.0 programı kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmamız Şubat 2013-Ekim 2013 tarihleri arasında Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi infertilite polikliniğine başvuran ve çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan toplam 101 çift ve 132 IUI siklusu üzerinde yapıldı. Olgularda kadın yaşı 21-35 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 28.7 ± 4 olarak saptandı. Hastaların ortalama vücut kitle indeksi 26.1 ± 4.0 kg/m² ve ortalama infertilite süresi 3.9 ± 2.2 yıl olarak bulundu. Olguların ortalama bazal FSH düzeyi 7.4 ± 1.8 IU/L ve ortalama antral folikül sayısı 10.9 ± 1.9 idi. Hastalara en az 1 en çok 3 IUI siklusu uygulandı ve ortalama siklus sayısı 1.9 ± 0.6 olarak bulundu. Hastaların IUI öncesi demografik ve klinik özellikleri Tablo-1'de özetlenmiştir.

Tablo 1: Hastaların İUİ öncesinde demografik ve klinik özellikleri.

Parametre	Ortalama ve ± standart deviasyon (minimum-maksimum)
Kadın yaşı	28.7±4.1 (21-35)
Erkek yaşı	32.7±4.3 (23-45)
VKİ	26.1±4.0 (19-34)
İnfertilite süresi	3.9±2.2 (1-11)
Toplam FSH dozu	657±227 (350-1850)
Stimülasyon süresi	8.6±2.7 (5-19)
Bazal FSH	7.4±1.8 (4-14)
Bazal E2	47.2±17 (17-100)
TPMSS	36.7±23.2 (6-112)
Antral folikül sayısı	10.9±1.9 (7-15)
IUI sıklık sayısı	1.9±0.6 (1-3)

VKİ: Vücut kitle indeksi, FSH: Foliküler stimulan hormon, E2: Öst-radiyol

132 siklusta 22 gebelik elde edildi ve siklus başına gebelik oranı %16.6 hasta başına gebelik oranı %21.7 olarak hesaplandı. Gebelik pozitif ve negatif olan grupta kullanılan FSH dozu, stimülasyon süresi, bazal FSH, bazal E2, TPMSS, IUI siklus sayısı, folikül çapı arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Gebelik pozitif olan grupta infertilite süresi gebelik negatif olan gruptan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha kısaydı ayrıca, gebelik pozitif olan grupta antral folikül sayısı ve HCG günü folikül sayısı gebelik negatif olan gruptan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti. HCG günü yapılan endometrial değerlendirilmede endometrial kalınlığın veya endometrium paterninin her iki grup arasında anlamlı farklılık göstermediği görüldü.

Gebeliğin pozitif olmasının belirlenmesinde tek değişkenli olarak değerlendirildiğinde, kullanılan FSH dozu, stimülasyon süresi, bazal FSH, bazal E2, TPMSS, IUI siklus sayısı, folikül çapı, HCG günü endometrial pattern trilaminer oranı, endometrial pattern kalınlığının anlamlı ($p > 0,05$) bir etkisi görülmedi. Gebelik elde edilen ve edilemeyen grupların demografik ve klinik özellikleri Tablo-2 ve Tablo-3'te özetlenmiştir.

Gebeliği ön görmede endometrial kalınlık için sınır değer 7 mm kabul edildiğinde gebelik negatif olan grupta endometrium kalınlığı < 7 hasta oranı gebelik pozitif olan gruptan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti (Tablo-4). Kadın yaşı, VKİ, folikül sayısı, ve antral folikül sayısının tek değişkenli olarak değerlendirildiğinde gebeliğin elde edilmesi üzerine anlamlı ($p < 0,05$) etkisi görüldü. Yine çok değişkenli olarak değerlendirildiğinde VKİ, folikül sayısı, ve antral folikül sayısının gebeliği ön görmede bağımsız etkisi ($p < 0,05$) saptandı.

Tablo 2: Hastaların HCG uygulama günündeki klinik bulguları.

Parametre	Ortalama ve ± standart deviasyon (minimum-maksimum veya %)
Folikül sayısı	1: 107 (81.1%) 2:25 (18.9%)
Folikül çapı (mm)	17.7±1.3 (16-21)
HCG günü trilaminer endometrial patern	Evet: 99 (75%) Hayır: 33 (25%)
HCG günü endometrial kalınlık (mm)	9.7±3.2 (5-28)

HCG: human koryonik gonadotropin

Tablo 3: Gebelik elde edilen ve elde edilemeyen olguların demografik ve klinik bulgularının karşılaştırılması.

Parametre	Gebelik pozitif	Gebelik negatif	P
Kadın yaşı	26.5±3.5	29.1±4.0	0.61
Erkek yaşı	30.2±3.3	33.2±4.4	0.17
VKİ	23.5±2.9	27.6±4.1	0.02
İnfertilite süresi	2.1±1.4	4.1±2.3	0.03
Toplam FSH dozu	655±231	658±227	0.78
Bazal FSH	7.0±1.6	7.4±1.8	0.26
Bazal E2	47.1±18.2	47.3±16.9	0.94
TPMSS	36.8±20.2	36.3±23.8	0.41
Antral folikül sayısı	12.3±1.6	10.7±1.9	0.03
HCG günü ortalama folikül çapı	18.1±5.4	17.6±3.6	0.51
HCG günü folikül sayısı	1: 12 (%54.5) 2: 10 (%45.5)	1: (%86.4) 2: (%13.6)	0.01
HCG günü trilaminer endometrium	Evet: 17 (77.8%) Hayır: 5 (22.2%)	Evet: 82 (74.5%) Hayır: 28 (25.5%)	0.78
HCG günü endometrium kalınlığı	9.8±1.1	9.6±3.5	0.32

Tablo 4: HCG günü ölçülen endometrial kalınlığın gebelik pozitif ve gebelik negatif olgular arasında karşılaştırılması.

Parametre	Gebelik pozitif	Gebelik negatif	p
HCG günü endometrial kalınlık	<7 mm: 0 (0%) >7 mm: 22 (100%)	<7 mm: 21 (19%) >7 mm: 89 (81%)	0.025

TARTIŞMA

Ovulasyon indüksiyonu ve İUİ en az bir intakt fallop tüpü olan kadınlarda servikal faktör, hafif-orta endometriozis ve hafif-orta şiddette erkek faktörü olan ve açıklanamayan infertilite olgularında sıklıkla ilk tedavi seçeneği olarak düşünülmektedir (3, 4). Çalışmamızda nedeni belirlenemeyen infertil çiftlerde gonadotropinlerle kontrollü ovulasyon indüksiyonu ve İUİ uygulanana hastalarda HCG günü ölçülen endometrial kalınlığın ve endometrial patternin gebelik başarısını etkileyip etkilemediğini araştırmayı amaçladık. Çalışmada 101 çiftte 132 IUI uygulanmış ve gebelik başarısı siklus başına %16.6 ve çift başına %21.7 olarak tespit edildi. Bu oran literatürdeki diğer çalışmalarla benzerdir (5, 6).

Çalışmamızda HCG günü endometrial kalınlık gebelik elde edilenlerde 9.8±1.1 mm, gebelik oluşmayanlarda 9.6±3.5 mm bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlı değildir; ancak endometrial kalınlık için 7 mm sınır değer alındığında bu değer altındaki olgularda hiç gebelik gelişmemiştir ve bu istatistiksel olarak anlamlıdır. Aynı şekilde gebelik oluşan olgularda endometriumda trilaminer patern %77.8 gebelik oluşmayan grupta ise %74.5 oranında görülmüştür ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Literatüre baktığımızda endometrial kalınlık ve IUI başarısı karşılaştıran birçok çalışma farklı sonuçlar ortaya koymaktadır. Esmailzadeh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gebelik elde edilenlerde HCG günü ölçülen ortalama endometrial kalınlık 10,1 mm ve gebelik elde edilemeyen olgularda ortalama endometrial kalınlık 7,7 mm bulunmuştur ancak devam eden gebelikler ve abortus ile sonuçlanan gebelikler karşılaştırıldığında endometrium

kalınlıkları arasında anlamlı fark saptanamamıştır (7). Noyes ve arkadaşları ile Weissman ve arkadaşlarının yayınlamış olduğu benzer çalışmalarda endometrial kalınlık ile IUI başarısı arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ve endometrial kalınlık arttıkça gebelik oranlarının arttığını bildirmişlerdir (8, 9). Buna karşılık Kolibianakis ve arkadaşları HCG günü endometrial kalınlık ve tedavi başarısı arasında bir korelasyon olmadığını saptamışlardır (10). Coulam ve arkadaşları, Schild ve arkadaşları ve Kupesis ve arkadaşları optimal endometrial kalınlığın 8-15 mm arasında olduğunu ifade etmişlerdir (11-13). Reuter ve arkadaşları 8 mm ve altındaki endometrial kalınlık olgularında gebelik elde edilemediğini ifade etmiştir (14). Tsai ve arkadaşları 110 hastayı inceledikleri çalışmalarında endometrial kalınlık ve gebelik başarısı arasında anlamlı ilişki gösterememişlerdir (15). Dickey ve arkadaşları ise 200 hastayı inceledikleri çalışmalarında endometrial kalınlık 9 mm ve üzerinde olan hastalarda tedavi başarısının anlamlı olarak fazla olduğunu göstermişlerdir (16). Bizim çalışmamızda gebelik oluşan olgularda endometrial kalınlık $9,8 \pm 1,0$ mm ve gebelik oluşmayan grupta $9,6 \pm 3,5$ mm tespit edildi ve gebelik başarısını öngörmeye anlamlı bir değişken olmadığı sonucuna varıldı; ancak endometrium kalınlığı 7 mm ve altı olan olgularda hiç gebelik gelişmedi.

Endometrium kalınlığı kadar endometrium paterni ve doppler USG ile incelenen kan akımı da literatürde birçok çalışmada incelenmiştir. Tsai ve arkadaşları 110 çifti inceledikleri çalışmalarında trilaminer endometriumun gebelik başarısını öngörmeye anlamlı olduğu sonucuna varmışlardır (15). Dickey ve arkadaşları ise 200 hastayı ve 474 siklusu inceledikleri çalışmalarında endometrial patern ve gebelik olasılığı arasında anlamlı ilişki tespit etmişlerdir (16). Check ve arkadaşları IVF ET siklusu içeren çalışmalarında endometriumun trilaminer olmasının gebelik oranlarını arttırdığını gösterememişlerdir (17). Bizim çalışmamızda trilaminer paterne sahip olan grupla olmayan grup arasında tedavi başarısı açısından anlamlı bir fark saptanmadı.

Kadınlarda yaş arttıkça folikül sayısı azalmakta, oosit kalitesi düşmekte ve bu durum ovulasyon indüksiyonuna zayıf cevaba neden olmaktadır; yine yaş ile birlikte anöploid riski de artmaktadır. Çalışmamızda gebelik oluşan grupta kadın yaşı $26,5 \pm 3,5$ ve gebelik oluşmayan grupta ise $29,1 \pm 4$ olarak tespit edilmiş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bunun nedeni büyük olasılıkla örneklem sayımızın az olması 35 yaş üstü hastaları çalışmamıza almamızdır. İnfertilite süresi kısa olan hastalarda IUI başarısının daha yüksek olduğunu bildiren çok sayıda yayın mevcuttur. Bizim çalışmamızda gebe kalan grupta infertilite süresi $2,1 \pm 1,4$ yıl, gebe kalamayan grupta ise $4,1 \pm 2,3$ yıl olarak bulunmuş ve gebe kalan grupta infertilite süresi anlamlı olarak daha kısa bulunmuştur. İberico ve arkadaşlarının 1010 sikluslu çalışmasında infertilite süresi 3 yıldan kısa olanlarda başarı oranı %10,6 3 yıldan uzun olanlarda ise %7,1 olarak bulunmuştur (18). Literatüre baktığımızda genel kanı infertilite süresi ne kadar uzun olursa hastalarda IUI başarı şansının azaldığı ve hastaların IVF'e yönlendirilmesi gerektiğidir ancak bu süre ile ilgili net bir görüş birliği yoktur.

Bir kadının fertilité potansiyelini değerlendirmede overlerdeki antral folikül sayısının bilinmesi tedavi başarısını ön görmeye oldukça önemlidir. Transvajinal ultrasonografi ile izlebilen antral folikül sayısı ile histolojik kesitlerde izlenen foliküllerin sayısı arasında önemli korelasyon mevcuttur. Bizim çalışmamızda gebelik oluşan grupta antral folikül sayısı $12,3 \pm 1,6$ ve gebelik oluşmayan grupta $10,7 \pm 1,9$ olarak tespit edildi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Brancsi ve arkadaşları çalışmalarında antral folikül sayısının düşük over cevabını öngörmeye en iyi yöntem olduğunu, bir lojistik model içinde bazal FSH düzeyinin eklenmesinin daha iyi sonuç elde edilmesini sağladığını; ancak bazal E2 ölçümünün ek bir katkı sağlamadığını gösterdiler. Bu çalışmada antral folikül sayısı tek başına düşük cevap verecek hastaları belirlemede en iyi parametre olarak bulunmuştur (19). Frattaelli ve arkadaşları 278 infertil hastanın verilerini retrospektif olarak incelemiş ve 10 ve altında antral folikül sayısının artmış siklus iptal oranlarıyla birlikte olduğunu bulmuşlardır (20).

Birçok araştırmacı IUI sonrası gebelik oranları ile preovulatar folikül sayısı arasında lineer bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bizim çalışmamızda HCG günü 16 mm ve üzeri folikül sayısı 2 olan grupta gebelik oranı anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. 16 mm ve üzeri folikül sayısı 2 olan grupta gebelik olasılığı 5,28 kat daha fazladır. Stone ve arkadaşları 9963 siklusta yaptıkları çalışmada bir folikül için %7,6 iki folikül için %10,1 üç folikül için %8,6 dört folikül için %4 gebelik başarısı bulmuşlar ve sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bildirmişlerdir (21). Plosker ve arkadaşları en az 2 folikül elde edilmesi durumunda gebelik başarısının anlamlı olarak arttığını göstermişlerdir (22).

Çalışmamızda gebelik oluşan grupta BMI $23,5 \pm 2,9$ ve oluşmayan grupta $26,6 \pm 4$ saptanmış ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Soria ve arkadaşlarının 1201 hasta ve 3012 IUI siklusunu inceledikleri çalışmalarında BMI'nin 25 ve üstünde olması ile gebelik şansı anlamlı olarak düşük bulunmuştur (23). McKnight ve arkadaşlarının çalışmasında hastalar BMI >30 ve BMI <30 olarak iki gruba ayrılmış ve BMI düşük olan grupta gebelik şansı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (24). Souter ve arkadaşlarının 477 hasta ve 1189 IUI siklusunu inceledikleri çalışmalarında artan BMI ile beraber daha fazla gonadotropin dozu gereksinimine ve daha az folikül elde edilmesine rağmen gebelik oranlarının normal kilolu kadınlarla benzer olduğunu bulmuşlardır (25).

SONUÇ

Sonuç olarak infertilite tedavisinde ovulasyon indüksiyonu ve intrauterin inseminasyon (OI-IUI) uygulanan hastalarda HCG günü ölçülen endometrial kalınlık ve endometrial paternin gebelik oranlarını etkilemediği sonucu ortaya çıkmıştır. İnfertilite süresi, VKİ, antral folikül sayısı ve HCG günü matür oosit sayısı gebelik oranlarını anlamlı ölçüde değiştirmektedir. Elde ettiğimiz bu bilgiler ile OI-IUI uygulayacağımız hastaları daha iyi seçebilir, tedavi başarısını öngörebilir ve tedavi rejimlerini hastaya göre düzenleyebiliriz

KAYNAKLAR

1. Moghissi KS, Wallach EE. Unexplained infertility. *Fertil Steril*. 1983; 39(1):5-21.
2. Guzick DS, Grefenstette I, Baffone K, Berga SL, Krasnow JS, Stovall DW, Naus GJ. Infertility evaluation in fertile women: a model for assessing the efficacy of infertility testing. *Hum Reprod*. 1994; 9(12):2306-10
3. Collins JA, Crosignani PG. Unexplained infertility: a review of diagnosis, prognosis, treatment efficacy and management. *Int J Gynaecol Obstet* 1992; 39:267.
4. Templeton AA, Penney GC. The incidence, characteristics, and prognosis of patients whose infertility is unexplained. *Fertil Steril* 1982; 37:175
5. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Multiple gestation associated with infertility therapy: an American Society for Reproductive Medicine Practice Committee opinion. *Fertil Steril* 2012; 97:825.
6. Reindollar RH, Regan MM, Neumann PJ, et al. A randomized clinical trial to evaluate optimal treatment for unexplained infertility: the fast track and standard treatment (FASTT) trial. *Fertil Steril* 2010; 94:888.
7. Esmailzadeh S, Faramarzi M. Endometrial thickness and pregnancy outcome after intrauterine insemination. *Fertil Steril*. 2007; 88(2):432-437.
8. Noyes N, Liu HC, Sultan K, Schattman G, Rosen Waks Z. Endometrial thickness appears to be a significant factor in embryo implantation in vitro fertilization. *Hum Reprod* 1995;10:919-922.
9. Weissman A, Gotlieb L, Casper RF. The detrimental effect of increased endometrial thickness on implantation and pregnancy rate and outcome in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril* 1999;71:81-83.
10. Kolibianakis EM, Zikopoulos KA, Fatemi HM, Osmanagaoglu K, Evenpoel J, Van Steirghem A, et al. Endometrial thickness can not predict ongoing pregnancy achievement in cycles stimulated with clomiphene citrate for intrauterine insemination. *Repro Biomed Online* 2004;8:115-8.
11. Coulam CB, Bustillo M, Soenksen DM, Britten S. Ultrasonographic predictors of implantation after assisted reproduction. *Fertil Steril* 1994; 62:1004-1010
12. Schild RL, Knobloch C, Dorn C, Fimmers R, Vander Ven H, Hansman M. Endometrial receptivity in an in vitro fertilization as assessed by spiral artery blood flow, endometrial thickness, endometrial volume, and artery blood flow. *Fertil Steril* 2001;75:361-6.
13. Kupesic S, Bekavac I, Bjelos D, Kurjak A. Assessment of endometrial receptivity by transvaginal color Doppler and three-dimensional power Doppler ultrasonography in patients undergoing in vitro fertilization procedures. *J Ultrasound Med*. 2001; 20(2):125-34.
14. Reuter KL, Cohen S, Furey L, Baker S. Sonographic appearance of the endometrium and ovaries during cycles stimulated with human menopausal gonadotropin. *J Reprod Med*. 1996;41(7):509-14
15. Tsai HD, Chang CC, Hsieh YY, Lee CC, Lo HY. Artificial insemination, role of endometrial thickness and pattern, of vascular impedance of the spiral and uterine arteries and of the dominant follicle. *J Reprod Med* 2000;45:195-200.
16. Dickey RP, Olar TT, Curolle DN, Taylor SN, Rye PH. Endometrial pattern and thickness associated with pregnancy outcome after assisted reproduction technologies. *Hum Reprod*. 1992; 7(3):418-21
17. Check, J.H., Nowroozi, K., Choe, J. and Dietterich. Influence of endometrial thickness and echo patterns on pregnancy rates during in vitro fertilization. *Fertil. Steril*. 1991; 56: 1173-1175
18. Ibérico G, Vioque J, Ariza N, Lozano JM, Roca M, Llácer J, Bernabeu R. Analysis of factors influencing pregnancy rates in homologous intrauterine insemination. *Fertil Steril*. 2004; 81(5):1308-13.
19. Bancsi LF, Broekmans FJ, Eijkemans MJ, de Jong, FH, Habbema Jd, et al. Predictors of poor ovarian response in in vitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve. *Fertil Steril*. 2002;77:328-36.
20. Frattarelli JL, Lauria-Costab F, Miller BT, Bergh A, Scott RT. Basal antral follicle number and mean ovarian diameter predict cycle cancellation and ovarian responsiveness in assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril* 2000;74(3):512-7
21. Stone A, Vargyas JM, Ringler GE, Stein AL, Marrs RP. Determinants of the outcome of intrauterine insemination: analysis of outcomes of 9963 consecutive cycles. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1522-34.
22. Plosker SM, Jacobson W, Amato P. Predicting and optimizing success in an intra-uterine insemination programme. *Hum Reprod*. 1994; 9(11):2014-21.
23. Soria M, Pradillo G, García J, et al. Pregnancy Predictors after Intrauterine Insemination: Analysis of 3012 Cycles in 1201 Couples. *Journal of Reproduction & Infertility*. 2012;13(3):158-166.
24. McKnight KK, Nodler JL, Cooper JJ Jr, Chapman VR, Cliver SP, Bates GW Jr. Body mass index-associated differences in response to ovulation induction with letrozole. *Fertil Steril*. 2011; 96(5):1206-8.
25. Souter I, Baltagi LM, Kuleta D, Meeker JD, Petrozza JC. Women, weight, and fertility: the effect of body mass index on the outcome of superovulation/intrauterine insemination cycles. *Fertil Steril*. 2011;95(3):1042-7.

Serviks Kanserinde Primer Kemoradyoterapi Sonrası Uterusta Sınırlı Rezidu Tümörün Sağkalıma Olan Etkisi

The Survival Effect of Residual Disease on Hysterectomy Specimen Among the Patients
Previously Treated by Chemoradiotherapy

Hamdullah SÖZEN ¹, Merve BAKTIROGLU ¹, Harika YUMLU ¹, İrem USTA ¹
İbrahim YALÇIN ¹, Kamuran İBİŞ ², Seden KÜÇÜCÜK ², Samet TOPUZ ¹, Yavuz SALİHOĞLU ¹

1. İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hast. ve Doğ. AnaBilim Dalı - Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi Bilim Dalı, İstanbul
2. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi AnaBilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Amaç: Primer kemoradyoterapi tedavisi almış ileri evre serviks kanserli hastalarda uterusu sınırlı rezidü tümör miktarının sağkalıma etkisini belirlemek ve bu tarz tümörlerde görüntüleme yöntemlerinin rezidü tümör saptamadaki başarısı saptamak.

Gereçler ve Yöntem: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Jinekolojik Onkoloji Kliniğinde 2009 Nisan-2017 Mayıs ayları arasında opere edilen 31 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastaların klinikopatolojik özellikleri değerlendirilmiştir. Hastalar operasyon öncesi Magnetik Rezonans inceleme (MRI) ve/veya Pozitron Emisyon Tomografi (PET-BT) ile değerlendirilmiştir. Hastalar operasyon sonrası uterus materyalinde tümör miktarına göre i) rezidü tümör yok ii) rezidü tümör <10 mm iii) rezidü tümör > 10 mm olarak üç gruba ayrılmış ve hastaliksiz sağkalım incelemesi yapılmıştır.

Bulgular: Orta yaş 54 olarak hesaplanmıştır. MRI rezidü tümör saptamada sensitivitesi %75 spesifitesi %50 ; PET-BT sensitivitesi %54.5 spesifitesi %50 olarak saptanmıştır. Bir yıllık hastaliksiz sağkalım oranları rezidü olmayan, mikroskobik rezidü olan ve makroskobik rezidü olan hastalarda sırası ile %92.3, %80 ve %38.5 olarak tespit edildi.

Sonuç: Irradiye serviks kanserinde rezidü tümör saptamada görüntüleme yöntemlerinin başarısı kısıtlıdır. Histopatolojik olarak saptanmış rezidü tümörün büyüklüğü arttıkça hastaliksiz sağkalım rakamları azalmaktadır.

Anahtar Kelimeler: serviks kanseri, radyoterapi

ABSTRACT

Objective: to determine the association between the life prospects and residual tumour size on hysterectomy specimen among the group of patients previously treated by primary chemoradiotherapy. Secondary aim of the study is to investigate the success of imaging methods on the same group of patients.

Material and Methods: thirty one patients operated at istanbul university istanbul medical faculty between 2009 april and 2017 october due to insufficient treatment after primary chemoradiotherapy are recruited. Clinicopathological features of these patients were evaluated. Patients are categorized according to residual tumour size on hysterectomy specimen i) no residual tumour in specimen ii) residual tumour size under 10 mm iii) residual tumour size more than 10 mm.

Results: Median age is calculated as 54 . Sensitivity and specificity of magnetic resonance investigation are found 75 percent and 50 percent whereas positron emission tomography sensitivity and specificity are calculated as 54 and 50 percent

İletişim:

Sorumlu Yazar: Hamdullah SÖZEN

Adres: İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum, Çapa, İstanbul

Tel: +90 (212) 414 20 00

E-Posta: drhsozen@gmail.com

Makale Geliş: 26.10.2018

Makale Kabul: 03.12.2018

DOI: http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.487978

respectively. One year disease free survival of no tumour group, microscopic tumour group and macroscopic tumour group are calculated 92 , 80, 38 percent, respectively.

Conclusion: The success of imaging methods on determining residual tumour in uterus is limited. Increasing size of residual tumour proven by histopathological method on uterus is associated with worse prognosis.

Keywords: chemoradiotherapy, cervical cancer

GİRİŞ

Serviks kanseri ülkemizde en sık rastlanan 3. jinekolojik malignitedir (1). 1990'lı yılların sonundan itibaren kemoradyoterapi ileri ve lokal ileri evre serviks kanseri tedavisinde standart yöntem olarak kabul edilmiştir (2, 3). Evre Ib2 yani tümörün 4 cm den büyük olduğu hastalardan itibaren evre IVa tümörlere kadar standart tedavi eksternal radyoterapi ile eşzamanlı uygulanan kemoterapi ve sonrasında eklenen interstisyel brakiterapidir. Bu şekilde bir tedavi programlandırması ile lokal kontrol evre IB de %98 evre II de %93 evre III de %75 'lere ulaşmaktadır (4).

Özellikle lokal ileri evre serviks kanserli hastalarda (Evre Ib2-Evre Iib) adjuvan histerektominin yeri çokça tartışılmış fakat randomize klinik çalışmalarda standart kemoradyoterapi tedavisi sonrası uygulanan histerektominin ortalama sağkalıma etkisi gösterilememesi sebebi ile bu uygulamadan vazgeçilmiştir (5).

Lokal ileri evre serviks kanserli hastalarda uygulanan kemoradyoterapi sonrası rezidü tümör saptanması klinik yönetimde problemler yaratmaktadır. Rezidü tümör serviks kanserinde ileri evrelerde daha da artmaktadır (6). Kemoradyoterapi sonrası rezidü tümör saptanan hastalarda tedavi tartışmalıdır (7). Bu grup hastalarda rezidü tümör sıklığını %30 ile %65 arasında bildiren yayınlar literatürde bulunmaktadır (8, 9). Rezidü tümörü saptamak amacıyla Magnetik Rezonans (MRI), Bilgisayarlı Tomografi (BT), Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) gibi farklı görüntüleme yöntemleri kullanılabilir. PET-BT ile rezidü tümörün metabolik aktivitesi saptanırken MRI ile tümörün boyutu ve yerleşimi belirlenebilmektedir. Kemoradyoterapi alan serviks kanserli hastalarda serviks, vagina ve paraservikal dokulara uygulanan yüksek doz radyoterapi dolayısıyla rezidü tümör saptamada görüntüleme yöntemlerinin başarıları değişkenlik gösterebilmektedir.

Biz de bu retrospektif olarak dizayn edilmiş olan çalışmamızda birincil amaç olarak kemoradyoterapi ile tedavi edilmiş olan lokal ileri serviks kanserli hastalarda rezidü tümör miktarının rekürrens sıklığına ve sağkalım oranlarına etkisini saptamayı amaçladık, ikincil inceleme olarak da görüntüleme yöntemlerinin irradiye serviks kanserinde rezidü tümör saptamadaki başarısını göstermeye çalıştık.

GEREÇ ve YÖNTEM

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Jinekolojik Onkoloji Kliniğinde 2009 Nisan-2017 Mayıs ayları arasında opere edilen 31 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar inoperabl serviks kanseri nedeni (Evre Ib2-III) ile kemoradyoterapi tedavisi almıştır. Bu hastaların uygulanan kemoradyoterapi tedavisine olan yanıtını değerlendirmek amacı ile Abdominopelvik Tomografi, Difüzyon ağırlıklı Magnetik Rezonans İnceleme, 18F-FDG (flouro deoksi glukoz) Pozitron Emisyon Tomografi görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmiştir. Bu görüntüleme yöntemleri ile yapılan incelemeler Radyasyon onkologu, Medikal onkolog, Radyoloji uzmanı, Nükleer tıp uzmanı ve Jinekolog onkolog birlikteliğinde değerlendirilmiştir. Uzak metastazi olan hastalar ve uterus dışı tümör yayılımı olan hastalar dışlanmıştır. Servikste ve/veya parametriumda lokalize tümörü olan fakat pelvik yan duvar, rektum ve mesane mukozası yayılımı olmayan tümöre sahip hastalara operasyon seçeneği sunulmuştur. Çalışmaya dahil edilen hastaların mevcut jinekolojik kanserinin dışında bir malignitesinin olmaması çalışmaya katılma kriteri olarak benimsenmiştir.

Hastalar primer olarak haftalık 50 mg/m² den radyoterapi aldığı süre boyunca Cisplatin tedavisi almıştır. Eksternal Radyoterapi serviks, parametriumlar, uterus ve pelvik lenf nodları alan olarak içerisine alacak şekilde 50 Gy 25 fraksiyondan; Intrakaviter brakiterapi ise 5.5 Gy 5 fraksiyondan uygulanmıştır. Operasyonlar jinekolog onkolog kontrolünde gerçekleştirilmiştir. Cerrahi prosedür olarak ekstrasfasyal histerektomi veya Tip 2-3 radikal histerektomi uygulanmıştır. Operasyon sonrası hastalar kliniğimizde takip edilmiştir. Tüm intraoperatif ve postoperatif komplikasyonlar kayıtlara alınmıştır. Butün histopatolojik incelemeler jinekopatologlar tarafından yapılmıştır. Tümör miktarına göre hastalar 1 cm altı rezidü tümör: mikroskobik tümör/ 1 cm üstü rezidü tümör ise: makroskobik tümör olarak ayrılmıştır.

Hastaların takipleri kliniğimizce yapılmıştır. Hastalar taburcu edildikten sonra her 3 ayda bir jinekolojik muayene, transvaginal ultrason ve pap smear ile değerlendirilmiş, 6 ayda birde tüm batın tomografi ihtiyacı halinde de PET-BT inceleme yapılmıştır.

Retrospektif veri analizine dayanan bu çalışmada tüm klinik bilgiler hastane klinik kayıtlarından alınmıştır. Hasta takipleri tamamen kliniğimizce yapılmış olup bilgiler klinik hasta kayıtlarından alınmıştır.

İstatistiksel analiz SPSS versiyon 23 (IBM Corp. Armonk, NY, USA) kullanılarak yapıldı. Sensitivite cerrahi sonrası rezidü tanısı alan hastalarda pozitif olan tarama yöntemi yüzdesi olarak tanımlandı. Spesifite , cerrahi sonrası rezidü tanısı olmayan hastalarda negatif olan tarama yöntemi yüzdesi olarak tanımlandı. Her iki grup için hastalısız sağkalım analizleri Kaplan-Meier log-rank test kullanılarak hesaplandı. P değeri < 0.05 olan durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

2009-2017 yılları arasında opere olan 31 hasta çalışmaya alınmıştır. Ortanca takip süresi 17 ay (5-41 ay) olarak hesaplanmıştır. Bu hastalarda ortanca yaş 54 (36-82) olarak hesaplanmıştır. Hastaların önemli bir kısmında operasyon öncesi başlangıç evresi evre IIB olarak saptanmıştır. Lokal yayılımı olan fakat 4 cm'den büyük tümörü olan hastalar (Evre Ib2) genel kohort içerisinde %13 ile yer almış olup %6.5 oranında da Evre IV üzeri hastalar kohortta bulunmaktadır. Kohort içerisinde 2 hasta (%6.5) erken evre olmak ile beraber lenf nodu pozitifliği bulgusu taşıdığından dolayı inoperabl olarak kabul edilmiş ve kemoradyoterapi tedavisi alan gruba dahil olmuşlardır (Tablo 1).

Hastaların önemli bir kısmında tümörün histolojik alt tipi skuamöz hücreli karsinom olarak bulunmuştur. Hastaların %74'ünde (23 hasta) skuamöz hücreli karsinom bulunmakta iken servikal adenokarsinom tanısı genel kohortun %13'ünde (4 hasta) adenoskuamöz hücreli karsinom %3.2 (1 hasta) olarak saptanmıştır. Nadir patolojiler içerisinde taşlı yüzük hücreli karsinom, indifferansiye tümör ile karşılaşılmıştır. Bu hastalar kohortta diğer histopatolojik grup içerisinde tanımlanmıştır (Tablo 1).

Kemoradyoterapi tedavisi sonrası operasyon yapılma nedenleri çalışmamızda araştırılmış ve en sık operasyon yapılma nedeni rezidü tümör saptanması olmuştur. 18 hastada (%58.5) görüntüleme yöntemleri ile beraber rezidü tümör saptanmış ve bu hastalara operasyon önerilmiştir. 4 hastada hem rezidü tümör saptanmış hem de brakiterapi uygulanamadığı için operasyon önerilmiştir. Sadece brakiterapi uygulanamadığı için operasyon önerilen hasta sayısı 3 olup kohortta %9.7 ile tanımlanmıştır (Tablo 1).

Operasyon yöntemi seçiminde görüntüleme yöntemlerinden faydalanılmıştır. Görüntüleme yöntemlerinde tümörün uterusu sınırlı olduğu düşünülen olgularda basit tip 1 histerektomi uygulanmış, parametrium tutulumu veya proksimal vaginada şüpheli tutulum olan olgularda ise radikal histerektomi uygulanmıştır. Hastaların %80 inde basit histerektomi uygulanmış 5 hastada ise (%16) radikal histerektomi tercih edilmiştir (Tablo 1).

Hastaların postoperatif dönemde rastlanan uzun dönem komplikasyonu olarak en sık uriner sistem fistülleri izlenmiş olup 4 hastada (%13) postoperatif dönemde ureterovaginal ve vezikovaginal fistül görülmüştür.

Histerektomi sonrası piyesten çıkan tümör miktarı olarak hastalar üç gruba ayrılmıştır. Hastaların önemli bir kısmında (%42-16 hasta) piyeste histopatolojik olarak tümör izlenmemiştir. 5 hastada ise (%) 10 mm altında tümör saptanmış ve bu grup mikroskobik tümör grubu olarak tanımlanmıştır. 13 hastada ise 1 cm üzerinde tümör histopatolojik olarak belirlenmiş olup bu grup makroskobik tümör grubu olarak tanımlanmıştır. Bu üç grubun bir yıllık hastaliksız sağkalım oranları sırası ile %92-%80 ve %38 olarak ölçülmüş olup bu sonuçlar ile piyeste rezidü tümörün sağkalım için önemli bir parametre olduğu bulunmuştur. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0.001) (Tablo 1).

Çalışmada görüntüleme yöntemlerinin kemoradyoterapi tedavisi almış olan hastalardaki başarısı karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir. Görüntüleme yöntemleri içerisinde Pozitron Emisyon Tomografi (PET-BT) ve Magnetik Rezonans İnceleme (MRI) karşılaştırılmıştır. Tek başına Magnetik Rezonans'ın radyoterapi sonrası tümörü saptama sensitivitesi %75 spesifitesi %50 olarak bulunmuştur. Tek başına Pozitron Emisyon Tomografi (PET-BT) ise tümörü saptama sensitivitesi %54.5 iken spesifitesi %50 olarak bulunmuştur (Tablo 1).

Genel kohortta takip süresi içerisinde 17 hastada rekürrens gelişmiştir. Bu genel grup içerisinde %54 ile tanımlanmıştır. 14 hasta (%46) ise takip süresince rekürrens geliştirmemiştir. Operasyon sonrası piyesteki rezidü tümör miktarına göre hastalar gruplara ayrıldığında tümör izlenmeyen grupta istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık ile piyeste 1 cm'den fazla tümöre rastlanan gruba göre 1 yıllık hastaliksız sağkalımın daha iyi olduğu saptanmıştır (Şekil 1).

TARTIŞMA

Serimizdeki 31 hastanın klinikopatolojik özelliklerini incelediğimiz zaman ortalama yaş 54 olarak bulunmuş olup literatürde bu özellikte hastaların olduğu çalışmalar incelendiğinde ortalama yaşın 50-55 arasında kümelendiği gözlenmektedir (8, 9). Hastaların çoğunluğu evre IIB grubunda olup (%58) bu durum kemoradyoterapi tedavisi başlanan serviks kanserlerindeki evre IIB yoğunluğu ile uyumlu gözükmektedir. Histopatolojik alt tip incelendiğinde adenokarsinom oranı %16 skuamöz hücreli karsinom oranı %72 olarak izlenmiştir. Literatürdeki diğer çalışmalara göre adenokarsinom sıklığı çalışmamızda bir miktar daha yüksek izlenmiştir (5, 8).

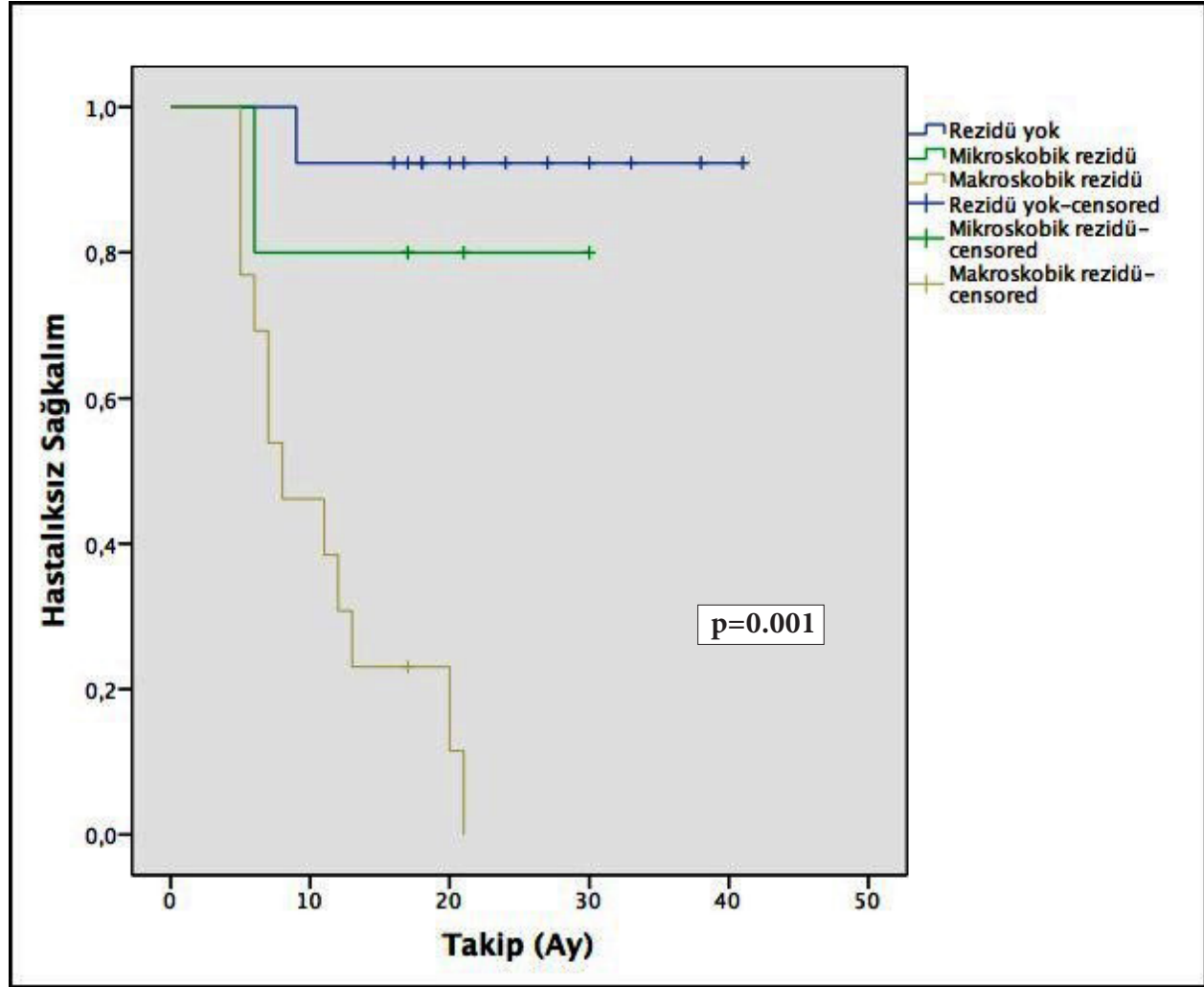
Operasyon yapılan hastaların dağılımı incelendiği zaman en yüksek sıklığın rezidü tümör saptanan ve/veya brakiterapi uygulanamayan hastalar olduğu bulunmuştur. Bu iki grup hastaların %80 ini oluşturmaktadır.

Hastaların %42'sinde piyeste 1 cm'den daha fazla tümör saptanmıştır. Bu grup makroskobik tümör grubu olarak tanımlanmıştır. Kohortun %16'sında mikroskobik tümör saptanmış yine %42'lik hasta grubunda piyeste tümör saptanmamıştır.

Tablo 1: Klinikopatolojik Bulgular.

Yaş (Ortanca)	54 (36-82)
Başlangıç Klinik Evre	
Evre Ib1	2 (%6.5)
Evre Ib2	4 (%13)
Evre Ila	2 (%6.5)
Evre Iib	18(%58.5)
Evre IIIa-IIIb	1 (%3.2)
Evre IVa-IVb	2 (%6.5)
Bilinmeyen	2 (%6.5)
Histolojik Tip	
Skuamöz Hüc.	23(%74)
Adenokarsinom	5 (%16)
Adenoskuamöz karsinom	1 (%3.2)
Diğer	2 (%6.4)
Operasyon Nedeni	
Rezidu tümör olması	18 (%58.5)
Rezidu tümör ve brakiterapi yapılamaması	4 (%13)
Brakiterapi uygulanamaması	3 (%9.7)
Diğer	6 (%19.5)
Operasyon Türü	
Tip 1 Histerektomi	25 (%80)
Radikal Histerektomi	5 (%16)
Egzenterasyon	1 (%4)
Piyeste tümör miktarı	
Tümör yok	13 (%42)
Mikroskobik tümör	5 (%16)
Makroskobik tümör	13 (%42)
Nüks gelişimi	
Rekürrens yok	17 (%54)
Rekürrens var	14 (%46)
Hastaliksız Sağkalım Oranları (1 yıllık)	
Tümör yok	%92.5
Mikroskobik tümör	%80
Makroskobik tümör	%38.5
Magnetik Rezonans İnceleme	
Sensitivite	%75
Spesifite	%50
Pozitron Emisyon Tomografi	
Sensitivite	%54,5
Spesifite	%50

Şekil 1: Rezidü tümör durumuna göre hastaliksız sağkalım eğrisi.



Kemoradyoterapi sonrası komplet patolojik cevap Ferrandina'nın çalışmasında %40 Hequet ve arkadaşları ise %54 bulunmuş olup bu durum irradiye serviks kanseri sonrası rezidü tümör diye opere edilen hasta grubunda yarıya yakın olguda piyeste tümör izlenmediğini destekleyen önemli bir veridir.

Çalışmamızda rezidü tümör ön tanısı ile opere edilen hastaların tanısında Magnetik Rezonans İnceleme (MRI) ve Pozitron Emisyon Tomografi (PET-BT) değerlendirilmiştir. Yapılan inceleme sonucunda Magnetik Rezonans İnceleme (MRI) tümör saptama sensitivitesi %75 spesifitesi %50 bulunmuştur. Literatürde irradiye serviks tümöründe Magnetik Rezonans sensitivitesi Valduvico ve arkadaşları tarafından %60 Vincens ve arkadaşları tarafından da %50 olarak bulunmuştur (10,11). MRI sensitivitesini literatürde en yüksek veren çalışmalardan biri olan Kim ve arkadaşlarının çalışmasında da sensitivite %77.8, spesifite %41.7 olarak gösterilmiştir (12). Bu düşük sensitivite ve spesifite oranları literatürde araştırılmış ve Koh ve arkadaşları difüzyon ağırlıklı Magnetik Rezonans incelemeyi önermişlerdir.

Fakat bizim çalışmamız göstermiştir ki difüzyon ağırlıklı Magnetik Rezonans inceleme dahi sensitivite ve spesifite de bir olumlu etki yapmamıştır (13). Rezidü tümör miktarını göstermek için önerilen bir diğer yöntem olan PET-BT çalışmamızda da incelenmiştir. Barwick ve arkadaşları tarafından bu grup

hastada rezidü tümör tanımlamada PET-BT'nin etkili olabileceği belirtilmiş olmak ile beraber (14) bizim çalışmamızda elde edilen PET-BT ile ilgili sensitivite ve spesifite rakamları (%54.5 -%50) tatmin edici olmaktan uzaktır. Bu durum özellikle glukoz metabolizması üzerinden çalışan 18 F-florodeoksiglukoz (18F-FDG) PET-BT incelemenin irradiye serviks ve vagina dokularında tümör tanımlamada zorluk içinde olduğunu göstermektedir. Difüzyon ağırlıklı MRI ile 18F-FDG PET-BT incelemedeki başarısız sonuçlar irradiye serviks kanserinde görüntüleme ve tümör tanımlama da yeni yöntemlere ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Piyeste rezidü tümör miktarı ile hastaliksız sağkalım arasındaki ilişki çalışmamızın temel inceleme konusu olup rezidü tümör saptanmayan hastalar ile mikroskobik ve makroskobik tümör saptanan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede hastaliksız sağkalım sonuçlarında fark olduğu gösterilmiştir. Bir yıllık hastaliksız sağkalım oranları çalışmamızda piyeste tümör saptanmayan grupta %92.3 piyeste mikroskobik tümör saptanan grupta %80 piyeste makroskobik tümör saptanan grupta %38.5 olarak hesaplanmıştır. Hequet ve arkadaşları 2013 yılında yaptıkları çalışmada piyeste rezidü tümör miktarı 10 mm üzeri olan hastaların piyeste rezidü tümör miktarı 10 mm altı ve piyeste rezidü tümör miktarı 1mm altı olan hastalara oranla hastaliksız sağkalım zamanlarının istatistiksel olarak

anlamli azaldığını fakat piyeste tümör miktarı 1mm altı grup ile piyeste tümör miktarı 1mm-10mm olan grup arasında hastaliksız sağkalım rakamları arasında fark olmadığını ifade etmiştir (9). Ferrandina ve ekibi ise piyeste rezidü tümörü olmayan grup ile piyeste hem rezidü tümörü 1-10 mm olan grup ile hem de 10 mm üzeri tümör saptanan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir hastaliksız sağkalım sonuçları farkı olduğunu göstermiştir (8).

Rezidü tümör ve sağkalım arasındaki ilişkiyi inceleyen bir diğer çalışmada da Marchand ve arkadaşları piyeste makroskobik tümörü olan olgularda 4 yıllık hastaliksız sağkalımın %51 rezidü tümörü olmayan olgularda ise 4 yıllık hastaliksız sağkalım %93 olarak ölçmüştür (15). Bizim çalışmamız her ne kadar kısa takip süresine sahip olmak ile beraber irradiye serviks tümörü olan hastalarda rezidü tümör miktarının sağkalım üzerine önemli bir parametre olduğunu göstermektedir .

Çalışmamızda piyeste 10 mm üzeri tümörü olan 13 hastanın 12 tanesinde takip süresince hastalığın nüksettiğini görmekteyiz. Literatürde de Azria ve arkadaşları kemoradyoterapi sonrası piyeste rezidü tümörü olan 10 hastanın 7 tanesinin 2 yıl içerisinde nüksettiğini göstermiştir (16). Bizim çalışmamızda göstermektedir ki piyeste rezidü tümörü olan hastalar nüks için yüksek risk altında olup bu hastaların yakın takip edilmesi önemlidir. Bir diğer önemli hususta bu hasta grubunda konsolidasyon tedavisi bir seçenek olarak düşünülmelidir. Bu konu ile ilgili randomize çalışmaların planlanması literatüre büyük katkı sağlayacaktır.

Madalyonun diğer ucunda piyeste rezidü tümör bulunmayan hastaların (13 hasta) sadece 1 tanesinde takip süresince rekürrens gelişmiştir. Kemoradyoterapi sonrası opere edilen hasta grubunda eğer histerektomi piyesinde tümör izlenmezse bu hasta grubunda rekürrens riskinin önemli derecede azaldığı çalışmamızda gösterilmiştir.

Sonuç olarak çalışmamız göstermiştir ki cerrahi olarak inoperabl olarak kabul edilen ve kemoradyoterapi tedavisi alan hastalarda tedavi yanıtını göstermede (Rezidü tümör saptamada) ne Difüzyon ağırlıklı Magnetik Rezonans İnceleme ne de 18F-FDG Pozitron Emisyon Tomografi yeterli sensitivite ve spesifitede başarı göstermektedir. Kesin sonuç histopatolojik inceleme ile alınmaktadır. Bu hasta grubunda histerektomi materyalindeki tümör miktarı ne kadar artarsa sağkalım oranları düşme nüks sıklığı artma eğilimindedir. Özellikle rezidü tümör miktarı 1 cm üzeri olan hasta portföyünde yüksek rekürrens miktarları izlenmektedir. Bu hasta grubu postoperatif dönemde rekürrens açısından yakın takibe alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Gültekin M, Küçük yıldız I, Karaca M, Trends of Gynecological Cancers in Turkey Toward Europe or Asia? *Int J Gynecol Cancer* 2017;27: S1YS9
2. Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2001;358:781-6.
3. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2008;26:5802-12.
4. Sturza A, Potter R, Fokdal LU et al (2016) Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, a multicenter cohort study. *Radiother Oncol* 120:428-433
5. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Okagaki T, Gallup DG, Burnett AF, Rotman MZ, Fowler WC Jr, Gynecologic Oncology Group: Gynecologic Oncology Group. Radiation therapy with and without extrafascial hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma: a randomized trial of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2003, 89:343-353.
6. Carcopino X, Houvenaeghel G, Buttarelli Met al (2008) Equivalentsurvival in patients with advanced stage IB-II and III-IVA cervical cancer treated by adjuvant surgery following chemoradiotherapy. *Eur J Surg Oncol* 34:569-575
7. Hass P, Eggemann H, Costa S et al. Adjuvant hysterectomy after radiochemotherapy for locally advanced cervical cancer *Strahlenther Onkol* (2017) 193:1048-1055
8. G. Ferrandina, P.A.Margariti, D. Smaniotto, M. Petrillo, M.G. Salerno, A. Fagotti, et al., Long-term analysis of clinical outcome and complications in locally advanced cervical cancer patients administered concomitant chemoradiation followed by radical surgery, *Gynecol. Oncol.* 119 (2010) 404-410.
9. D. Hequet, E. Marchand, V. Place, V. Fourchette, A. De La Rochefordiere, S. Dridi, et al., Evaluation and impact of residual disease in locally advanced cervical cancer after concurrent chemoradiation therapy: results of a multicenter study, *Eur. J. Surg. Oncol.* 39 (2013) 1428-1434.
10. Valduvieco I, Biete A, Rios I. Et al. Correlation between clinical findings and magnetic resonance imaging for the assessment of local response after standard treatment in cervical cancer. *Rep Pract Oncol Radiother* 2013;18:214-9
11. E. Vincens, C. Balleyguier, A. Rey, C. Uzan, E. Zareski, S. Gouy, et al., Accuracy of magnetic resonance imaging in predicting residual disease in patients treated for stage IB2/II cervical carcinoma with chemoradiation therapy: correlation of radiologic findings with surgical pathologic results, *Cancer* 113 (2008) 2158-2165.
12. Kim Y.J, Byun J S, Kim Y.S et al. Disease courses in patients with residual tumor following concurrent chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer. *Gynecologic Oncology* 144 (2017) 34-39
13. D.M. Koh, D.J. Collins, Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology, *AJR Am. J. Roentgenol.* 188 (2007) 1622-1635.
14. T.D. Barwick, A. Taylor, A. Rockall, Functional imaging to predict tumor response in locally advanced cervical cancer, *Curr. Oncol. Rep.* 15 (2013) 549-558.
15. Marchand P.C, Chargari C, Bouaita R et al. What to expect from immediate salvage hysterectomy following concomitant chemoradiation and image-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer *Cancer/Radiotherapie* 19 (2015) 710-717
16. Azria E, Morice P, Haie-Meder C, et al. Results of hysterectomy in patients with bulky residual disease at the end of chemoradiotherapy for stage IB2/II cervical carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2005;12:332-7.

Jinekolojik Kanserler ve Pelvik Egzenterasyon Kısa Dönem Sonuçları Tek Merkez Deneyimleri

Short Term Results of Pelvic Exenteration at Gynecological Cancers: An Experience of Single Institution

Hamdullah SÖZEN ¹, Özgür TOSUN ¹, Engin ÇELİK ¹, Yağmur MİNARECİ ¹
İbrahim YALÇIN ¹ D. VATANSEVER ¹, Samet TOPUZ ¹, Yavuz SALİHOĞLU ¹

1. İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı – Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi Bilim Dalı

ÖZET

Amaç: Pelvik egzenterasyon rekürren jinekolojik kanserlerde kür veya daha uzun sağkalım amacıyla uygulanan ultraradikal bir cerrahidir. Bu çalışmanın birincil amacı kliniğimizde pelvik egzenterasyon operasyonu uygulanan hastaların klinik özelliklerini, operatif ve postoperatif komplikasyon türlerini ve sıklığını tanımlamaktır. Kısa dönem ortalama sağkalım ve hastalısız sağkalım rakamlarını belirlemek çalışmanın ikincil amacıdır.

Gereçler ve Yöntem: Kliniğimizde 2013-2017 yılları arasında Pelvik egzenterasyon yöntemi ile opere edilen 14 nüks serviks, endometriyum, vagina kanserli hasta retrospektif olarak incelenmiştir.

Bulgular: Hastaların 11 tanesi rekürren serviks kanseri 2 tanesi rekürren endometriyum kanseri 1 tanesi de rekürren vagina kanseri idi. Opere edilen hastaların ortalama yaş 52.5 olarak hesaplanmıştır. Hastaların çoğunluğu (%57) daha önce opere edilmeyen kemoradyoterapi ile tedavi edilen hastalardan oluşmakta idi. En sık uygulanan pelvik egzenterasyon tipi total pelvik egzenterasyon olup kraniokaudal sınıflamaya göre supraleuator (Tip 1) egzenterasyondur. En sık postoperatif komplikasyon enfeksiyon, ortalama hastanede yatış süresi 17.5 gün hesaplanmıştır. Postoperatif cerrahi ihtiyacı olan hasta sayısı 2 (%14.2) olarak bulunmuştur. 2 yıllık ortalama sağkalım %57; 2 yıllık hastalısız sağkalım %35 olarak saptanmıştır.

Sonuç: Pelvik egzenterasyon operasyonunun yüksek komplikasyon rakamları ve hastane kalış süreleri olmak ile beraber jinekolojik tümörlerin rekürrensini geliştiren bir grubunda tek küratif ve sağkalımı artırıcı cerrahidir yöntemidir.

Anahtar Kelimeler: pelvik egzenterasyon, jinekolojik kanserler

ABSTRACT

Objective: Pelvic exenteration, which is generally performed to treat gynecological cancers, is a ultraradical surgical treatment. The main aim of this study is describing the clinical, operative and postoperative features among the patients operated in our clinic by the technique of pelvic exenteration. Determining overall survival rates (OS) and disease free survival rates (DFS) among these patient group are the secondary aim of the study.

Material and Methods: Fourteen patients operated in our clinic between 2013-2017 by the technique of pelvic exenteration due to recurrent cancer of vagina, cervix and endometrium are examined.

Results: Of the 11 patients among the study group were operated due to cervical cancer. The number of recurrent endometrial cancer and vagina cancer were 2 and 1, respectively. The median age of the patients are calculated as 52.5. In our study group majority of the patients (57%) were treated primarily with chemoradiotherapy instead of surgical approach. The most common exenteration type is found total pelvic exenteration according to classic organ based classification and type 1 supraleuator exenteration according to craniocaudal anatomic classification.

İletişim:

Sorumlu Yazar: Hamdullah SÖZEN

Adres: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Topkapı Mahallesi, Turgut Özal Millet Cd, 34093 Fatih, İstanbul

Tel: +90 (212) 414 20 00

E-Posta: drhsozen@gmail.com

Makale Geliş: 10.09.2018

Makale Kabul: 31.10.2018

DOI: http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.458593

The most frequent postoperative complication is determined as infection at incision area and abdomen. The median time of hospital stay is calculated as 17.5 days. Relaparotomy for complication was required on two patients (14.2%). Two years overall survival and two years disease free survival are calculated as 57% and 35%, respectively.

Conclusion: Although high complication rates and longer hospital stay might be seen after pelvic exenteration, this type of ultraradical surgery is the only curative method and treatment modality that increase survival rates among the group of patients recurred due to some gynecological tumors.

Keywords: pelvic exenteration, gynecological cancers

GİRİŞ

Pelvik egzenterasyon tedavi edici veya hayat kalitesini artırıcı amaçlı uygulanabilen tek bir piyes olarak internal reproduktif organların yanı sıra belli durumlarda distal uriner traktın, distal gastrointestinal traktın rezeksiyonunu içeren ultraradikal bir cerrahidir. Jinekolojik tümörlerde uygulanabildiği gibi kolorektal tümör cerrahilerinde ve uriner sistem tümörlerinde de bu geniş kapsamlı cerrahi uygulanabilmektedir. Pelvik egzenterasyon jinekoloji pratiklerinde en sık nüks serviks kanseri sonrası uygulanmaktadır. Rekürren serviks kanseri endikasyonu nedeniyle yapılan pelvik egzenterasyonlar tüm pelvik egzenterasyonların içerisinde yüzde 70 üzeri gibi önemli bir payı oluşturmaktadır (1).

Total pelvik egzenterasyon ilk olarak Brunshwig tarafından 1948 yılında palyatif amaçlı uygulanmıştır (2). Ardından tedavi edici amaçla pelvik egzenterasyon kullanımı gündeme gelmiş ve Brunshwig ve arkadaşları tarafından 1964 yılında ilk sonuçlar yayımlanmıştır (3).

Yukarıda da belirtildiği gibi Pelvik Egzenterasyon kadın pelvisinin tüm visceral dokusu ile beraber en blok rezeksiyonunu tanımlamaktadır. Total pelvik egzenterasyon internal genital organlar, mesane, ureterler, anorektum ve belli durumlarda vagina ve vulvanın rezeksiyonunu tanımlamaktadır. Anterior egzenterasyon mesane ve internal reproduktif organların eksizyonunu, Posterior egzenterasyon ise rektosigmoid ve internal reproduktif organların rezeksiyonunu tariflemektedir (2). Kraniokaudal rezeksiyon genişliğine göre levator ani kasının referans alındığı sistemde Tip 1 supraleuator pelvik egzenterasyon Tip 2 vulvektominin bulunmadığı infraleuator pelvik egzenterasyon Tip 3 de vulvektomi eşlik eden infraleuator pelvik egzenterasyonu işaret eder (4).

Pelvik egzenterasyon ilk tanımlandığı yıllarda pre-operatif mortalite %10 ile %26 arasında iken günümüzde bu oran %0 ile %9 arasına kadar düşmüştür (5,6). Bununla beraber yüksek morbidite ve komplikasyon oranları dolayısı ile uygun hasta seçimi uzun dönem sağkalımı ve morbiditeyi azaltacak en önemli kriter olarak gözükmektedir.

Bu çalışmada ki amacımız son 5 yıl içerisinde tek merkezde rekürren jinekolojik kanser nedeni ile opere edilen hastaların klinik, demografik, perioperatif ve postoperatif özelliklerini tanımlamaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

İstanbul üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Jinekolojik Onkoloji Kliniğinde 2013 Eylül 2017 Şubat ayları arasında opere edilen 14 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar kliniğimizde Total pelvik egzenterasyon , Anterior egzenterasyon veya Posterior egzenterasyon uygulanmıştır. Primer tedavi yöntemi olarak egzenterasyon uygulanan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Rekürren Over kanseri nedeni egzenterasyon prosedürü uygulanan hastalar over tümörünün yayılma paterni diğer jinekolojik kanserlere kıyasla çok daha farklı olduğu için çalışma hasta kohortuna dahil edilmemiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların mevcut jinekolojik kanserinin dışında bir malignitesinin olmaması çalışmaya katılma kriteri olarak benimsenmiştir.

Retrospektif veri analizine dayanan bu çalışmada tüm klinik bilgiler hastane klinik kayıtlarından alınmıştır. Hasta takipleri tamamen kliniğimizce yapılmış olup bilgiler klinik hasta kayıtlarından alınmıştır.

Preoperatif olarak bütün hastalara PET-BT , Magnetik Rezonans İnceleme (MRI) ve Bilgisayarlı Tomografi (BT) uygulanmış olup operasyon kararı Radyasyon onkologu, Medikal onkolog, Radyoloji uzmanı, Nükleer tıp uzmanı ve Jinekolog onkolog birliğinde değerlendirilmiştir. Operasyon öncesi tam kan sayımı, biyokimya değerlendirmeleri tam olarak yapılmıştır. Uzak metastazi olan hastalara pelvik egzenterasyon uygulanmamış lokal nüksü olan hastalara pelvik egzenterasyon planlanmıştır. Lokal nüks içerisinde de pelvik yan duvar tutulumu olan hastalara operasyon önerilmemiştir.

Operasyonlar jinekolog onkolog kontrolünde gerçekleştirilmiş olup bazı prosedürler de genel cerrahi uzmanı ve uroloji uzmanı tarafından gerçekleştirilmiştir. Operasyon sonrası hastalar en az bir gün Yoğun Bakım ünitesinde takip edilmiş ardından kliniğimize alınmıştır. Tüm intraoperatif ve postoperatif komplikasyonlar kayıtlara alınmıştır. Bütün histopatolojik incelemeler jinekopatologlar tarafından yapılmış. Cerrahi sınır yakınlığı olan hastalara postoperatif Kemoterapi uygulanmıştır.

Hastaların takipleri kliniğimizce yapılmıştır. Hastalar taburcu edildikten sonra her 3 ayda bir jinekolojik muayene, transvaginal ultrason 6 ayda birde tüm batın tomografi ihtiyacı halinde de PET-BT ile değerlendirilmiştir.

BULGULAR

2013 Eylül ayı ile 2017 Şubat ayları arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Jinekolojik Onkoloji kliniğinde Jinekolojik Kanser nedeni Pelvik Egzenterasyon operasyonu yapılan 14 hasta değerlendirilmiştir. Bu hastaların operasyon öncesi demografik ve klinik özellikleri Tablo 1 de tanımlanmıştır. Hastaların ortanca yaş 52 (31-67) olarak saptanmıştır. Hastaların %71'i 50 yaş üzerindedir. Pelvik egzenterasyon yapılan hastaların büyük çoğunluğunu serviks kanseri nedeni daha önceden tedavi almış ve rekürrens gelişen hastalar oluşturmaktaydı. Hastaların %78'i serviks kanseri %14'ü endometriyum kanseri %7'si de vagina kanseri nedeni rekürrens geliştirmiş ve opere edilmiştir. Histopatolojik olarak 8 hasta skuamöz hücreli karsinom 5 hasta adenokarsinom 1 hasta da malign melanom tanılıdır. Bütün hastalar cerrahi öncesi PET-CT ve Magnetik Rezonans ile değerlendirilmiştir. Operasyonların hepsi tedavi edici amaçlı uygulanmıştır.

Tablo 1: Hasta Demografik ve Klinik Özellikleri.

Yaş ortanca	52 (31-67)
Ortalama takip süresi	16.2 ay
Primer tedavi ile nüks arası ortanca süre (ay)	17.5
Primer Tümör orijini (n/%)	
Serviks kanseri	11(%78)
Endometriyum kanseri	2 (%14)
Vagina kanseri	1 (7.2)
Daha önce uygulanan tedavi (n/%)	
Cerrahi +Radyoterapi ±Kemoterapi	3 (%21)
Radyoterapi + Kemoterapi	8 (%57)
Radyoterapi + Cerrahi	3 (%21)
Histopatolojik Tanı (n/%)	
Skuamöz Hüç. Karsinom	8 (%57)
Adenokanser	5 (%36)
Malign Melanom	1 (%7)

Hastaların 7 tanesi (%50) rekürrens cerrahisi öncesinde opere olmamış primer tedavi olarak kemoradyoterapi uygulanmıştır. Bir başka deyişle rekürrens cerrahisi öncesinde 7 hasta (%50) primer cerrahi ile tedavi edilmiştir. Hastaların tamamı %100 (14 hasta) rekürrens öncesinde radyoterapi tedavisi uygulanmış gruptadır.

Ortalama operasyon süresi 430 dakika olarak ölçülmüştür. Hastalara yapılan kan transfüzyonu median 4 ünite olarak saptanmıştır. 9 hastaya total egzenterasyon uygulanmış 5 hastaya ise Anterior egzenterasyon prosedürü cerrahi olarak tatbik edilmiştir. Saf posterior egzenterasyon hiçbir hastada uygulanmamıştır. Kraniokaudal sınıflamaya göre 8 hasta (%57) supraleveator egzenterasyon (Tip 1) 5 hasta (%36) infraleveator egzenterasyon (Tip 2) 1 hasta da infraleveator egzenterasyon + vulvektomi (%7) uygulanmıştır. Hastaların tamamına uriner rekonstrüksiyon olarak ileal konduit uygulanmış. Burada da Walker yöntemi hastaların tamamına uygulanmıştır. Barsak diversiyonu hastaların %64 ünde uygulanmış burada da uç kolostomi tercih edilmiştir.

4 hastada boş pelvis sendromundan kaçınmak amaçlı omental transpozisyon uygulanmıştır. Operatif komplikasyon olarak 2 hastada hipogastrik ven yaralanması gerçekleşmiştir.

Hastaların ortalama hastanede kalış süresi 25 gün olarak saptanmıştır. Postoperatif ilk 30 gün içerisinde mortalite saptanmamıştır. Postoperatif dönemde 8 (%57) hastada enfeksiyon gelişmiş antibiyoterapiye başlama gerekliliği doğmuştur. 5 hastada (%36) ileus gelişmiştir. Grade 3-4 komplikasyon olarak 2 hastada (%14) ileal konduit uygulanırken yapılan ileoileal anastomoz kaçağı saptanmış 3 hastada da (%22) ureter ileal konduit anastomoz kaçağı meydana gelmiştir. İlk 30 gün içerisinde tekrar cerrahi ihtiyacı 2 hastada gelişmiştir (%14). Hastaların 6 tanesinde Kemoterapi uygulamasına devam edilmiştir. Adjuvan Radyoterapi hiçbir hasta da tercih edilmemiştir. Operasyon sonrası ilk 1 yıl içerisinde kaybedilen hasta miktarı %21 olarak saptanmıştır. 2 yıl hastaliksiz sağkalım %35 olarak bulunmuştur. Hastaların 2 yıllık Ortalama sağkalım oranı da %57 olarak saptanmıştır.

TARTIŞMA

Pelvik egzenterasyon belirli rekürren jinekolojik kanserlerde tek seçenek küratif tedavi olarak gözükmektedir. Bu cerrahi uygulamada başarının ana kriteri rezidu tümör olmayacak şekilde uygulanmasıdır. Bu amaçla dikkatli bir hasta seçimi bunun içinde kapsamlı bir preoperatif değerlendirme gerekmektedir. Bu hastaların çok büyük bir kısmının daha önceden radyoterapi ile tedavi edilmesi dolayısı ile jinekolojik muayene ile tümörün lokal yaygınlığını saptamak oldukça güçtür. Radyoterapiye bağlı oluşan fibrozis tümörün lokal yaygınlığını tarif etmekte güçlüklerle yol açmakta ve buna bağlı pelvik egzenterasyon endikasyonu verilmesinde zorluk yaratmaktadır. Bu sebepten ötürü operasyon öncesi lokal yayılımı saptamak amaçlı Magnetik rezonans uzak metastaz ihtimali içinde Magnetik rezonans veya PET BT seçenekleri ile hastalar değerlendirilmelidir.

Çalışma içerisinde yer alan 14 hastanın %70'e yakın kısmı serviks kanseri nedeniyle opere edilen hastalardan oluşmakta olup bu oran güncel literatür bilgisi ile uyumlu gözükmektedir. Özellikle çalışmamızda over kanserli hastalar rekürrens karakteristiği endometriyum ve serviks kanserinden farklı olması dolayısı ile dışlanması sebebi ile bu yüksek serviks kanseri oranı doğal gözükmektedir. Hastaların ortalama yaşı 52 çıkmıştır. Literatürdeki çalışmaların çoğunda yaş ortalama 50 üzerinde çıkmış olup çalışmamızdaki ortalama yaş sonucuda literatür ile uyumlu gözükmektedir (8, 9). Histopatolojik analiz yapıldığı zaman serviks kökenli yapılan egzenterasyonların %33'ünün adenokanser nedeniyle yapıldığı anlaşılmaktadır. Türkiye de primer serviks kanseri tanılarının %19 unu servikal adenokanserler oluşturmak ile beraber bizim çalışmamızda adenokanser insidansı (%33) yaklaşık 1.5 kat fazla gelmiştir (10). Bunun sebebi servikal adenokanser'in prognozunun servikal skuamöz hücreli kansere göre daha kötü seyretmesi olabilir.

Çoğunluk hastanın primer tanı esnasında opere edilemeyen ve radyoterapi+kemoterapi alan hastalar olduğu görülmektedir. Bu oran tüm kohortta %57 serviks kanseri nedeniyle egzenterasyon yapılan hastalarda %58 olarak gelmiştir. Bu durum ileri evre sebepli radyoterapi kemoterapi tedavisine başlanan hastalarda nüks oranının erken evre kanserlere oranla daha fazla olması ile açıklanabilir. Ameliyat süresi, yapılan kan transfuzyonu, Yoğun bakım ünitesinde kalış süresi, Hastane de yatış süresi gibi parametreler de literatür sonuçları ile uyumlu gözükmektedir (11). Yapılan ortalama kan transfuzyonu , uzun ameliyat süreleri ve yüksek hastane kalış süresi komorbiditesi yüksek, daha önce yüksek doz radyoterapi almış, genel sağlık durumu orta kötü ve organ eksizyonunu içeren ultraradikal cerrahi prosedürleri düşünülünce beklenen bir sonuç olarak kabul edilmekteyiz.

Total pelvik egzenterasyon uygulanan 9 hastanın tamamında alt rektal eksizyon yapılmış bu hastaların tamamında uç kolostomi uygulaması yapılmıştır. Hastaların hiçbirinde kolorektal anastomoz tercih edilmemiştir. Bu tercihe yol açan en önemli sebep daha önceden pelvik yüksek doz radyoterapi tedavisi alan, yüksek komorbiditesi bulunan bu hastalarda yüksek kolorektal anastomoz ayrılma ve kaçak riskidir. Bu grup hastalarda yapılan aşağı kolorektal ve anorektal anastomozlarda %40'a varan anastomoz kaçaklarına rastlanmıştır (12). Başka bir çalışmada Goldberg ve arkadaşları pelvik egzenterasyon uygulanan hastalarda rekürrens riskini artırdığı için anastomoz uygulanmasından kaçınılmasını önermiştir (13). Bizim hasta grubumuzda uç kolostomi yapılan tüm hastalarda kolostomi uygulaması ile ilgili bir komplikasyon yaşanmamış olup bu hasta grubunda aşağı kolorektal anastomozdan kaçınarak muhtemel anastomoz kaçağı riskinden uzaklaştığımızı düşünmekteyiz.

Ureter rekonstruktif teknik olarak literatürde 2 yöntem tercih edilebilmektedir. İleal konduiti içeren inkontinan yöntem ve ortotopik neobladder gibi kontinan yöntemler. Kontinan yöntemler her ne kadar fizyolojiye daha uyumlu, hayat kalitesini artıran yöntemler gibi gözükmele beraber bu işlemlerde uretra korunması gerektiği için uretrada tümör invazyonunun olmadığından emin olmak gerekmektedir. Bizim hasta kohortumuzda yüksek oranda ön vagina ve mesane tutulumu olması nedeniyle ortotopik neobladder uygulaması tercih edilmemiştir. Kliniğimizde ortotopik neobladder uygulamasının tercih edilmemesindeki bir diğer sebepte uygulama ile ilgili klinik tecrübe eksikliği olup dünyada az sayıda jinekoloji onkoloji kliniğince bu yöntem uygulanmaktadır. En geniş seri Chiva ve arkadaşlarında olup 6 hastalık serilerinde yüksek uyum ve yaşam kalitesi elde etmişlerdir(14). Kliniğimizde üriner diversiyon yöntemi olarak uygulanan ileal konduit en hızlı, en kolay ve en güvenilir diversiyon yöntemi olarak kabul edilmektedir (15). Pyelonefrit, ureterik obstruksiyon, uriner taş ve stomal komplikasyonlar en sık rastlanan komplikasyonlardır (16). Bizim hasta grubumuzda 3 hastada postop üriner sistem enfeksiyonu 1 hastada üriner obstruksiyon gelişti.

Daha önemlisi 2 hastada (%14.6) uriner kaçak meydana geldi. Bu hastalara bilateral nefrostomi açma gereği doğdu. Literatürü incelediğimiz zaman Jager ve arkadaşlarının serisinde %7.6 Kaur ve arkadaşlarının serisinde %3.7 gibi daha düşük oranlar izlenmiştir (11, 17). Literatüre göre daha yüksek uriner sistem kaçak oranının yukarıdaki yazarların hasta kohortuna göre (önemli bir oranı over kanseri gibi daha önceden pelvise radyoterapi almayan hastalar) çalışmamızdaki hasta kohortunun daha önce radyoterapi tedavisini yüksek oranda alan serviks kanserli hastaların daha yoğun oluşturması olduğunu düşünmekteyiz. Bizim hasta kohortumuza benzer gruplardan olan Bladou ve arkadaşlarının 63 uriner diversiyonlu hasta grubunda uriner kaçak riski %15.8 olarak bulunmuştur (18). Uriner anastomoz kaçağı ile ilgili en önemli risk faktörünün daha önce hastaların almış olduğu radyoterapi tedavisi olduğunu bu tedavinin ureter ve etrafındaki dokularda fibrozis yapmak ile beraber vasküler beslenmeye zarar verdiği bu sebeple anastomoz kaçakları meydana geldiğini düşünmekteyiz. Literatürde de uygulanmış olan radyoterapinin uriner kaçak riskini artırdığına dair yayınlar bulunmaktadır (19).

Çalışmamızda hasta takip süresinin çok yüksek olmaması nedeniyle temel sonuç noktası olarak sağkalım alınmamıştır. Literatüre bakdığımız zaman sağkalım rakamlarının genellikle 5 yıllık verildiği görülmektedir. Biz de çalışmamızda kohortu oluşturan hastaların kısa takip süresi nedeniyle erken dönem (2 yıllık) sağkalım rakamı vermeyi uygun bulduk. Literatürde az sayıda saf serviks kanserini değerlendiren 2 yıllık sağkalım veren çalışma bulunmaktadır. Bunlar içerisinde Shostka ve arkadaşlarının çalışmasında 73 serviks kanseri nedeniyle egzenterasyon uygulanan hasta değerlendirilmiş 2 yıllık sağkalım %47.1 hesaplanmıştır (20). Bir başka çalışmada Tanaka ve arkadaşları 2 yıllık sağkalımı %42 olarak saptamıştır (21). Literatürde saf serviks vagina kanserleri ele alınırsa sağkalım rakamlarının genellikle 5 yıllık gösterildiği daha kısa süreli takiplerde sağkalım rakamlarının %40 ile %60 bandında olduğu görülmektedir. Kliniğimiz hasta kohortunda da 2 yıllık ortalama sağkalım %57 olarak literatür ile benzer çıkmıştır.

Çalışmamızın en önemli limitasyonu nispeten daha kısa süreli takip süresini içermek ile beraber over kanserli hastaların çalışmaya alınmaması ve hastaların %85'inin serviks ve vagina kanserli hastalar tarafından oluşması, tek merkez sonuçlarını içermesi dolayısı ile pelvik egzenterasyon sonrası kısa dönem sağkalım ve perioperatif-postoperatif komplikasyon sıklığı ile ilgili önemli bilgiler vermektedir. Sonuç olarak pelvik egzenterasyon sıklıkla daha önceden radyoterapi tedavisi almış olan hastalarda ve buna bağlı yüksek komplikasyon, uzun hastane yatışı riski taşıyan ultraradikal bir cerrahidir. Bu şekilde bir cerrahi planlanan hastalarda bu yüksek komplikasyon oranları hakkında detaylı bilgilendirme yapılmalı, cerrahi öncesi rekonstruktif yöntemler ile görüşülmelidir. Bu grup hastaların prognozu mükemmel değildir hastaların yakın ve titiz takibi devam edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Salom EM, Penalver MA. Pelvic exenteration and reconstruction. *Cancer J.* 2003;9:415Y424.
2. Brunschwig A. The surgical treatment of cancer of the cervix uteri: a radical operation for cancer of the cervix. *Bull N Y Acad Med.* 1948;24:672Y683.
3. Brunschwig A, Barber HR. Extended pelvic exenteration for advanced cancer of the cervix. *Cancer.* 1964;17:1267Y1270.
4. Magrina JF. Types of pelvic exenterations: a reappraisal. *Gynecol Oncol.* 1990;37:363Y366
5. Chiva LM, Lapuente F, Gonzalez-Cortijo L, et al. Review. Surgical treatment of recurrent cervical cancer: state of the art and new achievements. *Gynecol Oncol.* 2008;110:S60YS66.
6. Forner DM, Lampe B. Exenteration in the treatment of stage III/IV vulvar cancer. *Gynecol oncol.*2012;124:87Y91.
7. Manpreet Kaur, Steven Joniau, Andre' D'Hoore, et al. Pelvic Exenterations for Gynecological Malignancies A Study of 36 Cases *Int. J Gynecol Cancer* 2012;22: 889-896
8. Berek JS, Howe C, Lagasse LD, Hacker NF. Pelvic exenteration for recurrent gynecologic malignancy: Survival and morbidity analysis of the 45-year experience at UCLA. *Gynecol Oncol* 2005;99:153-9.
9. Maggioni A, Roviglione G, Landoni F, Zanagnolo V, Peiretti M, Colombo N, et al. Pelvic exenteration: Ten-year experience at the European Institute of Oncology in Milan. *Gynecol Oncol* 2009;114:64-8
10. Gültekin M, Küçükyıldız I, Karaca M, Trends of Gynecological Cancers in Turkey Toward Europe or Asia? *Int J Gynecol Cancer* 2017;27: S1YS9
11. Kaur M, Joniau S, D'Hoore A Pelvic Exenterations for Gynecological Malignancies A Study of 36 Cases *Int J Gynecol Cancer* 2012;22: 889Y896)
12. Hockel M, Dornhofer N. Pelvic exenteration for gynaecological tumours: achievements and unanswered questions. *Lancet Oncol.* 2006;7:837Y847.
13. Goldberg GL, Sukumvanich P, Einstein MH, et al. Total pelvic exenteration: the Albert Einstein College of Medicine/ Montefiore Medical Center Experience (1987 to 2003). *Gynecol Oncol.* 2006;101:261Y268
14. Chiva LM, Lapuente F, Nu'nez C, et al. Ileal orthotopic neobladder after pelvic exenteration for cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2009;113:47Y51
15. Palacios E, Diestro M, Santiago J Pelvic Exenteration in Gynecologic Cancer La Paz University Hospital Experience *Int J Gynecol Cancer* 2015;25: 1109Y1114
16. Lee RK, Abol-Eneinb H, Artibani W, et al. Urinary diversion after radical cystectomy for bladder cancer: options, patient selection, and outcomes. *BJU Int.* 2014;113:11Y23.
17. Jager L, Nilsson J, Radestad A Pelvic Exenteration for Recurrent Gynecologic Malignancy A Study of 28 Consecutive Patients at a Single Institution *Int J Gynecol Cancer* 2013;23: 755Y762
18. Bladou F1, Houvenaeghel G, Delpéro JR, Guérinel G. Incidence and management of major urinary complications after pelvic exenteration for gynecological malignancies *J Surg Oncol.* 1995 Feb;58(2):91-6
19. Houvenaeghel G, Moutardier V Karsenty G et al. Major complications of urinary diversion after pelvic exenteration for gynecologic malignancies: a 23-year mono-institutional experience in 124 patients *Gynecologic Oncology* 92 (2004) 680 – 683
20. Shostka KG, Pavlenko AN, Fokina AV, et al. Immediate and long-term results of treatment after pelvic exenteration for locally advanced cervical cancer *Vopr Onkol.* 2014;60(3):319-22
21. Tanaka SI, Nagase S, Kaiho-Sakuma M Clinical outcome of pelvic exenteration in patients with advanced on recurrent uterine cervical cancer. *Int J Clin Oncol* (2014) 19:133-138.

İnfertil Çiftler İçin Tek veya Çift İntrauterin İnseminasyon (IUI): Çift IUI Klinik Gebelik Oranlarını Artırır mı?

Single or Double Intrauterine Insemination (IUI) For Infertile Couples:
Does Double IUI Increases the Rate of Clinical Pregnancy?

Mert Ulaş BARUT ¹, Sibel SAK ¹, Özcan BUDAK ², Hakim ÇELİK ³
Elif AĞAÇAYAK ⁴, Muhammet Erdal SAK ¹

1. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Şanlıurfa, Türkiye
2. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji AD, Şanlıurfa, Türkiye
3. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji AD, Şanlıurfa, Türkiye
4. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Diyarbakır, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu pilot çalışmada, çoklu foliküler gelişimi olan kontrollü ovarian hiperstimülasyon (KOH) sikluslarında çift intrauterin inseminasyon (IUI)'nin etkinliğini göstermeyi amaçladık.

Gereçler ve Yöntem: Tersiyer bir merkezde Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde Mart 2017 ile Mart 2018 tarihleri arasında yardımcı üreme teknikleri (YÜT) merkezinde IUI programına alınan 20 ile 35 yaş aralığında 38 hastaya hCG yapılmasından sonra 18. ve 36. saatte 2 kez IUI yapılmış ve kontrol grubu olarak 22 ile 35 yaş aralığında 32 hastaya human chorionic gonadotropin (hCG) yapıldıktan sonra 36. saatte 1 kez IUI yapılmıştır. Toplam 70 hastanın mevcut kayıtlardan hasta ile ilgili demografik özellikler; Yaş, kilo, boy, daha önceki gebelik öyküsü (gravide, parite), öyküsünde sigara alışkanlığı, hastaların adetinin üçüncü gün hormon düzeyleri [follicle stimulating hormone (FSH), Luteinizing Hormone (LH), Estradiol (E2)], Prolaktin, Anti-Müllerian hormone (AMH), antral folikül sayısı (AFC), infertilite tipi ve süresi kayıt edildi.

Bulgular: Çalışmada, nisan 2017-mayıs 2018 tarihleri arasında toplam 70 infertil hasta dahil edildi. Bunların 32 (%45.7)'sinin 1 kez IUI yapılmış grubunda iken, 38'i (%54.2) 2 kez IUI yapılmış grubunda olduğu izlendi. İki gruptaki kadınların HCG günü dominant Follikül sayısı >15mm değerleri bakımından median değerleri incelendiğinde, çalışma grubundaki 2.0(1-3), kontrol grubundakilerin ise 2.0(1.0-3.0) olarak bulundu (P=0.139).

İki gruptaki kadınların Klinik gebelik oranı(%) değerleri bakımından değerleri incelendiğinde, çalışma grubundaki %21.05, kontrol grubundakilerin ise %18.75 olarak bulundu (P=0.812).

Sonuç: Bu çalışmada KOH ile ovülasyon induksiyonu sonrası intrauterin inseminasyon yapılan olgularda tek ve çift IUI yapılmasının klinik gebelik oranları arasında anlamlı bir fark olmadığı gözlemlenmiştir. Dolayısıyla intrauterin inseminasyon yapılan olgularda maliyet göz önünde tutularak sonuçları hastayla paylaşmak gerekir.

Anahtar Kelimeler: kontrollü ovarian hiperstimülasyon, tek ve çift intra uterin inseminasyon, infertilite, inseminasyon zamanlaması

ABSTRACT

Objective: In this pilot study, it was aimed to demonstrate the efficacy of double intrauterine insemination (IUI) in the controlled ovarian hyperstimulation (COH) cycles with multiple follicular development.

İletişim:

Sorumlu Yazar: Yrd. Doç. Dr. Mert Ulaş BARUT
Adres: Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Şanlıurfa, Türkiye
Tel: +90 (506) 711 83 98
E-Posta: drmertulas@gmail.com
Makale Geliş: 18.06.2018
Makale Kabul: 21.07.2018
DOI: http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.434522

Material and Methods: Thirty-eight patients involved in IUI program, aged 20-35 years, underwent human chorionic gonadotropin (hCG) procedure in assisted reproductive techniques (ART), between March 2017 and March 2018, in the Gynecology and Obstetrics Clinics of a tertiary center. Thereafter, double IUI was performed at 18th and 36th hours; thirty-two patients, aged 22-35 years, received hCG, and a single IUI was performed at the 36th hour. Demographic characteristics of 70 patients were recorded from the hospital records; age, weight, height, previous history of pregnancy (gravida, parity), smoking habits, hormonal levels at the 3rd day of their menstrual cycle [follicle stimulating hormone (FSH), Luteinizing Hormone (LH), Estradiol (E2)], prolactin, anti-Müllerian hormone (AMH), antral follicle count (AFC), type and duration of infertility.

Results: A total of 70 infertile patients were included in the study between April 2017 and May 2018. Of those, 32 (45.7%) were in the single IUI group and 38 (54.2%) were in the double IUI group. When the median values of the dominant follicle number > 15 mm on the HCG day of the women in the second group were examined, they were found as 2.0 (1-3) and 2.0 (1.0-3.0) in the study and control group, respectively (p = 0.139). When the clinical pregnancy rates (%) of the women in the two groups were examined, they were found as 21.05% and 18.75% in the study and control group, respectively (p = 0.812).

Conclusion: In the present study, it was observed that there was no significant difference between the clinical pregnancy rates of single and double IUI procedure during intrauterine insemination after ovulation induction with COH. Therefore, by considering the treatment costs, it is necessary to share the results with the patient in the cases of intrauterine insemination.

Keywords: controlled ovarian hyperstimulation, single and double intrauterine insemination, infertility, insemination timing

GİRİŞ

IUI, açıklanamayan ve hafif erkek faktör olan çiftler için yaygın olarak kullanılan bir tedavidir. IUI diğer yardımcı üreme tekniklerinin aksine basit, ucuz ve daha az invaziv olduğundan infertil çiftlerin tedavisinde sıklıkla kullanılan yöntemlerden birisidir. İki kez IUI yapma mantığı KOH / IUI siklusunda hCG uygulamasından sonra geniş bir aralıkta (~22-47 saat) follikül rüptürü oluşabileceği için daha uzun bir döllenme fırsatı yaratmaktadır [1].

IUI başarısını etkileyen faktörler olarak; hasta seçim kriterleri, hastanın infertilite faktörlerinin varlığı, ovulasyon induksiyonu yöntemleri ve monitörizasyonunun farklılığı, uygulanan siklus sayısı ve sperm parametrelerindeki farklılıklara bağlı olarak değişmektedir.

KOH ile açıklanamayan infertiliteye sahip hastaların tedavisi için IUI birinci adım yaklaşımıdır [2]. IUI genellikle hafif erkek faktörü, ovulasyon bozukluğu, servikal faktör ve endometriozis tanısı alan hastalara sıklıkla tercih edilir [3]. Bununla birlikte, yapılan bir çalışmada izole servikal faktör olan infertil hastalara IUI'ya KOH ilavesinin etkileri hakkında tartışmanın devam ettiğini rapor etmişler [4].

KOH / IUI sikluslarındaki gebeliklerin öngörüsü çok önemlidir ve bu tedavi modalitesi için en uygun hastaların seçilmesi muhtemelen maliyet etkinliğini artıracaktır. KOH / IUI'nin başarısı; infertilite süresi, follikül sayısı, kadın yaşı, sperm sayısı, progresif hareketli sperm sayısı, sperm morfolojisi ve endometriyum kalınlığı gibi geniş bir yelpazede sonuç veren bir dizi prognostik faktöre atfedilmiştir [5, 6].

IUI yaygın bir tedavi olmasına rağmen, zamanlaması açısından literatüre baktığımızda çok az sayıda araştırma bulunmakta ve IUI genellikle hCG den 32-36 saat sonra yapılmakta. Fakat Järvelä ve arkadaşlarının çalışmasında hCG yapıldıktan hemen sonra IUI yapıldığında gebelik oranı (% 19.6) tespit edilirken, hCG yapıldıktan sonra 24-36 saat geçtikten sonra IUI yapıldığında gebelik oranı (% 10.9) bulunmuştur. Mevcut bulgular karşılaştırıldığında hCG yapıldıktan hemen sonra gebelik oranlarının anlamlı olarak yüksek olduğu rapor edilmiştir [7].

Ancak Aydın ve arkadaşlarının çalışmasında IUI zamanlaması karşılaştırılmış iki grup arasında klinik gebelik oranlarında herhangi bir fark gösterilmemiş [8]. IUI son dönemde infertilite tedavisinde en sık uygulanan tedavi alternatiflerinden biri olup ovulasyon induksiyonu protokolü eklenmesiyle gebelik oranlarında anlamlı artışlar sağlanmıştır.

Bu pilot çalışmada, çoklu foliküler gelişimi olan KOH sikluslarında çift IUI'nin etkinliğini göstermeyi amaçladık. Çalışmamız, sadece açıklanamayan infertilitesi olan hastaları kapsıyordu ve aynı zamanda tek ve çift IUI yapılan gruplar arasındaki gebelik oranlarını karşılaştırmaktı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Tersiyer bir merkezde Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde Mart 2017 ile Mart 2018 tarihleri arasında YÜT merkezinde IUI programına alınan 20 ile 35 yaş aralığında 38 hastaya hCG yapılmasından sonra 18. ve 36. saatte 2 kez IUI yapılmış ve kontrol grubu olarak 22 ile 35 yaş aralığında 32 hastaya hCG yapıldıktan sonra 36. saatte 1 kez IUI yapılmıştır. Toplam 70 hastanın mevcut kayıtlardan hasta ile ilgili demografik özellikler; Yaş, kilo, boy, daha önceki gebelik öyküsü (gravide, parite), öyküsünde sigara alışkanlığı, hastaların adetini üçüncü gün hormon düzeyleri [FSH, LH, E2], Prolaktin, AMH, AFC, infertilite tipi ve süresi kayıt edildi.

Dahil edilme kriterleri: Çalışmaya dahil edilen 70 infertil olgunun en az bir yıl infertilite öyküsü olan, normal histerosalpingografi (HSG), açıklanamayan infertilite, polikistik over Sendromu (PCOS)

ve FSH seviyeleri 11 mIU / L e kadar olan hastalar, eşinin total motil sperm sayısı 5 milyon ve üzeri olan hastalar çalışmaya dahil edildi. World Health Organization (WHO) rehberleri kullanılarak sperm analizleri ve histerosalpingografiden oluşan temel infertilite değerlendirmesi yapıldı. Araştırmaya katılan kadınların tümü 35 yaş altı, bazal FSH düzeyleri <11 IU / ml ve AFC > 6 idi. Açıklanamayan infertilite kriteri olarak normal sperm parametreleri ve normal tubal açıklık gösteren çiftler baz alındı. Erkek faktör infertilitesi WHO kriterlerine göre (2010) (sperm konsantrasyonu <15 milyon / ml, <% 32 ilerleyici motil sperm, % 4 normal morfoloji) olarak belirlenmiştir.

Sperm parametrelerinin hazırlanması için 3 ile 7 günlük cinsel perhiz sonrası sperm analizi yapılırken, hastanın hormon profilini analiz etmek için adetini 3. günü hormonal profil ve pelvik ultrasonografi yapıldı. Adetini 7-11. günleri arasında yapılan HSG, adetini 22-24. günleri arasında ovulasyonu değerlendirmek için midluteal progesteron tetkik analizi yapıldı.

Hariç tutma kriterleri: Çalışmada, endometriozis şüphesi, over rezervinin azalması (bazal FSH düzeyleri ≥ 10 IU / ml, AFC ≤ 6) ve daha önce geçirilmiş bilateral over ameliyatı mevcut olan hastalar hariç tutuldu. Ayrıca, stimülasyona kötü yanıt (stimülasyonun 12. gününde 10 mm'den küçük veya hCG zamanında ≤ 6 mm endometrial kalınlığının olmaması) nedeniyle hastalar hariç tutuldu. Bunların dışında hCG uygulaması gününde hiper reaktansa bağlı olarak (hCG gününde 17 mm'den büyük ≥ 4 folikül varlığı) çoğul gebelik riskinden dolayı siklus iptaline gidildi.

Ovulasyon induksiyon protokolü: Tüm vakalarda recombinant FSH (rec-FSH; Gonal-F®; Serono, İstanbul, Türkiye) ile KOH tedavi protokolü yapılmıştır. Bu protokol adetini 3. günü 37.5-112.5 IU recFSH ile induksiyona başlatılmıştır transvajinal USG ile folikül gelişimi ve estradiol değerinin takibi ile hastanın cevabına göre rec-FSH dozu ayarlanmıştır. Transvajinal USG ile folikül gelişim monitörizasyonuna tedavinin 6. günü başlandı. Ovulasyonu indüklemek için en az bir tane 18 mm'nin üzerinde follikül bulunması kriter olarak kabul edildi. Ovulasyon 250 mcg rekombinant hCG (Ovitrelle®, Serono, İstanbul, Türkiye) ile tetiklendi. HCG yapılma gününde 17 mm'den büyük ≥ 4 follikül mevcutsa ve / veya ≤ 6 mm endometrial kalınlığı olan hastalar siklus iptaline gidildi.

Sperm hazırlığı: Semen örnekleri masturbasyon yoluyla steril kaplara toplandı. Örnekler likefiye olduktan sonra, WHO kriterlerine göre hacim, konsantrasyon ve motilite açısından analiz edildi. Gradyent tekniği, spermin hazırlanması için tercih edilen yöntem olarak kullanıldı. İşlem öncesi 15 dakika 15 ml %90 lık; 1.5 ml %45 lik pure sperm ve 6ml G-Mops Stok inkübatörde bekletildi. Konik falcon tüpe hastanın ismi yazıldı. 1.5 ml %90 lık pure sperm 2ml'lik enjektör ile eğik bir şekilde tutularak tüpe konuldu.Üzerine %45 lik pure sperm 2ml'lik enjektör ile

yine yavaş yavaş eklendi. Bir birine karışmamasına dikkat edildi. Üzerine Likefiye olmuş semen numunesinin tamamı 2 ml'lik pipet (Falcon 7507, Aksuvar ve Asist Medikal, USA) yardımıyla yavaş yavaş karıştırılıp sayıldıktan sonra, tamamı gradient mediumu üzerine çeperden yavaş yavaş eklenerek 300 g'de(1200 rpm) 20 dakika santrüfjü edildi. İşlem sonrasında süpernatant kısım alındı dipteki pelet üzerine 15 ml'lik yuvarlak dipli tüpe konulan Medi-cult IVF yıkama mediumundan 3 ml pelet üzerine eklenerek resüspanse edildi. Tekrar 300 g'de (1200rpm) 10 dakika santrüfjü edildi. Santrüfjü sonrası süpernatant kısmı alındı. Pelet üzerine son hacim 0,6 ml kalacak şekilde Medi-cult IVF yıkama mediumundan konularak resüspanse edildi. 1 ml'lik pipet (Falcon 7521, Aksuvar ve Asist Medikal, USA) yardımıyla 5 ml'lik tüpe konularak ve son sayımı yapılarak laminar flow da bekletildi.

Inseminasyon yöntemi ve inseminasyon zamanlaması: Tek IUI grup için hCG enjeksiyonundan sonra 36. saatte IUI yapıldı. İki kez IUI grup için hCG enjeksiyonu yapıldıktan sonra 18. ve 36. saatlerde IUI yapıldı. Hastalar IUI işlemi için idrara sıkışık olarak hazırlandı. Hasta litotomi pozisyona alındı Vajene spekulum takıldı. Vajen serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra, hazırlanmış sperm, total volüm 0,6 ml olacak şekilde, artifisyel inseminasyon kateteri (Wallace®, Smiths Medical International Ltd, UK) kullanılarak, transabdominal ultrasonografi (USG) eşliğinde yavaşça intrauterin kaviteye enjekte edildi. Hasta 30 dakika dinlendirildikten sonra normal aktivitelere dönebileceği söylendi.

Sonuç ölçütleri: IUI prosedüründen yaklaşık 12 gün sonra serum β -HCG değerleri ile gebelik kontrolü yapıldı. Testin pozitif çıkması durumunda, yaklaşık 6-7. Gebelik haftasında TV-USG ile intrauterin gebelik kesesi ve fetal kalp atımının saptanması ile klinik gebelik tanısı konulmuştur.

Etik bildirim: Çalışmamız Üniversite Etik Kurulu tarafından gerekli etik kurulu onayı alınmıştır.

İstatistiksel değerlendirme: Verilerin analizinde SPSS 20,0 paket programı kullanıldı. Toplanan verilerin aritmetik ortalaması ve standart sapma değerleri hesaplandı. Çalışmada verilerin analizinde öncelikle elde edilen verilerin normal dağılım gösterip göstermediğine bakılmıştır ve Shapiro-Wilk testinden yararlanılmıştır. Dağılımı normal olmayan veriler için nonparametrik testlerden Mann Whitney U testi uygulandı ve median (minimum-maximum) değerleri hesaplandı. Normal dağılım gösteren parametrik değerler için Student T testi kullanıldı ve veriler için Mean \pm SD olarak hesaplandı. Verilen % değerlerin karşılaştırılmasında deskriptif istatistik yöntemi kullanıldı. Kategorik değişkenler için ise Ki-kare testi (χ^2) kullanılmıştır. $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmada, nisan 2017-mayıs 2018 tarihleri arasında toplam 70 infertil hasta dahil edildi. Bunların 32 (%45,7)'sinin 1 kez IUI yapılmış grubunda iken, 38'i (%54,2) 2 kez IUI yapılmış grubunda

olduğu izlendi. İki gruptaki kadınların yaş dağılımı incelendiğinde; Çalışma grubundaki yaş ortalaması 29.50 ± 3.76 (20-35) olup, kontrol grubundakilerin ise 29.34 ± 2.88 (22-35) olarak bulundu ($P=0.848$). İki gruptaki kadınların vücut ağırlığı median değerleri incelendiğinde, çalışma grubundaki 69.0 (51-76) kg, kontrol grubundakilerin ise 68.0 (55-78) kg olarak bulundu ($P=0.221$) (Tablo 1).

Tablo 1: Çalışma grubu ve kontrol grubu hastaların demografik ve klinik parametrelerinin karşılaştırılması.

Parametre	Grup 1 Mean \pm SD, median (minimum-maximum)	Grup 2 Mean \pm SD, median (minimum-maximum)	P
Yaş (yıl)	29.34 \pm 2.88	29.50 \pm 3.76	0.848
Kilo(kg)	68.0 (55-78)	69.0 (51-76)	0.221
Boy(cm)	169.0 (155.0-176.0)	169.0 (155.0-176.0)	0.136
Infertilite süresi(yıl)	4.0 (3-7)	4.0 (2-7)	0.442
3. Gün FSH (mg/dl)	5.75 (3-8)	5.99 (3.44-9.2)	0.383
3. Gün LH (mg/dl)	4.85 (1.50-13.10)	4.75 (2.21-10.87)	0.948
3.Gün E2(pg/ml)	45.55 (20-49)	43.67 (24-45)	0.663
Prolaktin(ng/ml)	10.25 (4.80-25)	9.86 (3-32)	0.972
AMH(ng/ml)	3.0 (1.15-18.80)	3.58 (0.76-21.68)	0.280
Sperm volümü(cc)	2.85 (2-4)	3.0 (2-5.2)	0.849
Sperm sayısı(X 10 ⁶)	52.70 \pm 31.43	65.19 \pm 33.89	0.117
İlerleyici hareketli sperm yüzdesi(%)	47.00 \pm 15.89	46.59 \pm 17.80	0.921

Tabloda verilen mean \pm SD değerlerin karşılaştırılmasında Student T testi kullanıldı. Dağılımı normal olmayan veriler için Mann Whitney U testi kullanıldı ve median (minimum-maximum) değerleri hesaplandı. Kategorik değişkenler için Ki-kare testi (χ^2) kullanılmıştır. * $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

Tablo 2: hCG enjeksiyonunda zamanlaması farklı olan hastaların siklus özelliklerinin ve sonuçlarının karşılaştırılması.

Özellikler	Grup 1 median (minimum-maximum) n(%)	Grup 2 median (minimum-maximum) n(%)	P
HCG günü dominant Follikül sayısı >15mm	2.0 (1.0-3.0)	2.0 (1-3)	0.139
HCG günü E2 (pg/ml)	500 (400-600)	500 (346.7-689)	0.351
HCG günü Progesteron(ng/ml)	0.89 (0.76-1.23)	0.89 (0.76-1.23)	0.615
HCG günü endometrial kalınlık (mm)	8.0 (7.0-9.5)	8.0 (7.0-10.3)	0.168
HCG uygulama günü(gün)	10.0(8.0-13.0)	10.50(8.0-13.0)	0.362
Klinik Gebelik oranı(%)	%18.75	%21.05	0.812

Tabloda verilen dağılımı normal olmayan veriler için Mann Whitney U testi kullanıldı ve median (minimum-maximum) değerleri hesaplandı. Tabloda verilen % değerlerin karşılaştırılmasında deskriptif istatistik yöntemi kullanıldı. Kategorik değişkenler için Ki-kare testi (χ^2) kullanılmıştır. * $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi

İki gruptaki kadınların infertilite süreleri bakımından median değerleri incelendiğinde, çalışma grubundaki 4.0(2-7) yıl, kontrol grubundakilerin ise 4.0(3-7) yıl olarak bulundu (P=0.442).

İki gruptaki kadınların adet 3. gün FSH değerleri bakımından median değerleri incelendiğinde, çalışma grubundaki 5.99(3.44-9.2) IU/L, kontrol grubundakilerin ise 5.75(3-8) IU/L olarak bulundu (P=0.383).

İki gruptaki kadınların adet 3. gün LH değerleri bakımından median değerleri incelendiğinde, çalışma grubundaki 4.75(2.21-10.87) IU/L, kontrol grubundakilerin ise 4.85(1.50-13.10) IU/L olarak bulundu (P=0.948).

İki gruptaki kadınların adet 3. gün E2 değerleri bakımından median değerleri incelendiğinde, çalışma grubundaki 43.67(24-45) pg/ml, kontrol grubundakilerin ise 45.55(20-49) pg/ml olarak bulundu (P=0.663). İki gruptaki kadınların adet 3. gün Prolaktin değerleri bakımından median değerleri incelendiğinde, çalışma grubundaki 9.86(3-32) ng/ml, kontrol grubundakilerin ise 10.25(4.80-25) ng/ml olarak bulundu (P=0.972). İki gruptaki kadınların AMH değerleri bakımından median değerleri incelendiğinde, çalışma grubundaki 3.58(0.76-21.68) ng/ml, kontrol grubundakilerin ise 3.0(1.15-18.80) ng/ml olarak bulundu (P=0.280).

İki gruptaki kadınların eşlerinin Sperm volümü değerleri bakımından median değerleri incelendiğinde, çalışma grubundaki 3.0(2-5.2), kontrol grubundakilerin ise 2.85(2-4) olarak bulundu (P=0.849). Çalışmada kadınların eşlerinin Sperm sayısı değerleri bakımından ortalama değerleri incelendiğinde, çalışma grubundaki 65.19±33.898((7.60-133.0), kontrol grubundakilerin ise 52.70±31.43 (4.20-113.0) olarak bulundu (P=0.117). İki gruptaki kadınların eşlerinin ilerleyici hareketli sperm yüzdesi(%) değerleri bakımından ortalama değerleri incelendiğinde, çalışma grubundaki 46.59±17.80 (17.0-83.0), kontrol grubundakilerin ise 47.00±15.89 (16.0-80.0) olarak bulundu (P=0.280).

İki gruptaki kadınların HCG günü dominant follükül sayısı >15mm değerleri bakımından median değerleri incelendiğinde, çalışma grubundaki 2.0(1-3), kontrol grubundakilerin ise 2.0(1.0-3.0) olarak bulundu (P=0.139).

İki gruptaki kadınların HCG günü E2 değerleri bakımından median değerleri incelendiğinde, çalışma grubundaki 500(346.7-689)pg/ml, kontrol grubundakilerin ise 500(400-600)pg/ml olarak bulundu (P=0.351).

İki gruptaki kadınların HCG günü Progesteron değerleri bakımından median değerleri incelendiğinde, çalışma grubundaki 0.89(0.76-1.23) ng/ml, kontrol grubundakilerin ise 0.89(0.76-1.23) ng/ml olarak bulundu (P=0.615). Çalışmadaki kadınların HCG günü endometrial kalınlık(mm) değerleri bakımından median değerleri incelendiğinde,

çalışma grubundaki 8.0(7.0-10.3), kontrol grubundakilerin ise 8.0(7.0-9.5) olarak bulundu (P=0.168). İki gruptaki kadınların HCG uygulama günü değerleri bakımından median değerleri incelendiğinde, çalışma grubundaki 10.50(8.0-13.0), kontrol grubundakilerin ise 10.0(8.0-13.0) olarak bulundu (P=0.362). İki gruptaki kadınların Klinik gebelik oranı(%) değerleri bakımından değerleri incelendiğinde, çalışma grubundaki %21.05, kontrol grubundakilerin ise %18.75 olarak bulunup tek ve çift IUI yapılan iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi (P=0.812).

TARTIŞMA

Çalışmamızda, sadece açıklanamayan infertilitesi olan hastaların tek ve çift IUI yapılan hastaların gebelik oranlarını karşılaştırdık. KOH+IUI tedavisinin maliyeti düşük olması, kolay uygulanabilir olması nedeniyle birçok çalışmada hCG uygulamasından 24-36. saat sonra IUI yapıldığını rapor edilmiştir [9,10]. Fakat yapılan başka çalışmalarda IUI uygulanmasında işlem zamanlanması açısından net fikir birliği olmadığı rapor edilmiştir [11,12]. İlk kez IUI uygulaması, doğal döngülerdeki ovulasyonun LH dalgalanmasının başlangıcından 32 saat sonra (yaklaşık 24-56 saat) gerçekleştiğini gösteren verilere dayanmaktadır [13]. Ripps ve arkadaşlarının çalışmasında iki kez ardışık IUI uygulamanın temelinde fertilizasyon bölgesine daha fazla sayıda sperm ulaştığını rapor edilmiştir [14].

Osuna ve arkadaşlarının çalışmasında tek IUI gebelik başarı oranı %11.4 iken, çift IUI gebelik başarı oranı %14.9 tespit edilmiştir ve istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığını rapor edilmiştir [15]. Çalışmamızda ise iki gruptaki kadınların klinik gebelik oranı açısından incelendiğinde; çalışma grubundakilerin %21.05'inde klinik gebelik gelişirken, kontrol grubundakilerin ise %18.75'inde klinik gebelik geliştiği saptandı. Klinik gebelik açısından iki grup arasında istatistiksel fark bulunmadı (P:0.812).

Alborzi ve arkadaşlarının çalışmasında erkek faktörü, servikal faktör ve açıklanamayan 110 hastanın kontrollü overyan hiperstimulasyon sonucu tek IUI 34. saatte ve iki kez IUI hCG enjeksiyonundan 12. ve 34 .saatte sonra uygulanmış. Klinik gebelik oranları sırasıyla %7.9, %9.4 olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını rapor edilmiştir [16]. Tonguc ve arkadaşlarının çalışmasında, iki farklı tek inseminasyon rejimi ile çift IUI prosedürü karşılaştırmak için hastaları üç gruba ayırarak 1. grup hastalar hCG enjeksiyonundan 24 saat sonra tek IUI yapılmış, 2. grup hastalar hCG yapıldıktan sonra iki kez 12. ve 36. saatte IUI yapıldı, 3. grup hastalar hCG enjeksiyonundan 36 saat sonra tek IUI yapılmış olup gruplardaki gebelik başarı oranları sırasıyla %11.3, %14, %17.2 olarak rapor edilmiş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını rapor edilmiştir [17]. Rahnan ve arkadaşlarının çalışmasında sebebi açıklanamayan 160 infertil çiftin değerlendirilmesinde; hCG enjeksiyonundan 34 saat sonra tek IUI uygulanmış ve

hCG enjeksiyonundan sonra 12. ve 34. saatte çift IUI yapılan hastalar sırasıyla 195 ve 204 siklusa gerçekleştirilmiştir. Tekli IUI gebelik oranı % 13.3 iken, çift IUI gebelik oranı % 11.8 olarak tespit edilmiştir. İki grup arasında klinik gebelik oranları istatistiksel olarak farklı tespit edilmemiş [18].

Ghanem ve arkadaşlarının çalışmasında, çift ve tek IUI yapılan hastalar sırasıyla 106, 192 siklus değerlendirilmiş olup tek IUI yapılan hastalarda gebelik oranı %9.4 iken çift IUI yapılan hastaların gebelik oranları %5.05 rapor edilmiş. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir [19].

Sorouri ve arkadaşlarının çalışmasında, yapılan randomize kontrollü bir çalışmada 580 hastanın değerlendirilmesinde; tek IUI yapılan grubun klinik gebelik oranı %11,7 iken çift IUI yapılan grubun klinik gebelik oranı %13.4 tespit edilmiştir. IUI yapılan gruplar arasında klinik gebelik oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir [20]. Bizim çalışmamızın bulguları daha önce yapılmış çalışmaların raporlarına uyumlu olmasına rağmen, yapılan bazı çalışmalarda çift IUI yapılan hastaların klinik gebelik oranlarının yüksek olduğunu ileri sören raporlar vardır [12, 21].

SONUÇ

Bu çalışmada KOH ile ovülasyon indüksiyonu sonrası tek ve çift IUI yapılmasının klinik gebelik oranları arasında anlamlı bir fark olmadığı gözlenmiştir. Dolayısıyla infertilite tedavisinde hasta bilgilendirilirken vurgulanması gereken en önemli konulardan birisi uygulanacak tedavi protokolünün hastaya maddi ve psikolojik maliyetinin elde edilecek başarı oranına göre paylaşmak gerekir.

KAYNAKLAR

1. Testart J, Frydman R. Minimum time lapse between luteinizing hormone surge or human chorionic gonadotropin administration and follicular rupture. *Fertil Steril.* 1982;37:50-3.
2. Verhulst SM, Cohlen BJ, Hughes E, Te Velde E, Heineman MJ. Intra-uterine insemination for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;18(4):CD001838.
3. Duran HE, Morshedi M, Kruger T, Oehninger S. Intrauterine insemination: a systematic review on determinants of success. *Hum Reprod Update.* 2002; 8:373-84.
4. Steures P, van der Steeg JW, Hompes PG, Bossuyt PM, Habbema JD, Eijkemans MJ, Schöls WA, Burggraaff JM, van der Veen F, Mol BW. CECERM (Collaborative Effort for Clinical Evaluation in Reproductive Medicine) Effectiveness of intrauterine insemination in subfertile couples with an isolated cervical factor: a randomized clinical trial. *Fertil Steril.* 2007;88:1692-6.
5. Guven S, Gunalp GS, Tekin Y. Factors influencing pregnancy rates in intrauterine insemination cycles. *J Reprod Med.* 2008;53:257-65.
6. Ghosh C, Buck G, Priore R, Wacktafski-Wende J, Severino M. Follicular response and pregnancy among infertile women undergoing ovulation induction and intrauterine insemination. *Fertil Steril.* 2003;80:328-35.
7. Järvelä IY, Tapanainen JS, Martikainen H. Improved pregnancy rate with administration of hCG after intrauterine insemination: a pilot study. *Reprod Biol Endocrinol.* 2010;8:18.

8. Aydin Y, Hassa H, Oge T, Tokgoz VY. A randomized study of simultaneous hCG administration with intrauterine insemination in stimulated cycles. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;170(2):444-8.

9. Aboulghar M, Baird DT, Collins J, Evers JL, Fauser BC, Lambalk CB, Somigliana E, Sunde A, Crosignani PG, Devroey P, Diczfalusy E, Diedrich K, Fraser L, Geraedts JP, Gianaroli L, Glasier A, Van Steirteghem A, Collins J, Crosignani PG. Intrauterine insemination. *Hum Reprod Update.* 2009;15(3):265-77.

10. Robb PA, Robins JC, Thomas MA. Timing of hCG administration does not affect pregnancy rates in couples undergoing intrauterine insemination using clomiphene citrate. *J Natl Med Assoc.* 2004;96(11):1431-3.

11. Ransom MX, Blotner MB, Bohrer M, et al. Does increasing frequency of intrauterine insemination improve pregnancy rates significantly during superovulation cycles? *Fertil Steril.* 1994, 61, 303-7.

12. Ragni G, Maggioni P, Guermandi E, Testa A, et al. Efficacy of double intrauterine insemination in controlled ovarian hyperstimulation cycles. *Fertil Steril.* 1999; 72: 619-22.

13. Anonymous. Temporal relationships between ovulation and defined changes in the concentration of plasma estradiol-17 beta, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and progesterone. I. probit analysis. world health organization, task force on methods for the determination of the fertile period, special programme of research, development and research training in human reproduction. *Am J Obstet Gynecol.* 1980;138(4):383-90.

14. Ripps BA, Mihnas BS, Carson SA, Buster JE. Intrauterine insemination in fertile women delivers larger numbers of sperm to the peritoneal fluid than intracervical insemination. *Fertil Steril.* 1994; 61:398-400.

15. Osuna C, Matorras R, Pijoan JI, Rodríguez-Escudero FJ. One versus two inseminations per cycle in intrauterine insemination with sperm from patients' husbands: a systematic review of the literature. *Fertil Steril.* 2004; 82(1): 17 - 24.

16. Alborzi S, Motazedian S, Parsanezhad ME, Jannati S. Comparison of the effectiveness of single intrauterine insemination (IUI) versus double IUI per cycle in infertile patients. *Fertil Steril.* 2003; 80(3): 595 - 9.

17. Tonguc E, Var T, Onalan G, Altinbas S, Tokmak A, DUDNDÜ N, et al. Comparison of the effectiveness of single versus double intrauterine insemination with three different timing regimens. *Fertil Steril.* 2010; 94(4): 1267 - 70.

18. Rahman SM, Malhotra N, Kumar S, Roy KK, Agarwal A. A randomized controlled trial comparing the effectiveness of single versus double intrauterine insemination in unexplained infertility. *Fertil Steril.* 2010; 94(7): 2913 - 5.

19. Ghanem ME, Bakre NI, Emam MA, Al Boghdady LA, Helal AS, Elmetwally AG, Hassan M, Albahlol IA, Elzayat MM. The effects of timing of intrauterine insemination in relation to ovulation and the number of inseminations on cycle pregnancy rate in common infertility etiologies. *Hum Reprod.* 2011;26(3):576-83.

20. Sorouri ZZ, Shomali RR, Pourmarzi D. Single versus Double Intrauterine Insemination in Controlled Ovarian Hyperstimulation Cycles: A Randomized Trial. *Arch Iran Med.* 2016; 19(7): 465 - 9.

21. Randall GW, Gantt PA. Double vs. single intrauterine insemination per cycle: use in gonadotropin cycles and in diagnostic categories of ovulatory dysfunction and male factor infertility. *J Reprod Med.* 2008; 53(3): 196 - 202.

Doğum İndüksiyonunun Başarısını Öngörmeye Sonografik Servikal Uzunluk Ölçümünün, Bishop Skorlamasıyla Karşılaştırılması

Comparison of Sonographic Measurement of Cervical Length with Bishop Score to Predict Success Rate of Labor Induction

Ayşe Göksun AYDIN ¹, Gürcan TÜRKYILMAZ ², Alkan YILDIRIM ²

1. Beykoz Devlet Hastanesi, İstanbul

2. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Amaç: Tüm gebeliklerin yaklaşık % 20–30’unda doğum eylemi için indüksiyon gerekli olup, doğum indüksiyonu artmış sezaryen oranı ile ilişkilidir. İndüksiyon başarısını öngörmeye prosedür öncesi serviks klinik veya USG ile değerlendirilmesi kullanılmakta ve en çok Bishop skorlaması tercih edilmektedir. Bu çalışmada term gebelerde indüksiyonun başarısını göstermeye sonografik servikal uzunluk ölçümünün, Bishop skorlamasıyla karşılaştırılmasını hedefledik.

Gereçler ve Yöntem: Bu prospektif gözlemsel klinik çalışmada, kliniğimize başvuran, doğum indüksiyonu uygulanan 37-41 gestasyonel haftalık, uterin cerrahi öyküsü olmayan, baş prezentasyonu 126 tekil gebe değerlendirildi. Hastanın yaşı, gestasyonel haftası, indüksiyon nedeni, gravida, parite, tahmini fetal ağırlık, doğum şekli, Bishop skoru, sonografik servikal uzunluk değerleri kaydedildi.

Bulgular: Bishop skoru 5 ve altında olan grupta sezaryen (%54,8), Bishop skoru 5’in üzerinde olan grupta ise vajinal doğum (%84,4) çoğunlukta idi. Fark analizi sonuçlarına göre Bishop skorunun, doğum indüksiyonu başarısını göstermede istatistiksel olarak anlamlı tanımsal değerinin olduğu saptandı ($p < 0,001$). Parite, doğum şekli, Bishop skor gruplarına göre anlamlı farklılık göstermekteydi. Doğum şekli servikal uzunluğa göre her iki grupta da vajinal yolla olanlar çoğunlukta bir dağılım gösterdi (sırasıyla %69,6 ve %59,6) ve gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$). Parite ve vajinal doğum oranları her iki servikal uzunluk grubunda da benzerdi. Fark analizi sonuçları ise 25 mm değerine göre yapılan servikal uzunluk gruplarında farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığını gösterdi. Servikal uzunluk ile sezaryen doğum tahmininde cut-off değeri 25 mm seçildiğinde sensitivite %52,3 ve spesivite ise %58,5 olarak bulundu.

Sonuç: Bishop skoru ve parite başarılı bir doğum indüksiyonu için iyi prediktörler olarak bulundu. Servikal uzunluk ölçümünün ise indüksiyon başarısını öngörmeye yararı olmadığı gösterildi.

Anahtar Kelimeler: doğum indüksiyonu, sezaryen, serviks

ABSTRACT

Objective: Labor induction is imperative for 20-30% of all pregnancies, and is related to increased rate of C-section. In order to predict likelihood of the induction, cervix is evaluated manually and sonographically and Bishop Score is commonly preferred. In this study, we aimed to compare sonographic measurement of cervical length with Bishop score in order to infer the success rate of birth induction.

İletişim:

Sorumlu Yazar: Gürcan TÜRKYILMAZ

Adres: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul

Tel: +90 (554) 310 2803

E-Posta: gurcanturkyilmaz@gmail.com

Makale Geliş: 12.10.2018

Makale Kabul: 08.11.2018

DOI: http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.470142

Material and Methods: 126 singleton pregnancies of 37-41 weeks, with cephalic presentation and no history of uterine surgery, were selected for birth induction and included in this prospective observational study. Age, gestational week, indication of birth induction, gravidity and parity, estimated fetal weight, delivery method, bishop score, sonographically measured cervical length were recorded.

Results: C-section rate (%54.8) and vaginal delivery rates (%89.4) were higher in groups with bishop score less than 5 and greater than 5 respectively. Bishop score is a statistically significant method to foresee birth induction success. ($p < 0,001$). Parity and delivery method were statistically significant in groups with different bishop score. In terms of cervical length with 25 mm cut off, vaginal delivery was dominant in both groups, (%69,6 and 59,6 respectively) and there was no significant difference between these groups. ($p > 0,05$). Parity and vaginal delivery rates were similar in both groups of cervical length. In gap analysis there was no significant difference between 2 groups. With a cut off point of 25 mm, sensitivity of specificity of cervical length were reported as 52.3% and 58.5% respectively.

Conclusion: Bishop score and parity were favorable predictors; whereas sonographic measurement of cervical length is an inadequate parameter to infer success rate of birth induction.

Keywords: cesarean, labor induction, serviks

GİRİŞ

Doğum induksiyonu, doğum eylemi kendiliğinden başlamadan önce, ilerleyici servikal dilatasyon ve takiben düzenli uterus kasılmalarının mekanik veya farmakolojik metotlar ile başlatılmasıdır. Doğum indüksiyonu obstetrikte en sık uygulanan prosedürlerden biridir. Tüm gebeliklerin yaklaşık % 20–30’unda doğum eylemi için indüksiyon gerekmektedir (1, 2). Başarılı doğum indüksiyonu için ön koşul servikal olgunlaşmadır. Serviksin uygun olmadığı durumlarda doğumun uyarılması genellikle zor ve uzun olurken, bu durumda doğum eylemi düşüklense, yüksek başarısızlık oranları görülür, müdahaleli doğum ve sezaryen oranı artar (3). İndüksiyon başarısını öngörmeye klinik pratikte en çok kullanılan yöntem Bishop tarafından tanımlanan skorlama yöntemidir ancak son yıllarda indüksiyon başarısını ön görmede transvajinal olarak servikal uzunluğun ölçümü de Bishop skoruna alternatif olarak ön plana çıkmaktadır (4). Bu çalışmada indüksiyon uygulanan gebelerde doğum indüksiyonu öncesi Bishop skorlamasıyla transvajinal servikal uzunluk ölçümünün vajinal doğum olasılığını öngörmedeki duyarlılıklarını karşılaştırmayı hedefledik.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalına başvuran ve çeşitli endikasyonlarla doğum indüksiyonu gereken 126 hasta prospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilme kriterleri: gebelik haftasının 37-41 hafta arası olması, tekil gebelik, baş presentasyonu, uterin cerrahi yükü olmaması, tahmini fetal ağırlığın 4500 gramın altında olması olarak belirlendi. Çoğul gebelik, uygunsuz pelvis, plasenta previa, abruptio plasenta, malprezentasyon, geçirilmiş uterin cerrahi, astım veya prostoglandin alerjisi olan gebeler çalışmaya dahil edilmedi. Hastalara çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verilerek, aydınlatılmış onamları alındı. Demografik (yaş, gravida vb.) özellikleri ve bulguları kaydedildi. Transabdominal ultrasonografi ile tahmini fetal ağırlık, amniyon sıvı indeksi plasenta yerleşimi ve fetüsün presentasyonu değerlendirildi. Pelvik muayene ile pelvis anatomisinin vajinal doğum için uygunluğu, membranların intakt olup olmadığı değerlendirildi. Tüm hastalara indüksiyon öncesi non stress test (NST) yapıldı. Her hastaya, indüksiyon öncesinde Bishop skorlamasının yanısıra transvaginal sonografik servikal uzunluk ölçümü yapıldı. Bütün gebelerde servikal uzunluk, dorsal litotomi pozisyonunda, mesane boş iken, tek araştırmacıyla, 6.5-13 MHz transvaginal probe ile sagittal planda ölçüldü. Servikal bası ve distorsiyondan kaçınılarak servikal kanal ekojenitesi izlendi ve eksternal ostan internal osa ölçüm yapıldı. Çalışmaya dahil edilme kriterlerine sahip olan gebelere başlangıç değerlendirilmesinden sonra indüksiyon uygulandı. Tüm hastalarda indüksiyon metodu deneyimli bir obstetrisyen tarafından seçildi. Bishop skoru 6 ve üzerinde olan hastalarda intravenöz oksitosin protokolü uygulandı. Oksitosin %1'lik solüsyon halinde hazırlandı. 4 mU/dk dozla başlandı ve etkili uterin kontraksiyonlar oluşuncaya dek her on beş dakikada 4 mU/dk arttırıldı. Maksimum doz 40 mU/dk olarak belirlendi. Eğer kontraksiyonlar 2 ardaşık 10 dakikalık pencere için 10 dakikada 3-4 sıklığına ulaşmışsa, kasılmaların sıklığı azalmadığı sürece, oksitosin infüzyonu arttırılmadı. Bütün hastalar hastanede takip edildi ve 2 saatte bir vaginal muayene yapıldı. Fetüsler kardiyotokograf ile yakın izleme alındı. Taşisistol ardaşık iki periyotta 10 dakikada 6 ve üzerinde uterus kasılması olarak tanımlandı. Hiperstimülasyon, taşisistol ile birlikte fetal kalp atımlarında tekrarlayan değişken deselerasyonlar veya geç deselerasyonlar olarak belirlendi. Hipertonus, 2 dakika ve üzerine süren kasılmalar olarak tarif edildi.

Diğer vakalarda ise posterior vajinal fornikse yerleştirilen 10 mg dinoprostone (prostaglandin E2) ile servikal olgunlaştırma denendi. Yeterli kontraksiyon elde edilmesi ile birlikte servikal dilatasyon oluşup doğumun aktif fazına geçilmesinin ardından dinoproston uygulaması kesildi. Aktif faza geçilmesi, hiperstimülasyon, taşisistoli, hipertonus, fetal distres, bulantı, kusma, hipotansiyon, taşikardi oluşması durumunda dinoproston ovül çıkarıldı. Dinoproston ovül en fazla 12 saat süre ile uygulandı.

Etkili uterin kontraksiyonlar, 10 dk'lık izlemde 3-4 adet, toplam 150-200 Montevideo ünitesi olacak şekilde gelen düzenli uterin kasılmalar şeklinde tanımlandı. Yeterli kontraksiyonlar varken oksitosin infüzyonuna başlanmadı. Kontraksiyonların azalması durumunda oksitosin infüzyonuna başlandı.

Baş angaje olunca ve servikal dilatasyon 5 cm'ye ulaşıncaya tüm hastalara amniyotomi uygulandı.

Çalışmanın primer ölçütü, Bishop skoru ve sonografik servikal uzunluk ölçümünü takiben yapılan indüksiyonun sonuçları; doğumun hangi yolla gerçekleştiği (doğum şekli), olarak belirlendi. Fetal durum ve doğum eylemine ait diğer parametreler sekonder ölçütler olarak belirlendi. Bu bağlamda taşisistoli, hiperstimülasyon, fetal distrese bağlı sezaryen, yenidoğan yoğun bakım ünitesi gereksinimi, 5. dakika Apgar skoru ve maternal komplikasyonlar değerlendirmeye alındı.

SPSS (Statistics Package for Social Sciences) versiyon 17.0 programı kullanılarak istatistiksel analiz uygulandı. Ölçüm verileri ortalama ve standart sapma değerleriyle, nominal ve ordinal veriler ise Frekans analizi ile tanımlandı. Fark analizlerinde uygun olan parametreler için Ki-Kare, uygun olmayan nonparametrik veriler için Mann Whitney-U ve Kruskal Wallis testi yapıldı. Bishop skoru ve servikal uzunluğun sezaryen riski için uygun bir cut off değerini bulmak üzere bir alıcı-operatör eğrisi (ROC) kullanıldı.

BULGULAR

Toplamda 126 gebe çalışma kriterlerine uygun bulundu. Doğum indüksiyonu endikasyonları; gün aşımı gebelik (n:33; %23,7), gestasyonel diyabet (n:26; %18,7), gebeliğin hipertansif hastalıkları (n:17; %12,2), erken membran rüptürü (n:38; %27,3), oligohidroamnios (n:23; %16,5) ve gebelik kolestazi (n:2; %1,4) idi. 82 gebe vajinal doğum yaptı (%65,1), 44 gebede ise sezaryen uygulandı (%34,9). Araştırmaya alınan hastaların klinik ve demografik özellikleri Tablo-1de özetlenmiştir.

Tablo 1: Hastaların demografik ve klinik özellikleri.

Parametre	N ±std (min-maks veya %)
Yaş	28,69±5,44 (18-43)
Gebelik haftası	38,79±1,63 (37-41)
Parite	Nullipar: 73 (57.9) Multipar: 53 (42.1)
Servikal uzunluk	≤25 mm: 69 (54.8) >25 mm: 57 (45.2)
Bishop skoru	≤5: 62 (49.2) >5: 64 (50.8)
İndüksiyon metodu	Oksitosin: 67 (53.2) Dinoproston+oksitosin: 59 (46.8)
Doğum şekli	Vajinal: 82 (65.1) Sezaryen: 44 (34.9)

Tablo 2: Bishop skoruna göre hastaların bulgularının karşılaştırılması.

Parametre	Bishop≤5	Bishop>5	p
Yaş	28,08±5,63	29,28±5,23	0,217
Gebelik haftası	38,84±1,34	38,75±1,87	0,923
Parite	Nullipar: 46 (74,2) Multipar: 16 (25,8)	Nullipar: 27 (42,2) Multipar: 37 (57,8)	<0,001
Servikal uzunluk	≤25 mm: 36 (58,1) >25 mm: 26 (41,9)	≤25 mm: 33 (51,6) >25 mm: 31 (48,4)	0,464
İndüksiyon metodu	Oksitosin: 4 (6,5) Dinoproston+ oksitosin: 58 (93,5)	Oksitosin: 63 (98,4) Dinoproston +oksitosin: 1 (1,6)	<0,001
Doğum şekli	Vajinal: 28 (45,2) Sezaryen: 34 (54,8)	Vajinal: 54 (84,4) Sezaryen: 10 (15,6)	<0,001

Tablo 3: Servikal uzunluk ölçüm değerlerine göre hastaların bulgularının karşılaştırılması.

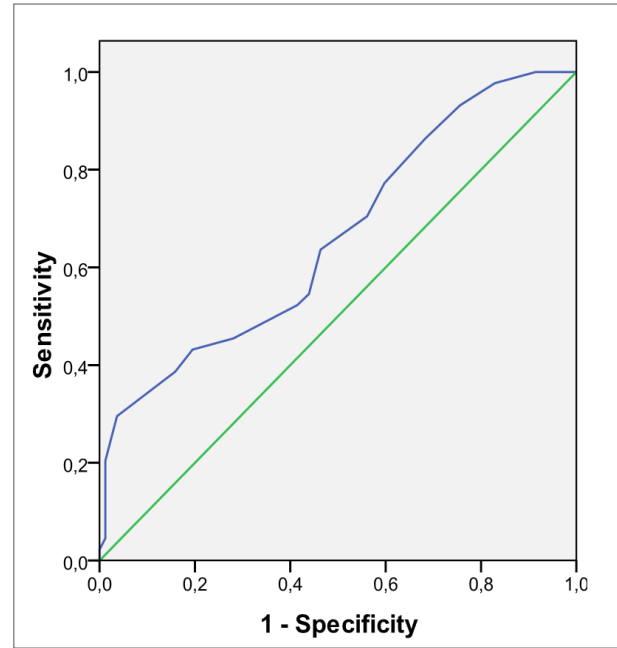
Parametre	Servikal Uzunluk ≤25 mm	Servikal uzunluk >25 mm	p
Yaş	28,26±5,87	29,21±4,87	0,332
Gebelik haftası	38,84±1,79	38,74±1,42	0,358
Parite	Nullipar: 39 (56,5) Multipar: 30 (43,5)	Nullipar: 34 (59,6) Multipar: 23 (40,4)	0,723
Bishop skoru	≤5: 36 (52,2) >5: 26 (47,8)	≤5: 26 (45,6) >5: 31 (54,4)	0,454
İndüksiyon metodu	Oksitosin: 34 (49,3) Dinoproston +oksitosin: 35 (50,7)	Oksitosin: 33 (57,9) Dinoproston+ oksitosin: 24 (42,1)	0,335
Doğum şekli	Vajinal: 39 (56,5) Sezaryen: 30 (43,5)	Vajinal: 34 (59,6) Sezaryen: 23 (40,4)	0,723

Bishop skoruna göre hastalar değerlendirildiğinde hastaların %49,2'sinin Bishop skoru 5 ve altında, %50,8'inin ise 5'in üzerindeydi. Skoru≤5 olan hastalarla >5 olan hastalar arasında maternal yaş, parite ve transvajinal servikal uzunluk ölçümleri istatistiksel olarak farklı bulunmadı (p>0,05). Buna karşın skoru ≤5 olan gebelerin 46 (%74,2)'si nullipar, skoru >5 olan hastaların ise 27 (%42,2)'si nullipardı ve bu fark istatistiki olarak anlamlıydı (p: <0,001). Bishop skoru ≤5 olan hastaların 58 (%93,5)'de doğum indüksiyonunda önce dinoproston ovül ile servikal olgunlaştırma sağlanıp sonra oksitosin infüzyonu uygulanmışken, skoru >5 olan hastaların sadece 1 (%1,6)'inde buna ihtiyaç duyuldu ve 63 (%98,4) hastada doğum indüksiyonu sadece oksitosin infüzyonu ile sağlandı ve her iki grup arasında bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p: <0,001). Skoru ≤5 olan hastaların 28 (%45,2)'si vajinal doğum yaparken, 34 (%54,8) hastada sezaryen uygulandı. Skoru >5 olan gebelerde ise 54 (%84,4) olguda vajinal doğum gerçekleşti ve sadece 10 (%15,6) hastada sezaryen ihtiyacı görüldü (p: <0,001). Bishop skorlaması doğum indüksiyonunun başarısını öngörmeye anlamlı bir prediktör olarak bulundu.

Servikal uzunluğu ≤25 mm olan grubun gebelik haftası ve parite değeri, servikal uzunluğu >25 mm olan grubun ise yaş ortalaması daha yüksekti ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p>0,05). Servikal uzunluğu ≤25 mm olan grupta Bishop skoru çoğunlukla 5 ve altında (%52,2) iken, servikal uzunluğu 25'in üzerinde olan grupta ise 5'in üzerindeydi (%54,4) fakat bu fark anlamlı değildi (p: 0,454). Servikal uzunluğu ≤25 mm olan grupta doğum indüksiyonu 35 (%49,3) hastada dinopros-

tone+oksitosin ile 34 (%50,7) hastada sadece oksitosin ile, servikal uzunluğu >25 mm olan grupta ise 24 (%42,1) olguda dinoprostone+oksitosin ile 33 (%57,9) hastada sadece oksitosin ile gerçekleştirildi. Servikal uzunluğa göre her iki grupta da vaginal yolla olanlar çoğunlukta bir dağılım gösterdi (sırasıyla %69,6 ve %59,6) ve gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05). Servikal uzunluk başarılı doğum indüksiyonu için istatistiksel olarak anlamlı bir tanısal değere sahip bulunmadı.

Servikal uzunluk değerinin sezaryen ihtiyacını ön görmeye etkinliğini araştırmak için ROC eğrisi çıkarıldı. Servikal uzunluğa göre sezaryenle doğumu öngörmeye sınır değer 25 mm alındığında sensitivite %52,5 ve spesivite %58,5 olarak hesaplandı (Şekil-1).

**Şekil 1:** Servikal uzunluk ve sezaryen arasındaki ilişki.

Vajinal doğum grubundaki 82 hastanın 40'ı nullipar ve 42'si multipardı. Öte yandan sezaryen grubundaki 44 hastanın ise 33'ü nullipar ve 11'i ise multipardı. Fark analizi sonuçları ise doğum şekline göre parite dağılımının gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı olduğunu gösterdi (p<0,05).

Bishop skoru 5'in üzerinde olan hastalarda servikal uzunluğu 25 ve altı olan hastaların %87,9'u vajinal doğum yaparken, servikal uzunluğu 25'in üzerinde olanların ise %80,6'sında vajinal doğum gerçekleşti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p: 0,813). Bishop skoru 5 ve altında olan hastalarda ise servikal uzunluğu 25 ve altı olan hastaların %51,3'ü vajinal doğum yaparken, servikal uzunluğu 25'in üzerinde olanların ise %46,6'sında vajinal doğum gerçekleşti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p: 0,563).

TARTIŞMA

Bu çalışmada Bishop skorlaması ile servikal uzunluk ölçümünün doğum indüksiyonu uygulanacak gebelerde vajinal doğumu öngörmeye etkinliklerinin kıyaslanması amaçlandı.

Her ne kadar Bishop skorlaması, serviksin değerlendirilmesi ve başarılı doğum indüksiyonunu öngörmeye en çok kullanılan yöntem olsa da, yöntemin sensitivitesi %25-65 arasında değişmektedir. Sezaryen, normal doğuma uygun olmayan gebelerde sıklıkla kullanılan ve her geçen gün hasta konforu da dahil olmak üzere çeşitli nedenlerle artan bir yöntemdir. Ancak bu yöntemin artması ve sezaryen sırasında gelişen komplikasyonlar, maternal morbidite ve mortalitenin artışına neden olmaktadır. Sonografik servikal uzunluk ölçümü, term gebelerde doğum yöntemini tayin etmede tanınmış değere sahip olabilir.

Son yıllarda doğum indüksiyonu uygulamaları tüm dünyada artmaya devam etmektedir. ABD’de 1990 yılında %9,5 olan doğum indüksiyonu oranı 2010 yılında %23,8’e çıkmıştır (5). Doğum indüksiyonunun başarısında en önemli faktör serviksin durumudur ve Bishop skorlaması serviksin değerlendirilmesinde halen en yaygın yöntemdir. Doğum indüksiyonu için uygun ve uygun olmayan serviks tanımları tartışmalıdır. Bishop skoru ne kadar yüksekse vajinal doğum şansı o kadar yüksekken, puan ne kadar düşükse sezaryen ihtimali o kadar artar (6,7). Birçok obstetrisyen 6 ve üzerindeki skorları uygun serviks olarak tanımlarken 3 ve altındaki puanları ise uygun olmayan serviks olarak kabul etmektedir. 4 ve 5 puanın ise uygun olup olmadığı klinisyenin tercihinine bağlıdır (8).

Ezebialu ve arkadaşları tarafından yapılan ve transvajinal servikal uzunluk ölçümü ile Bishop skorunu karşılaştıran Cochrane derlenmesinde 234 hasta ve 2 çalışma değerlendirilmiştir. Her iki yöntem arasında vajinal doğum, sezaryen doğum ve YDYBÜ ihtiyacı istatistiksel olarak anlamlı değildi ancak transvajinal servikal uzunluk grubunda oksitosinle doğum indüksiyonu öncesi servikal olgunlaştırma amacıyla misoprostol ihtiyacı daha fazlaydı. Yazarlar bu bulgularla iki yöntemin birbirlerine üstünlükleri olmadığı sonucuna varmışlardır (9).

Bizim çalışmamızda Bishop skoru ≤ 5 olan hastaların 28 (%45,2)’si vajinal doğum yaparken, 34 (%54,8) hastada sezaryen uygulandı. Skoru >5 olan gebelerde ise 54 (%84,4) olguda vajinal doğum gerçekleşti ve sadece 10 (%15,6) hastada sezaryen ihtiyacı görüldü ($p < 0,001$). Bishop skorlaması doğum indüksiyonunun başarısını öngörmeye anlamlı bir prediktör olarak bulundu ancak servikal uzunluğa göre her iki grupta da vaginal yolla olanlar çoğunlukta bir dağılım gösterdi ve gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Servikal uzunluk başarılı doğum indüksiyonu için istatistiksel olarak anlamlı bir tanınmış değere sahip bulunmadı.

62 nullipar hastada doğum indüksiyonunun başlangıcından doğuma kadar geçen süreyi belirlemede transvajinal ultrasonografi ve Bishop skorunu karşılaştırdıkları çalışmalarında Khandelwal ve arkadaşları Bishop skurunun aktif faza geçme süresini öngörmeye transvajinal servikal uzunluğa göre anlamlı oranda daha duyarlı olduğunu göstermişlerdir.

Bishop skoru için sınır değer 6 olarak kabul edildiğinde 6 saat içinde aktif faza girmeyi öngörmeye sensitivite %69, spesivite ise %79 olarak bulunmuştur. Transvajinal ultrasonografik servikal uzunluk için sınır değer 25 mm kabul edildiğinde sensitivite %51 ve spesivite %71’de kalmıştır. Bu çalışma sonucunda indüksiyona yanıtı öngörmeye Bishop skoru servikal uzunluğa üstün görülmektedir (10).

Park ve arkadaşlarının 154 hastada doğum indüksiyonu öncesi prostoglandin ihtiyacını belirlemek için Bishop skoru ve transvajinal servikal uzunluğu kıyasladıkları randomize kontrollü çalışmada prostoglandine ihtiyaç gösteren uygunsuz serviksi tanımlamada Bishop skorunun 4 ve altında olması veya servikal uzunluğun 28 mm ve üzerinde olmasını kabul etmişlerdir. Çalışma sonucunda her iki grupta da vajinal doğum, sezaryen ile doğum, aktif faza kadar geçen süre ve doğuma kadar geçen süre benzer bulunmuştur. Ancak servikal olgunlaştırma için prostoglandin ihtiyacı servikal uzunluk grubunda %36, Bishop skoru grubunda ise %77 oranındadır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Yazarlar indüksiyon öncesi servikal uzunluk ölçümünün prostoglandinlerle servikal olgunlaştırma ihtiyacını %50’den fazla oranda azalttığı sonucuna varmışlardır (11). Bizim çalışmamızda Bishop skoru ≤ 5 olan hastaların 58 (%93,5)’de doğum indüksiyonunda önce dinoprostone ovül ile servikal olgunlaştırma sağlanıp sonra oksitosin infüzyonu uygulanmışken, skoru >5 olan hastaların sadece 1 (%1,6)’inde buna ihtiyaç duyuldu ve 63 (%98,4) hastada doğum indüksiyonu sadece oksitosin infüzyonu ile sağlandı ve her iki grup arasında bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı Servikal uzunluğu ≤ 25 mm olan grupta doğum indüksiyonu 35 (%49,3) hastada dinoprostone+oksitosin ile 34 (%50,7) hastada sadece oksitosin ile, servikal uzunluğu >25 mm olan grupta ise 24 (%42,1) olguda dinoprostone+oksitosin ile 33 (%57,9) hastada sadece oksitosin ile gerçekleştirildi ve bu fark anlamlı bulunmadı.

Uyar ve arkadaşları tarafından yapılan randomize kontrollü çalışmada ise 189 hasta değerlendirilmiş ve doğum indüksiyonunun başarısını öngörmeye Bishop skoru, servikal uzunluk ve Vücut kitle indeksi (VKİ) karşılaştırılmıştır. Yapılan lojistik regresyon analizinde servikal uzunluk ve Bishop skorunun birbirinden bağımsız değişkenler olduğu bulunmuş ve sezaryen ile doğumu öngörmeye en sensitif yöntemin servikal uzunluk ölçümü olduğu gösterilmiştir ayrıca VK’de Bishop skorundan daha üstün bulunmuştur (12).

Rane ve arkadaşları ise 41 hafta ve üzerindeki 382 hastayı değerlendirdikleri randomize kontrollü çalışmada servikal uzunluğun ve paritenin doğum indüksiyonunun başarısını öngörmeye Bishop skoruna üstün olduğunu göstermişlerdir (13).

Rovas ve arkadaşları doğum indüksiyonu öncesi serviksi 3 boyutlu ultrasonografi ile değerlendirmişler ve servikal volümün iki boyutlu servikal uzunluk ölçümüne ek katkı sağlamadığını göstermişlerdir (14).

Gonen ve arkadaşları 85 hastayı randomize ettikleri çalışmalarında Bishop skoru ve paritenin vajinal doğumu öngörmeye anlamlı etkileri olduğunu ancak servikal uzunluğun bir yarar sağlamadığını göstermişlerdir (15). Bizim serimizde vajinal doğum grubundaki 82 hastanın 40'ı nullipar ve 42'si multipardı. Öte yandan sezaryen grubundaki 44 hastanın ise 33'ü nullipar ve 11'i ise multipardı. Bu bulgu bize paritenin vajinal doğum olasılığını öngörmeye anlamlı bir prediktör olduğunu gösterdi.

Watson ve arkadaşları servikal kıvam, servikal açıklık, efasman ve serviksin pozisyonu gibi Bishop skorunun parametrelerini ayrı ayrı değerlendirdikleri çalışmalarında be servikal uzunluğun ne de paritenin latent süreyi öngörmeye anlamlı etkisini gösterememişlerdir buna karşılık sadece servikal açıklığın latent süreyi öngörmeye etkili olduğunu bulmuşlardır (16).

Çalışmamızın güçlü yönleri çalışmamızın prospektif randomize dizayn edilmiş olması ve grupların demografik ve klinik özellikleri arasında anlamlı farklılıklar olmamasıdır. Zayıf yön olarak sınırlı hasta sayımız dikkati çekmektedir.

SONUÇ

Ulaştığımız sonuçlar literatüre benzer şekilde, Bishop skorunun ve paritenin başarılı bir doğum indüksiyonu için iyi prediktörler olduğunu gösterdi. Bu faktörler, bir risk hesaplama sistemi içerisinde entegre olursa, klinik pratikte indüksiyon sonucuna dair fikir sahibi olmamızı sağlayabilir. Araştırma sonuçlarına göre, servikal uzunluk ölçümünün, Bishop skoru kadar yüksek tanısal değere sahip olmadığı görüldü.

KAYNAKLAR

1. Beebe, L. A., William, F. R., Beaty, C. M., Eberly K. L., Stanley, J. R., Rayburn, L. A., *Indications for Labor Induction: Differences between University and Community Hospitals, J. Reprod Med. 2000 Jun; 45(6):469-75.*
2. Coonrod DV, Bay RC, Kishi GY. *The epidemiology of labor induction: Arizona, 1997. Am J Obstet Gynecol. 2001 Mar; 184(4):780-2.*
3. Calder AA: *The management of the unripe cervix. In: Keirse MJNC, ABM Anderson, J Bennebroek Gravenhorst: Human Parturition. Leiden University Press, The Hague 1979*
4. Hatfield AS, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM: *Sonographic cervical assessment to predict the success of labor induction: A systematic review with meta-analysis. Am J Obstet Gynecol 197;186, 2007*
5. Osterman MJ, Martin JA. *Recent declines in induction of labor by gestational age. NCHS Data Brief 2014; :1.*
6. Kolkman DG, Verhoeven CJ, Brinkhorst SJ, et al. *The Bishop score as a predictor of labor induction success: a systematic review. Am J Perinatol 2013; 30:625.*
7. Teixeira C, Lunet N, Rodrigues T, Barros H. *The Bishop Score as a determinant of labour induction success: a systematic review and meta-analysis. Arch Gynecol Obstet 2012; 286:739.*
8. Gibson KS, Waters TP. *Measures of success: Prediction of successful labor induction. Semin Perinatol 2015; 39:475.*
9. Ezebialu IU, Eke AC, Eleje GU, Nwachukwu CA. *Methods for assessing preinduction cervical ripening. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015; 6*
10. Khandelwal R, Patel P, Pitre D, Sheth T, Maitra N. *Comparison of Cervical Length Measured by Transvaginal Ultrasonography and Bishop Score in Predicting Response to Labor Induction. J Obstet Gynaecol India. 2018;68(1):51-57*
11. Park KH, Kim, SN, Lee, SY, Jeong EH, Jung. JC. *Comparison between sonographic cervical length and Bishop score in preinduction cervical assessment: a randomized trial. Ultrasound Obstet Gynecol 2011; 38: 198-204*
12. Uyar Y, Erbay G, Demir BC, Baytur Y. *Comparison of the Bishop score, body mass index and transvaginal cervical length in predicting the success of labor induction. Arch Gynecol Obstet (2009) 280:357-362*
13. Rane SM, Pandis GK, Guirgis RR, Higgins B, Nicolaides KH. *Pre-induction sonographic measurement of cervical length in prolonged pregnancy: the effect of parity in the prediction of induction-to-delivery interval. Ultrasound Obstet Gynecol. 2002; 22(1):40-44.*
14. Rovas L, Sladkevicius P, Strobel E, Valentin L (2005) *Three-dimensional power Doppler ultrasound assessment of the cervix for the prediction of successful induction of labor with prostaglandin in prolonged pregnancy. J Ultrasound Med 24(7):933-939*
15. Gonen R, Degani S, Ron A (1998) *Prediction of successful induction of labor: comparison of transvaginal ultrasonography and the Bishop score. Eur J Ultrasound 7(3):183-187.*
16. Watson WJ, Stevens D, Welter S, Day D (1996) *Factors predicting successful labor induction. Obstet Gynecol 88(6):990-99.*

Multiple Sklerozlu ve Eroin Kullanım Bozukluğu Olan Kadınların Cinsel İşlev Düzeyi

Sexual Functions Level of Women Having Multiple Sclerosis and Heroin Use Disorder

Melike DİŞSİZ¹, Rojjin MAMUK²

1. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi, Doğum ve Kadın Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Üsküdar, İstanbul

2. Bağımlı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Bağımlı, İstanbul

ÖZET

Amaç: Bu çalışma multiple sklerozlu ve eroin kullanım bozukluğu olan kadının cinsel işlev düzeyini belirlemek amacıyla planlanmıştır.

Gereçler ve Yöntem: Karşılaştırmalı-tanımlayıcı ve kesitsel tipte planlanan çalışma 5 Mayıs 2017-31 Aralık 2017 tarihleri arasında Prof. Dr. Mahzar Osman Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yapıldı. Araştırmaya MS tanısı ve DSM-5'e göre madde kullanım bozukluğu tanısı konmuş, 18 yaş ve üzerinde, psikiyatrik hastalığı, madde yoksunluk bulgusu, mental retardasyon bozukluğu olmayan, cinsel yönden aktif olan, gebe ya da lohusa olmayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden kadınlar alınmıştır. Sağlıklı gruba aynı tarihlerde, aynı hastanenin Jinekoloji Polikliniği'ne başvuran kadın hastaların 79 sağlıklı kadın akrabası dahil edilmiştir. Verilerin toplanmasında araştırmacı tarafından hazırlanan görüşme formu, Kadın Cinsel İşlev Ölçeği (KCIÖ), Genişletilmiş Özürlülük Durum Skalası (EDSS) ve Beck Depresyon Envanteri (BDE) kullanıldı.

Bulgular: Gruplarda yer alan katılımcılar arasında yaş ortalaması, eğitim süresi, ekonomik durum açısından fark saptanmadı ($p>0,05$). Kontrol grubu ve MS'li kadınlara göre eroin kullanan kadınların %76,1'sinin cinsel yaşamlarından memnun olmadıkları, buna karşın multiple sklerozlu kadınların ortalama haftalık cinsel ilişki sayısının diğer gruplara göre anlamlı olarak az olduğu saptandı ($p>0,05$). Eroin bağımlı kadınların, kontrol ve MS'li gruba göre istek, uyarılma, lubrikasyon, orgazm, memnuniyet, ağrı gibi FSFI ölçeğinin alt boyut ve toplamından anlamlı olarak daha düşük, BDE ölçeğinden daha yüksek puanlar aldıkları belirlendi ($p<0,05$).

Sonuç: MS'li ve eroin bağımlı kadınlarda cinsel işlev bozukluğu ve depresif belirtiler kontrol grubuna göre daha sıktır.

Anahtar Kelimeler: multiple skleroz, eroin kullanım bozukluğu, cinsellik

ABSTRACT

Objective: This study was designed to determine the sexual functions level of women having multiple sclerosis (MS) and heroin use disorder.

Material and Methods: The study which was designed as comparative-descriptive and cross-sectional type was carried out in Bakırköy Mental Health and Neurological Diseases Training and Research Hospital between May 5, 2017 and December 31, 2017. The women who were diagnosed with MS and the substance use disorder in accordance with DSM-5 and who were 18 years old and over, had not psychiatric disease, substance withdrawal symptom and mental retardation disorder and who were sexually active, not pregnant or puerperant and who accepted to participate in the study, were included in the research.

İletişim:

Sorumlu Yazar: Melike DİŞSİZ

Adres: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi, Doğum ve Kadın Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Üsküdar, İstanbul
Tel: +90 (543) 799 51 43

E-Posta: melekd78@gmail.com

Makale Geliş: 17.09.2018

Makale Kabul: 15.11.2018

DOI: <http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.470921>

The 79 healthy female relatives of the female patients who applied to the gynecology outpatient clinic of the same hospital were also included to the healthy group at the same dates. Data were collected by using the interview form, Female Sexual Function Inventory (FSFI), Extended Disability Status Scale (EDSS) and Beck Depression Inventory (BDI).

Results: It was not determined any difference between the participants in the groups in terms of age, education time and economic status ($p>0,05$). According to the control group and women with MS, it was found that 76.1% of the women who used heroin were not satisfied with their sexual lives, whereas the weekly mean number of sexual intercourse of women having multiple sclerosis was significantly lower than the other groups ($p>0,05$). When compared to control and MS group, it was determined that women with heroin use disorder had significantly lower scores than the total and sub-dimensions of FSFI, such as desire, arousal, lubrication, orgasm, satisfaction and pain and had significantly higher scores than BDI ($p<0,05$).

Conclusion: Sexual dysfunctions and depressive symptoms are more prevalent in women with MS and heroin use disorder than in the control group.

Keywords: multiple sclerosis, heroin use disorder, sexuality

GİRİŞ

Multiple skleroz (MS), santral sinir sisteminin inflamatuvar demyelinizasyon süreci ile karakterize, bireyin fiziksel, emosyonel, sosyal, bilişsel ve cinsel işlevlerinde sınırlılıklara neden olan sağlık sorunudur. MS genç insanlarda, en verimli oldukları dönemde, önemli özürlülüklere ve işgücü kaybına yol açarak, yaşam kalitesini etkilemesi, hastaların günlük yaşam içindeki işlevselliklerini, cinsel yaşamlarını ve ruhsal durumlarını bozarak sağlıklı kalmalarını engeller (1, 2). MS'in insidans ve prevalansı düşüktür, ancak kadınlarda görülme olasılığı erkeklerinkinin hemen hemen iki katıdır.

Otoimmün kronik ve ilerleyici bir rahatsızlık olmasına rağmen MS cinsel organların kendisinde bir hasar oluşturmaz. Ancak bu organların yönetim ve denetiminden sorumlu olan beyin bölgesinin ya da omuriliğin etkilenmesi ile belirtiler oluşur (2, 3). Dolayısıyla zaman içinde cinsel işlev bozukluğu MS'in yaygın bir semptomu haline gelip hastaların %75'inden fazlasını da etkilemektedir. Kadınlarda MS en sık, seksüel ilgide azalmaya (%29-86), genital duyuda (%43-62) ve orgazm kapasitesinde azalmaya (%24-58), vaginal kuruluk (%12-40), dispareni (%6-40) gibi cinsel işlev bozukluklarına neden olduğu belirtilmektedir (4). Buna benzer şekilde madde kullanım bozukluğunda, kadının fiziksel, ruhsal, sosyal ve cinsel sağlığını etkileyen çok boyutlu ve kronik bir hastalıktır. Aslında maddelerin genellikle cinsel performansı ve zevki artırmak için afrodizyak olarak kullanımı yaygındır.

Bunlardan morfinin yarı sentetik bir formu olan eroïn, akut kullanıldığında, merkezi sinir sistemini (MSS) baskılar ve endorfin etkisi yaparak, yoğun öfori ve relaksasyon oluşturmaktadır (5). Maddelerin sürekli kullanımı ise ruhsal bozukluklara ve cinselliğe ilginin azalmasına neden olmaktadır (6). Opioidlerin sürekli kullanımının genellikle serotonin, norepinefrin ve dopamin gibi nörotransmitterin seviyelerini değiştirerek ya da cinsel uyarılma ile ilişkili testosteron, östrojen ve progesteron gibi çeşitli hormonların salınımını doğrudan veya dolaylı yollardan baskılayarak veya cinsel organlardaki kan akışını ve diğer fizyolojik mekanizmaları doğrudan bozarak cinsel fonksiyonları olumsuz etkilediği belirtilmektedir. Yapılan çalışmalarda kronik eroïn kullanan kadınların %60'ı cinsel uyarılmada azalma, %68'si isteksizlik, %60'ı orgazm sorunu yaşadıklarını ve bağımlılığın ilerleyen evrelerinde cinselliğe olan ilgilerinin giderek azaldığı ve hatta cinsel hayatlarının sona erdiği belirtilmiştir (7, 8).

Hem otoimmün ve kronik bir hastalık olan MS'li hem de opioid kullanım bozukluğu olan kadınlarda cinsel sorunlar sık görülmesine rağmen çoğunlukla ihmal edilen bir konudur (2, 7). Ülkemizde MS'li, madde veya opioid bağımlılığının kadındaki cinsel sorunlarına ilişkin çok kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışma MS ve madde kullanım bozukluğunun kadın yaşamının önemli bir parçası olan cinsel işlevi üzerine yarattığı sorunları ortaya koyarken aynı zamanda konu üzerinde farkındalık yaratarak çözümü üzerinde düşünmeye katkı sağlayabilmesi açısından oldukça önemlidir. Bu çalışmada da MS'in ve eroïn kullanım bozukluğunun kadın cinselliği üzerine olan etkileri ve sağlıklı kadınlarla karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Kesitsel tipte ve karşılaştırmalı ilişki arayıcı planlanan çalışma Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi Nöroloji Demiyelinizan Hastalıklar MS Polikliniğinde ve Alkol-Madde Araştırma, Tedavi, Eğitim Merkezinde (AMATEM) yerel etik kurul izni (Etik Kurul no: 2017/139) alınarak 5 Mayıs 2017 - 31 Aralık 2017 tarihleri arasında başvuran, psikiyatrik hastalığı ve madde yoksunluk bulgusu olmayan, bilişsel fonksiyonları veri toplama araçlarını doldurmaya uygun, cinsel yönden aktif, çalışmaya katılmayı kabul eden MS tanısı alan 39 ve DSM-5'e göre madde kullanım bozukluğu tanısı konmuş 46 kadın alınarak oluşturuldu. Kontrol grubuna ise; ise aynı tarihlerde aynı hastanenin Jinekoloji Polikliniği'ne başvuran hasta yakınlarından, çalışmaya katılmayı kabul eden alkol-madde bağımlılığı ve herhangi bir kronik hastalığı olmayan, ilaç kullanmayan, perimenapozal ve postpartum dönemde olmayan, emzirmeyen, gebe olmayan, cinsel yönden aktif olan 75 sağlıklı kadın dahil edildi.

Veriler Kişisel Bilgi Formu, genişletilmiş özürülülük durum skalası (EDSS), Kadın Cinsel İşlev Ölçeği (KCIÖ) ve Beck Depresyon Envanteri (BDE) ile elde edildi.

Kişisel Bilgi Formu: Katılımcıların yaş, eğitim, medeni durum, yaşadığı yer, eğitim durumu, iş/mesleki durumu, ekonomik durumu gibi sosyo-demografik özellikler ile jinekolojik-obstetrik, MS'e ilişkin hastalığın süresi, tipi, kullanılan ilaçlar, madde kullanımı ve cinsel sağlıklarına ilişkin toplam 38 soruyu içermektedir.

Genişletilmiş Özürülülük Durum Skalası (EDSS): Kurtzke tarafından geliştirilen EDSS MS'te görülen değişiklikleri primidal, sereballer, beyin sapı, duyu-sal, barsak/mesane, görsel, serebral/mental ve diğer şekilde nörolojik işlevler açısından kategorize ederek değerlendirmektedir. Anılan işlev sistemlerinin her birinin puanlaması ve hastanın mobil olma durumunun sorulması ile total puan verilir. "0" (hiç semptom yok) ile "10" (MS'e bağlı ölüm) arasında değişen puanlamada "4,5" hastanın tam mobil olduğunu gösterirken, "5" puan ve üstü günlük aktiviteleri gerçekleştirmedeki güçlüğü belirtir (9).

Kadın Cinsel İşlev Ölçeği (KCIÖ): Kadınların son dört hafta içindeki cinsel fonksiyonlarını değerlendirmek amacı ile uygulanan "Kadın Cinsel İşlev Ölçeği" Rosen ve arkadaşları tarafından 2000 yılında geliştirilmiştir. Ölçek; istek, uyarılma, lubrikasyon (kayganlaşma), orgazm, doyum ve ağrı olmak üzere altı alt bölümden ve 19 maddeden oluşan çok boyutlu bir ölçektir. Ölçekte 3-14 ve 15-19. sorular 6'lı (0-5 puan arası) likert tipi, diğer sorular 5'li (1-5 puan arası) likert tipi puanlamaya sahiptir. Ölçekten alınabilecek en yüksek puan 36 en düşük puan ise 2'dir (10). Ölçeğin ülkemiz için güvenilirlik ve geçerlilik çalışması Türk Androloji Derneği ve Aygün-Aslan tarafından 2005 yılında yapılmıştır (11). Ölçek için kesme puanı 26.55'tir; puanı ≤26.55 olanlarda cinsel fonksiyonlarda olumsuz yönde değişim olduğu kabul edilir (12).

Beck Depresyon Envanteri (BDE): Beck Depresyon Envanteri (BDE), depresyonun duygusal, bilişsel, somatik ve motivasyonel bileşenlerini ölçmek amacıyla Beck tarafından 1961'de geliştirilmiş bir öz bildirim ölçeğidir. BDE, '0' ile '3' arasında derecelendirilen dörtlü likert tipinde cevaplanan 21 maddeden oluşmaktadır. Ölçekten alınabilecek en düşük puan 0, en yüksek puan 63'tür. Alınan puanın artması hastanın depresyon belirtilerinin düzeyinin arttığı anlamına gelmektedir (13). Kesme puanı genel olarak 17 olarak kabul edilmektedir. Ölçeğin Türkiye'deki geçerliği Hisli tarafından yapılmıştır (14).

İşlem: Araştırma verisi öz bildirim yöntemi ile bir defada doldurulan dört form aracılığı ile toplanmıştır. Katılımcılara çalışma hakkında hem sözlü hem yazılı bilgi verilmiş ve onamları alınmıştır.

İstatistiksel Analiz: Elde edilen araştırma verisi bilgisayar ortamında SPSS (Version 21.0) paket programı kullanılarak değerlendirilmiştir. İstatistiksel değerlendirmelerde gruplar arasında kategorik değişkenleri karşılaştırmak için ki-kare testi, üç gruba ait ortalamalar arasındaki farkı değerlendirmek için tek yönlü varyans analizi ya da Kruskal-Wallis analizi uygulanmıştır. %95 güven aralığı ve p değeri için anlamlılık sınırı p<0.05 olarak belirlenmiştir.

BULGULAR

Katılımcılar bireysel özelliklerine göre karşılaştırıldığında; evlilik süresi, çalışma ve sigara içme durumları, beden kitle indeksleri (BMI) dışında diğer özellikler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Eroin kullanım bozukluğu olan kadınların diğer iki gruba göre evlilik sürelerinin en kısa, beden kitle indekslerinin normal olduğu belirlendi. Multiple sklerozlu kadınlarda çalışmayanların oranının eroin kullanım bozukluğu ve kontrol grubuna göre daha fazla, sigara içmeyenlerin oranının ise kontrol grubunda daha çok olduğu saptandı (Tablo-1). Eroin

kullanım bozukluğu olan kadınların eroin kullanımıyla ilgili özelliklerin dağılımı incelendiğinde; maddeye kullanmaya başlama yaşı 18.37 ± 4.62 (Min:10-Max:36) olarak saptandı. Eroini kullanım süresinin ortalama 5.71 ± 2.23 yıl olduğu belirlendi. Çalışmada Relapsing remitting tipinde MS'li olan kadınların, ortalama hastalık süresi 5.15 ± 4.23 , ortalama tedavi süresi 4.61 ± 4.08 , ortalama EDSS puanı 2.01 ± 0.84 olarak hesaplandı. Eroin kullanım bozukluğu, multiple sklerozlu ve kontrol grubundaki kadınlar obstetrik-jinekolojik özellikleri açısından karşılaştırıldıklarında, multiple sklerozlu kadınların haftalık cinsel ilişki sayısının diğer iki gruptan daha az olduğu, eroin kullanım bozukluğu olan grubun

Tablo 1: Katılımcıların Bireysel Özelliklerine Göre Karşılaştırılması.

Özellikler	Multiple Skleroz Grubu (n:39) ^a		Eroin Grubu (n:46) ^b		Kontrol Grubu (n:75) ^c		F / KW	p
	Ortalama±SS		Ortalama±SS		Ortalama±SS			
Yaş	33,64 ± 5,80		31,50 ± 3,65		32,21 ± 5,00		2,094	,127
Eğitim Süresi (yıl)	7,15 ± 3,55		8,58 ± 2,86		7,90 ± 2,87		2,331	,101
Evlilik Süresi (yıl)	13,07 ± 6,22		4,97 ± 4,07		11,10 ± 5,97		20,494	,000 b<a,c
Sigara İçme Süresi (yıl)	12,92 ± 7,66		12,19 ± 6,03		10,94 ± 6,23		,047	1000
	n	%	n	%	n	%	χ²	p
Çalışma Durumu								
Çalışıyor	5	12,8	17	37,0	21	28,0	6,347	,042
Çalışmıyor	34	87,2	29	63,0	54	72,0		
Ekonomik Durum								
Gelir- giderden az	14	35,9	20	36,5	36	52,0	1,529	,466
Gelir-gidere denk/fazla	25	64,1	26	56,5	39	48,0		
Sigara İçme Durumu								
İçiyor	13	33,3	46	100,0	17	22,7	72,528	,000
İçmiyor	26	66,7	-	-	58	77,3		
BMI (kg/m²)								
Normal (18,5-24,99)	19	48,7	42	91,3	48	64,0	18,734	,000
Şişman (>24,99)	20	51,1	4	8,7	27	36,0		
Ameliyat Olma Durumu								
Evet	7	17,9	6	13,0	11	14,7	0,411	,814
Hayır	32	82,1	40	87,0	64	85,3		

F: Tek yönlü varyans analizi, KW: Kruskal-Wallis testi, : Ki-kare testi χ^2 : Ki-kare testi

Tablo 2: Katılımcıların Bireysel Özelliklerine Göre Karşılaştırılması.

Özellikler	Multiple Skleroz Grubu (n:39) ^a		Eroin Grubu (n:46) ^b		Kontrol Grubu(n:75) ^c		F / KW	p
	Ortalama±SS		Ortalama±SS		Ortalama±SS			
Cinsel ilişki sayısı (hafta)	1,69 ± 0,92		2,04 ± 1,07		2,36 ± 1,12		5,172	,000 a<b,c
İlk gebelik yaşı	22,33 ± 3,58		19,76 ± 2,94		23,02 ± 4,13		7,983	,001 b<a,c
Gebelik sayısı	2,35 ± 1,51		2,18 ± 1,07		2,53 ± 2,04		0,614	,543
Doğum sayısı	2,00 ± 1,00		1,68 ± 0,69		0,80 ± 0,76		19,630	,000 c<a,b
Kürtaj sayısı	1,25 ± 0,70		1,91 ± 0,30		1,53 ± 1,20		0,137	,873
	n	%	n	%	n	%	χ ²	p
Kullanılan AP Yöntemleri								
Etkin Yöntem	14	35,9	24	52,2	63	84,0	28,831	,000
Etkin Olmayan Yöntem	25	64,1	22	47,8	12	16,0		
Adet Düzeni								
Düzenli	38	97,4	8	17,4	72	96,0	10,954	,000
Düzensiz	1	2,6	38	82,6	3	4,0		
Cinsel Yaşamdan Memnuniyet								
Memnunum	23	59,0	11	23,9	68	90,7	59,871	,000
Memnun değilim	16	41,0	35	76,1	7	9,3		

F: Tek yönlü varyans analizi, KW: Kruskal-Wallis testi, : Ki-kare testi χ² : Ki-kare testi

Tablo 3: Katılımcıların FSFI ve BDI Ölçekleri Puan Ortalamalarına Göre Karşılaştırılması.

Özellikler	Multiple Skleroz Grubu (n:39) ^a		Eroin Grubu (n:46) ^b		Kontrol Grubu (n:79) ^c		F / KW	p
	Ortalama±SS		Ortalama±SS		Ortalama±SS			
İstek	2,66 ± 1,16		2,10 ± 1,11		3,99 ± 0,91		52,234	,000 b<a<c
Uyarılma	2,72 ± 1,14		2,00 ± 0,94		4,27 ± 1,00		76,608	,000 b<a<c
Lubrikasyon	3,39 ± 1,62		2,71 ± 1,36		4,98 ± 0,84		53,792	,000 b<a<c
Orgazm	2,74 ± 1,55		2,16 ± 1,07		4,61 ± 0,93		73,850	,000 b<a<c
Memnuniyet	3,35 ± 1,46		2,55 ± 1,27		4,90 ± 0,91		61,387	,000 b<a<c
Ağrı	5,36 ± 0,99		4,66 ± 1,52		5,53 ± 0,74		9,463	,000 b<a<c
Toplam FSFI	20,24 ± 6,40		16,20 ± 5,01		28,28 ± 4,05		84,553	,000 b<a<c
BDI	18,12 ± 4,95		34,21 ± 7,18		3,84 ± 4,30		131,444	,000 b<a<c

F: Tek yönlü varyans analizi, KW: Kruskal-Wallis testi, : Ki-kare testi χ² : Ki-kare testi

gebelik yaş ortalamasının diğer iki gruptan anlamlı olarak daha düşük olduğu, kontrol grubundaki kadınların ise doğum sayısı ortalamalarının hem eroin kullanım bozukluğu olanlardan hem de multiple sklerozlu kadınlardan anlamlı olarak daha az olduğu belirlendi. Eroin kullanım bozukluğu olan grupta adet düzenliği ve cinsel yaşamdan memnuniyetsizliğin, etkin yöntem kullanmayanların ise multiple sklerozlu kadınlarda daha fazla oranda olduğu saptandı ($p<0,05$; Tablo-2).

Multiple skleroz, eroin kullanım bozukluğu ve kontrol grubundaki kadınların Kadın Cinsel İşlev Ölçeği (FSFI), Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) puan ortalamaları karşılaştırıldığında; istek, uyarılma, lubrikasyon, orgazm, memnuniyet, ağrı ve FSFI toplam puan ortalamalarının eroin kullanım bozukluğu olan grupta anlamlı şekilde en düşük olduğu belirlendi ($p<0,05$, Tablo-3). FSFI ölçeği kesme puanına göre ($\leq 26,55$) kontrol grubundaki kadınların %32'inde, multiple sklerozlu kadınların %79,5'inde, eroin kullanım bozukluğu olan kadınların %95,7'inde cinsel fonksiyonlarında olumsuz değişimin olduğu saptandı. Katılımcılar BDÖ ölçeği puan ortalamalarına göre karşılaştırıldıklarında; eroin kullanım bozukluğu olan kadınlar başta olmak üzere multiple sklerozlu kadınların kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek puan ortalamalarına sahip oldukları ve BDÖ kesme puanına göre (>17) eroin kullanım bozukluğu olan grubun %94,3'ünün, multiple sklerozlu kadınların %53,6'sının kontrol grubun ise %1,3'ünün depresif belirtiler gösterdikleri bulundu ($p\leq 0,001$, Tablo-3).

TARTIŞMA

Kronik hastalık, madde kullanım bozukluğu, travma vb. durumlardan kaynaklı olarak gelişen organik, sosyal ve psikolojik problemler cinsel sağlığı çok daha derinden etkileyerek bu grupları özellikli hale getirmektedir (8,15). Bunun yanında bugüne kadar yapılan pek çok çalışmada bireylerin yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi gibi sosyo-demografik özelliklerin cinsel işlev düzeyini etkilediği belirtilmektedir (8, 15-17) Bu çalışmada MS'li ve eroin bağımlısı grup ile sağlıklı grup sosyodemografik özellikler açısından karşılaştırılmış ancak karşılaştırmalı bir çalışma olduğundan evlilik süresi, beden kitle indeksleri, çalışma ve sigara içme durumları dışında benzer özelliklere sahip oldukları belirlenmiştir. Grupların yaş ortalamalarının benzer olmasına rağmen evlilik süresinin eroin kullanım bozukluğu olan kadınlarda en kısa olması, madde kullanım bozukluklarının çevreye karşı duyarsızlık, sosyal ilgi kaybı ve düzenli sosyal ilişki kurmakta güçlüğü neden olmasıyla açıklanabilmektedir (16-18). Artık sigara içiminin MS gelişme riskini arttırdığı ve klinik gidişi kötüleştirdiği ve sigaranın eroin kullanım bozukluğu yaşayan bireyler için bir geçiş maddesi olduğu bilinmektedir (18-20). Bu çalışmada da literatür bilgisini destekler şekilde eroin kullanım bozukluğu olan kadınların tamamının sigara içtiği MS'li kadınlarda hastalık sürecini etkilemesine rağmen MS'li kadınların sağlıklı kadınlara göre daha fazla sigara içtiği belirlenmiştir (21).

Diğer önemli bir nokta ise MS'li kadınlarda hastalığın santral sinir sistemine olan olumsuz etkileri nedeniyle gelişen özürülük sonrası büyük çoğunluğunun işi bırakmak zorunda kaldığı veya hiç çalışmaması bu çalışma sonucuyla uyumludur (22, 23).

Cinsel işlev ve tutumlar madde kullanım bozukluğu olan bireylerde kullanılan maddenin türü, miktarı ve kullanım süresine bağlı olarak değişmektedir (24). Bunun yanında MS hastalarında da benzer şekilde sık geçirilen ataklar, hastalık ve tedavi süresi gibi özellikler nedeniyle yıllar içerisinde cinsel fonksiyonların olumsuz yönde etkilenmesi kaçınılmaz hale gelmektedir (4). Bu nedenle çalışmada hastalıkların başlama yaşı ve maruziyet süreleri de değerlendirilmiştir.

Buna göre grupların hastalık süre ortalamalarının, tedavi sürelerinin ve yaş ortalamalarının birebirleriyle hemen hemen benzer olarak saptanması ve her iki grubun cinsel işlev konusunda sağlıklı kadınlara göre dezavantajlı durumlarının anlaşılmasında önemli bir dayanak oluşturmuştur (4, 17, 18, 20). Kadınların sahip olduğu kronik hastalıklar obstetrik ve jinekolojik özelliklerini de etkilenmektedir. Bu çalışmada olduğu gibi gerek eroin kullanım bozukluğu olan kadınlar gerek MS'li kadınların sağlıklı gruplarla yapılan karşılaştırma çalışmalarında cinsel ilişki sıklığının daha az, ilk cinsel ilişki yaşının küçük, ilk gebelik yaş ortalamasının daha düşük ve doğum sayılarının da daha az olduğu belirlenmiştir. Hem opioidlerin hem de MS gibi nörolojik hastalıkların cinsel uyarılma ve yanıtla ilgili nörotransmitter ve hormonların salınımlarını doğrudan ya da dolaylı yollardan baskılayarak veya cinsel organlardaki kan akışını ve diğer fizyolojik mekanizmaları doğrudan bozarak cinsel fonksiyonları olumsuz etkilediği belirtilmektedir (2, 25, 26).

Ayrıca yaşanan ilişkilerin azımsanmayacak oranda korunmasız bir şekilde, bazen zorla veya düzensiz partner ilişkisi ve düzensiz menstrüel döngü gibi risk faktörlerini içerdiği de bilinmektedir (16-18, 20). Bu nedenle yaşanan ilk gebeliklerin çoğunlukla planlı olmadığı, bu duruma etkin gebelikten koruyucu yöntemlerin kullanılmamasının aynı zamanda eroinin hipotalamik-pitüatuar adrenal aksı etkileyerek menstrüel döngüyü bozması neden olarak gösterilmiştir (18, 20).

Hem MS'in hem de madde bağımlılığının kadında cinsel sorunlara ve cinsel memnuniyetsizliğe neden olduğu literatürde belirtilmektedir. MS'li kadınlarla yapılan çalışmalarda %40 ile %91,2'sinde cinsel işlev sorunları olduğu bildirilmiştir (27-29). Bir başka çalışmada ise MS'li kadınlarda vajinismus ve orgazm bozukluğuna daha sık rastlandığı ve cinsel doyum düzeyinin daha düşük olduğu belirtilmiştir (25). Dehghan-Nayeri ve ark., yaptığı çalışmada da benzer bir şekilde orgazm bozukluğunun en sık görülen semptom olduğu (%48.9), ardından sırasıyla istekte azalma (%47.3), lubrikasyon yetersizliği (%32.4) ve genital bölgede his kaybının (%18.7) yaşandığı saptanmıştır (29).

Bu çalışmada yapılan çalışmaların sonuçlarıyla uyumlu bir şekilde MS'li kadınların %79,5'inde cinsel işlevlerinde olumsuz değişim yaşandığı ve cinsel işlevin tüm boyutlarının bu değişimden etkilendiği belirlenmiştir. Bununla birlikte çalışmada eroin kullanım bozukluğu olan kadınların da tıpkı MS'li kadınlar gibi cinsel işlevlerinde olumsuz değişimin yaşandığı ve kadın cinsel yanıt döngüsünün istek, uyarılma, lubrikasyon, orgazm gibi tüm alt boyutlarında da bu olumsuz etkilenmenin sürdüğü saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmanın en çarpıcı bulgusu ise FSFI ölçeği toplam puan ortalaması ve alt boyut puanlarının MS'li gruba kıyasla eroin kullanım bozukluğu olan grupta anlamlı şekilde düşük bulunmasıdır. Literatürde eroin kullanım bozukluğu ile MS'li kadın hastalar arasında karşılaştırma yapan bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle yalnızca bu çalışmanın bulgularına dayanarak eroin kullanım bozukluğunun cinsel fonksiyonlar üzerindeki olumsuz etkilerinin MS'li hastalara oranla çok daha ciddi olduğu gözlenmiştir.

Cinsel işlev bozukluklarının bedensel (organik) olduğu kadar, psikolojik nedenleri vardır. MS gibi sistemik ve kronik bedensel hastalıklar ile birlikte görülen depresyon gibi çeşitli psikiyatrik hastalıklar cinsel işlev bozukluklarının ortaya çıkmasında önemli bir rol oynarlar. Ancak cinsel işlev bozuklukları ile depresyon arasındaki bu yakın neden sonuç ilişkisi henüz netlik kazanmamıştır. Altta yatan organik nedenlere ek olarak depresif duygu durumunun mu cinsel işlev bozukluğuna ya da cinsel işlev bozukluğunun mu depresif duygu durumuna neden olduğu açık değildir. Gerek madde kullanım bozukluğu olan gerek MS'li kadınlarda depresif duygu durum sıklıkla deneyimlenmektedir (24, 30).

Gümüş ve ark. (2014), Dehghan-Nayeri ve Ark. (2017), Arpacı ve ark.'nın (2011) MS'li kadınlarla yaptıkları çalışmada Dişsiz'in (2018) ve Ağaçhanlı ve Alnaçık'ın (2016) eroin kullanım bozukluğu olan kadınlarla yaptıkları çalışmalarda grupların sağlıklı kadınlara göre daha fazla depresif belirtiler gösterdikleri saptanmıştır (2, 18, 20, 25, 29). Yapılan çalışmaların sonuçlarıyla benzer bir şekilde bu çalışmada da eroin kullanım bozukluğu olan kadınlar başta olmak üzere (%94,3) MS'li kadınlarda (%53,6) depresif belirtilerin arttığı belirlenmiştir (2, 18, 20). Ancak literatürde eroin kullanım bozukluğu ile MS'li kadın hastalar arasında depresyon oranlarını karşılaştıran herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Yalnızca bu çalışmanın bulgularına dayanarak eroin kullanım bozukluğu olan kadınların depresif belirtilerinin MS'li hastalara oranla çok daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır.

Bu çalışmanın en özel bulgularından bir diğeri ise eroin kullanım bozukluğu olan grupta cinsel yaşamdan memnuniyetsizlik oranının diğer iki gruba kıyasla çok daha yüksek olmasıdır. Nihayetinde depresif belirtiler ve cinsel fonksiyonlarda olumsuz değişimin en çok bu grupta olduğu göz önüne alınacak olursa cinsel yaşamdan memnuniyetsizlik oranlarının da yüksek bulunması şaşırtıcı değildir.

SONUÇ

Bu çalışmada yer alan eroin kullanım bozukluğu olan kadınlar ile MS'li kadınların sağlıklı gruba kıyasla depresif belirtiler ve cinsel işlevlerinde olumsuz değişimi daha çok yaşadıkları bununla birlikte eroin kullanım bozukluğu olan grubun depresif belirtiler ve cinsel işlevlerde olumsuz değişimi çok daha dramatik seviyede yaşadıkları sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Tihan AK. Multipl skleroz ve tedavisindeki gelişmelerin psikiyatrik yönü. *Nöropsikiyatri Arşivi Dergisi*, 2008;45:37-43.
2. Gümüş H, Akpınar Z, Yılmaz H. Multipl sklerozun kadın cinselliği üzerine etkileri: Kontrollü çalışma. *The Journal of Sexual Medicine* 2014;11(2):481-485.
3. Zivadinov R, Zorzon M, Locatelli L, Stival B, Monti F, Nasuelli D, Tommasi MA, Bratina A, Cazzato G. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: a MRI, neurophysiological and urodynamic study. *J Neurol Sci*. 2003;15:210(1-2):73-6.
4. Terzi M, Kocamanoğlu B, Güz H, Onar M, Şahin AF. Multiple sklerozlu hastalarda cinsel fonksiyon bozukluğu. *Deneyisel ve Klinik Tıp Dergisi*, 2009;26:81-85.
5. Palha AP, Esteves M. A study of the sexuality of opiate addicts. *J Sex Marital Ther*, 2002; 28:427-437.
6. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5. Fifth Ed.* Washington DC: American Psychiatric Association, 2013.
7. Dişsiz M, Oskay UY, Beji NK. Use of alcoholic beverages and other psychoactive Substances among women in Turkey: medical, biological, and social consequences. A pilot study. *Subst Use Misuse* 2010; 45:1060-1076.
8. Kumsar NA, Kumsar S, Dilbaz N. Sexual dysfunction in men diagnosed as substance use disorder. *Andrologia* 2016; 48:1229-1235.
9. Kurtzke J. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33(11): 1444-1452.
10. Rosen R, Brown C, Heiman J, Leiblum S, Meston C, Shabsigh R, Ferguson D, D'Agostino R Jr. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther* 2000; 26:191-208.
11. Aygin D, Aslan F. Kadın Cinsel İşlev Ölçeği'nin Türkçeye Uyarlanması. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences* 2005; 25:393-399.
12. Wiegel M, Meston C, Rosen R. The Female Sexual Function Index (FSFI): cross-validation and development of clinical cutoff scores. *J Sex Marital Ther* 2005; 31:1-20.
13. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4:561-571.
14. Hisli N. Beck Depresyon Envanterinin geçerliliği üzerine bir çalışma. *Turkish Journal of Psychology* 1988; 6:118-122.
15. Greenberg JM, Smith KP, Kim TY, Naghdechi L, IsHak WW. (2017). Sex and quality of life. In WW IsHak (Ed.), *The textbook of clinical sexual medicine* (pp. 539-572). Cham, Switzerland: Springer International Publishing.
16. Hariri AG, Karadağ F, Aksoy M. Eroin bağımlılığı ve iki uçlu duygu durum bozukluğu olan hastalarda cinsel yolla bulaşan hastalıklara karşı farkındalık düzeylerinin karşılaştırılması. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2004; 5:107-113.
17. Karadağ F, Hariri AG, Eşsizoğlu A, Çakmak D. Eroin bağımlılığı ve iki uçlu duygu durum bozukluğu olan hastalarda cinsel riskli davranışlar: karşılaştırmalı bir çalışma. *Bağımlılık Dergisi* 2004; 5: 121-127
18. Dişsiz M. Alkol ve madde bağımlılığının kadının yaşam kalitesi ve cinsel yaşamı üzerine etkisi. T.C. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kadın Sağlığı Ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı (Doktora Tezi), İstanbul 2012.

19. Karşıdağ C, Alpay N, Kocabıyık A. Schizophrenia and cigarette dependence. *Dusunen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences* 2005; 18:13-20.
20. Dişsiz M. Eroin kullanım bozukluğunun kadınların cinsel işlevi üzerine etkisi. *Dusunen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences* 2018;31:238-245.
21. Gedizoğlu M, Çe P, Ekmen P. Multipl Skleroz Hastalarında Sigara içimi ve Özürlülüğe Etkisi. *Turk Norol Derg* 2010;16:27-30.
22. Kirazlı AY, Yalırık H. Multiple sklerozlu hastalarda yorgunluk. *Ege Fizik Tıp Dergisi* 2001; 2:39-43.
23. Er F, Mollaoğlu M. Multiple Sklerozlu Hastalarda Yeti Yitimi ve Günlük Yaşam Aktivitelerinin İncelenmesi. *Journal of Neurological Sciences* 2011;28:(2)27; 190-203.
24. Ağaçhanlı R. Opioid idame tedavisindeki kadın hastalar ile opioid kullanım bozukluğu olmayan kadınların cinsel işlev bozukluğu ve travmatik yaşantılar açısından karşılaştırılması. T.C Sağlık Bakanlığı, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği (Tıpta uzmanlık tezi), İstanbul 2016
25. Arpacı E, Ünal EH, Gülpek D, Çe P, Akbay ST, Gedizlioğlu M, Mete L. Multipl Sklerosis Hastalarında Cinsel İşlev Bozukluğu. *Journal of Neurological Sciences* 2011;28(1):71-78.
26. Giacomuzzi SM, Khreis A, Riemer Y, Garber K, Ert M. Buprenorphine and Methadone Maintenance Treatment – Sexual Behaviour and Dysfunction Prevalence. *Letters in Drug Design & Discovery*, 2009, 6, 13
27. Bronner G, Elran E, Golomb J, Korczyn AD. Female sexuality in multiple sclerosis: the multidimensional nature of the problem and the intervention. *Acta Neurol Scand* 2010;121; 289–301.
28. Çelik DB, Poyraz EÇ, Bingöl A, İdiman E, Özakbaş S, Kaya D. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: Gender differences. *Journal of the Neurological Sciences* 2013;324 (1-2): 17–20.
29. Dehghan-Nayeri N, Khakbazan Z, Ghafoori F, Nabavi SM. Sexual dysfunction levels in iranian women suffering from multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2017;12: 49–53.
30. Arıkan Z, Kuruoğlu ÇA, Eltutan, H. Alkol bağımlılığı ve depresyon. *Düşünen Adam Dergisi*, 1999;12(3):22-26.