



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

Evrım Bostancı ERGEN

DergiPark
AKADEMİK



TÜBİTAK



TÜRKİYE ATIF DİZİNİ

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



T.C.

Sağlık Bakanlığı

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



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

Editör

Editor

Mustafa EROĞLU**Editör Yardımcıları**

Co-Editors

Evrım Bostancı ERGEN**Bölüm Editörleri ve Danışma Kurulu**

Section Editors and Advisory Board

Semra Kayataş ESER**Mustafa EROĞLU****Murat APİ****Baha ORAL****Selçuk ÖZDEN****Fuat DEMİRCİ****Cem FİÇİCİOĞLU****Selçuk AYAS****Oya DEMİRCİ****Gökhan YILDIRIM****Yeliz Doğan MERİH****Abdülkadir BOZAYKUT****Serdar MORALIOĞLU****Güner KARATEKİN****Derya BÜYÜKAYHAN****Rabia Gönül SEZER****Yasemen USER****Erdal SARI****Ayşenur Cerrah CELAYİR****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.





İçindekiler

Contents

Cilt: 51 Yıl: 2020 Sayı: 2

Volume: 51 Year: 2020 Number: 2

ORJİNAL ARAŞTIRMA (Original Research)

- İnfertil Hastalarda Demografik ve Laboratuvar Profilin Oosit Parametreleri ve in Vitro Fertilizasyon Başarısı Üzerine Etkileri** 59-63
Demographic and Laboratory Profile Oocyte Parameters in Infertile Patients and Its Effects on In Vitro Fertilization Success
Esra Güzel TANOĞLU, Tülay İREZ
- Yüksek Dereceli Servikal İntraepitelyal Lezyonların Tedavisinde Leep ile Soğuk Konizasyon Tekniklerinin Karşılaştırılması** 64-68
Comparison of the Cold-Knife Conization and Leep in the Treatment of Cervical High Grade Intraepithelial Lesions
Taner GÜNAY, Mesut POLAT, Oğuz Devrim YARDIMCI, Meryem HOCAOĞLU, Ergül Demirçivi BÖR, Rabia Burçin GİRGİN, Abdulkadir TURGUT
- Hışiltılı Çocukların Genel Özellikleri** 69-72
General Features of Wheezy Children
Ezgi ULUSOY, Raziye Burcu GÜVEN BİLGİN, Cem Murat BAL, Remziye TANAC, Figen GULEN, Esen DEMİR
- Prenatal Tanıda Fetal Manyetik Rezonans Görüntülemenin Rolü** 73-77
The Role of Fetal Magnetic Resonance Imaging in Prenatal Diagnosis
Miraç ÖZALP, Ömer DEMİR, Gülseren DİNÇ, Hidayet ŞAL, Turhan ARAN, Mehmet Armağan OSMANAĞAOĞLU, Sibel KUL
- Hemşirelik Öğrencilerinin Cinsel Sağlık Konusundaki Bilgi Düzeyleri ve Görüşleri** 78-83
Knowledge Levels and Views of Nursing Students About Sexual Health
Melike DİŞSİZ, Aydan Akkurt YALÇINTÜRK, Gamze SÜMER, Canan TAVŞAN, Sibel DEDE, Şeyme DURMUŞ, Kübra AYAZ, Gamze FULİN, Mercan ÜNSAL
- İntrahepatik Kolestazlı Gebelerde Maternal ve Fetal Sonuçların Değerlendirilmesi** 84-87
Evaluation of Maternal and Fetal Outcomes in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy
Gültekin Adanaş AYDIN, Gülten ÖZGEN
- Ebeveynlerin Alerjik Astım Nedenleri Hakkındaki Bilgi Düzeylerinin ve Uygulanan Tedaviye Yaklaşımlarının Değerlendirilmesi** 88-92
Evaluation of Parents' Level of Knowledge About the Causes of Allergic Asthma and Their Perspective on Treatment
Pınar ATLA, Pınar ERGENEKON, Özlem ERDEDE, Erdal SARI, Hülya Ercan SARIÇOBAN
- Tubal Geçirgenlik Değerlendirilmesinde Histerosalpingografi mi? Laparoskopi mi?: İnfertil Olguların Retrospektif Analizi** 93-95
Hysterosalpingography or Laparoscopy in the Diagnosis of Tubal Permeability? : Retrospective Analysis of Infertile Cases
Dilşad HERKİLOĞLU, Şefik GÖKÇE
- Profilaktik Serklaj ve Acil Serklaj Operasyonlarının Perinatal Sonuçlarının Karşılaştırılması: 10 Yıllık Deneyim** 96-100
Comparison of Perinatal Outcomes of Prophylactic and Emergency Cerclage: Ten Years of Experience
Adile Yeşim AKDEMİR, Büşra AYNALI, Mustafa Çağatay BÜYÜKUYSAL, Görker SEL, İnan İlker ARIKAN, Aykut BARUT, Ülkü ÖZMEN, Müge HARMA, Mehmet İbrahim HARMA



İçindekiler Contents

Cilt: 51 Yıl: 2020 Sayı: 2

Volume: 51 Year: 2020 Number: 2

ORIGINAL RESEARCH (Orijinal Araştırma)

Evaluation of Thrombophilic Gene Mutation and Hyperhomocysteinemia in Children with Ischemic Stroke 101-105
İskemik İnmele Çocuklarda Trombofilik Gen Mutasyonu ve Hiperhomosisteinemi'nin Araştırılması
Aslı KIBRIS, Eda SÜNNETÇİ, Betül Biner ORHANER

Increased Fetuin-B Levels are Associated with Carotid Intima Media Thickness and Hormonal-Metabolic Disturbances in Women with Polycystic Ovary Syndrome 106-112
Artan Fetuin-B Seviyeleri, Polikistik Over Sendrom'lu Kadınlarda Karotis İntima Media Kalınlığı ve Hormonal Metabolik Bozukluklarla İlişkilidir
Aslı GULER, Gokcen Unal KOCABAS, Cetin IMAMOGLU, Yasemin ALAN

Does 75-g OGTT Influence Maternal and Fetal Doppler Parameters in Healthy Pregnancies? A Cross-Sectional Observational Study 113-116
75 gr Oral Glukoz Tolerans Testi Sağlıklı Gebelerde Maternal ve Fetal Doppler Parametrelerini Etkiler mi? Kesitsel-Gözlemsel Bir Çalışma
Gürcan TÜRKYILMAZ, Emircan ERTÜRK, Şebnem TÜRKYILMAZ, Onur KARAASLAN

OLGU SUNUMU (Case Report)

Vulva Yerleşimli Ektopik Meme Dokusundan Gelişen Primer Meme Kanseri 117-118
Primary Breast Cancer Developing from the Vulva Located Ectopic Breast Tissue
Sami AÇAR, Sibel GÜRDAL

Gebelikte Uterin Anomaliye Yaklaşım: Olgu Sunumu ve Derleme 119-121
Management of Uterine Anomaly in Pregnancy: Case Report and Review
Mustafa TEKİN, Navdar Doğuş UZUN

REVIEW (Derleme)

Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Role of Pediatric Nurse 122-127
Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ve Padiatri Hemşiresinin Rolü
Selen Özakar AKÇA, Semra SÖNGÜT

İnfertil Hastalarda Demografik ve Laboratuvar Profilin Oosit Parametreleri ve in Vitro Fertilizasyon Başarısı Üzerine Etkileri

Demographic and Laboratory Profile Oocyte Parameters in Infertile Patients and Its Effects on In Vitro Fertilization Success

Esra Güzel TANOĞLU¹, Tülay İREZ²

1. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Biyoloji ve Gen. Anabilim Dalı, İstanbul Türkiye
2. Biruni Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: İn vitro fertilizasyon (IVF) tedavisi, günümüzde infertilite tedavisinde en fazla kullanılan yardımcı üreme tekniklerindedir. Yardımcı üreme teknikleri ile yapılan her embriyo transferi için canlı doğum oranındaki başarının yaklaşık %30 olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada IVF tedavisi alan çiftlerin laboratuvar parametreleri ve demografik özelliklerinin infertilite tedavisi sonrası elde edilen oosit kalitesi, embriyo kalitesi ve gebelik oranları üzerinde etkilerini araştırmayı amaçladık.

Gereçler ve Yöntem: Çalışmaya infertilite tanısı konan 455 çift dahil edildi. Yapılan çalışmada %20 oranında gebelik varlığı görülen grup ile %63,7 oranında gebelik görülmeyen grup, in vitro fertilizasyon parametreleri olan hormonal değerler, oosit sayısı, döllenen oosit sayısı ve embriyo kalitesi, fertilizasyon oranları açısından incelendi ve elde edilen bulgular arasındaki ilişki istatistiksel olarak analiz edildi. Sonuçlarımız, gebelikte ilişkilendirilen hormon değerlerinin gebe kalan kadınlarla gebelik oluşmayan kadınlar arasında istatistiksel olarak değerlendirildi. Veriler; sayı, yüzde, ortalama ve t-testi, ki-kare testi ile analiz edildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen ve infertilite tanısı konan 455 çiftin endikasyonlarının sıklık dereceleri sırasıyla incelendiğinde; erkek faktörü açıklanamayan infertilite ve kadın faktörlerinin neden olduğu tespit edildi. Embriyo kalitesi değerlendirilirken blastomerler eşit büyüklükte, yuvarlak ve şeffaf sitoplazma içerenler ve fragmentasyon içermeyen embriyolar olmak üzere derecelendirme sistemine göre sınıflandırıldı. Fragmentasyon oranı %20 olan embriyolar grade I, blastomer farklılıkları artan ve fragmentasyon %20 den büyük ve %50 aralığında olan embriyolar grade II, blastomer sayısı, şekil ve büyüklükleri birbirinden farklı olanlar grade III, fragmentasyon oranı %50'den fazla ve blastomer sitoplazmaları koyu, heterojen görünümlü embriyolar ise grade IV olarak seçildi. İn vitro fertilizasyon hastalarından kontrollü ovarian hiperstimulasyon sonucu elde edilen foliküller oosit pick up işlemi ile toplanarak oositin etrafındaki granuloza hücreleri ayrıldı. Verilen ilaç protokolu ile fertilizasyon arasında analizler sonrası oosit kalitesi iyileştikçe fertilizasyon oranında artma izlendi.

Sonuç: Yapılan retrospektif çalışmanın ilaç protokollerinin uygulamaları ve in vitro fertilizasyon parametreleri açısından incelenerek, IVF uygulamalarında yol gösterici etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: yardımcı üreme teknikleri, in vitro fertilizasyon, embriyo parametreleri, klinik gebelik oranı

ABSTRACT

Objective: In vitro fertilization (IVF) therapy is the most commonly used assisted reproductive techniques in infertility treatment. The success of live birth rate with assisted reproductive techniques are known about 30% for each embryo transfer. In this study, we aimed to investigate the effects of laboratory parameters and demographic characteristics of couples receiving IVF on oocyte quality, embryo quality and pregnancy rates obtained after infertility treatment.

Material and Methods: 455 couples with infertility were included. In the study, 20% of pregnancy group and 63.7% of non-pregnancy group were evaluated according to their hormonal values with in vitro fertilization parameters, oocyte number, number of fertilized oocytes and embryo quality, fertilization rates and the correlation between the findings was statistically analyzed. Acquired data were analyzed by number, percentage, mean and t-test by chi-square test.

Results: In our study, the indications and pregnancy rates of 455 couples diagnosed with infertility were examined. The indications of the couples included in the study were male factor, unexplained infertility and female factors, respectively. When embryo quality was assessed blastomeres were classified according to equal size, round and clear cytoplasm and embryos free of fragmentation. Embryos with a fragmentation rate of 20% were grade I, embryos with increased blastomeric differences were grade II and 20% larger and 50% range embryos with fragmentation grade III, different blastomer number, shape and size, fragmentation rate was more than 50% and blastomer cytoplasm were dark and heterogeneous embryos were selected as grade IV. Follicles obtained from in vitro fertilization patients after controlled ovarian hyperstimulation were collected by oocyte pick-up to separate the granulosa cells around the oocyte.

Conclusion: The aim of this retrospective study was to investigate the application of drug protocols and in vitro fertilization parameters.

Keywords: assisted reproduction techniques, in vitro fertilization, embryo parameters, clinical pregnancy rate

GİRİŞ

Çiftlerin bir yıl süre ile korunmaksızın düzenli cinsel ilişkide bulunmasına rağmen gebe kalmasına 'İnfertilite' denilmektedir [1]. İnfertilitenin sıklığı ve nedenleri toplumdan topluma değişiklik gösteren bir durumdur. Son yıllarda infertilite prevalansında anlamlı bir artış görülmemesine rağmen, infertilite tedavisinde olan talep önemli derecede artmıştır [2].

İnfertilitenin önde gelen nedenleri; ovulatuvar bozukluk, tubal-peritoneal rahatsızlıklar, uterin patolojiler, erkek birey ilişkili faktörler ve nedeni açıklanamayan infertilitedir.

İletişim

Sorumlu Yazar: Esra Güzel TANOĞLU

Adres: Sağlık Bilimleri Ün.v., Hamidiye Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Biy. ve Gen. Anabilim Dalı, 34668 Üsküdar, İstanbul Türkiye
Tel: +90 (216) 418 96 16

E-Posta: esra.guzel@sbu.edu.tr

Makale Geliş: 29.09.2019

Makale Kabul: 30.04.2020

DOI: http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.626387

Genç bayanlarda ovulatuvar bozuklukları daha sık gözlemlenirken, tubal ve peritoneal patolojilere daha ileri yaşlarda rastlanmaktadır. Erkek birey ilişkili infertilite ve nedeni açıklanamayan infertilite durumlarına ise yaşlı çiftlerde daha sık karşılaşılmaktadır [3].

Yardımcı üreme teknikleri (YÜT), infertilite sorununu çözmeye yönelik kullanılan ve yüksek başarı oranları nedeni ile günümüzde yaygın kullanım alanı olan yöntemlerdir. YÜT’de en yaygın olarak kullanılan yöntem in vitro fertilizasyon (IVF) ve intrasitoplazmik sperm injeksiyonudur (ICSI). Hastanın yaşı, infertilitenin endikasyonları, süresi gibi birçok parametre göz önüne alınarak kişiselleştirilmiş YÜT’nin uygulanması ile infertilite sorunu yaşayan çiftlerde canlı doğum ile sonuçlanan gebelikleri oranları önemli düzeyde artış göstermiştir [4]. Bu gelişmiş yöntemlerle, taze embriyo kullanıldığında ve 35 yaşın altındaki kadın bireylerde uygulandığında canlı doğum oranlarını % 70-80'lere çıkardığı bildirilmiştir [5].

Bu bilgilerden yola çıkarak retrospektif olarak yürütülen bu çalışmamızda amacımız; IVF tedavisi alan çiftlerin, bu tedavi kapsamında incelenen laboratuvar parametreleri ve demografik özelliklerinin infertilite tedavisi sonrası elde edilen oosit kalitesi, embriyo kalitesi ve gebelik oranları üzerinde etkilerini araştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma öncesi, 26.04.2017 tarihinde Biruni Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulundan etik kurul onayı alındı. Araştırmamıza; Özel Alman Hastanesi Tüp Bebek Merkezine, 2012-2014 yılları arasında tüp bebek uygulaması için başvuran 455 infertil çift, bilgilendirilmiş onam formu alındıktan sonra dahil edildi. Çalışmaya dahil edilme kriterleri: Sistemik ve endokrin hastalıkları olmayan bireyler, kronik hastalıklar nedeni ilaç kullanmayanlar, bilateral sağlıklı over varlığı, müllerian anomalisi olmayanlar, primer veya sekonder infertilite nedeni başvuran ve IVF ile tedavi endikasyonuna sahip olan 20-40 yaş arası bireyler çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri: Sistemik veya endokrin hastalığı olanlar, daha önce üçten fazla başarısız YÜT uygulaması geçirenler, önceki IVF uygulamalarında ciddi over hiperstimülasyonu sendromu hikayesi olanlar, uterin cerrahi öyküsü olanlar, endometriyal kavitenin değerlendirilmesi sonucu polip, submukoz myom gibi gibi yer kaplayan lezyon tespit edilenler ve donmuş embriyo kullanılan bireyler çalışmaya dahil edilmedi.

Demografik özelliklerin ortaya konulabilmesi için; çalışmaya dahil edilen bireylerin yaşı, infertilite süresi, infertilite şekli, vücut kütlesi ve boyu, sigara kullanımı ile ilgili bilgiler tarandı. Bunun yanı sıra; infertil kadınlara ait fizik muayene, jinekolojik muayene, evlilik süresi, infertilite tipi, polikistik over sendromu (PCOS) mevcudiyeti, endometriozis ve endometrioma varlığı, geçirmiş olduğu operasyonlar, endikasyonu olan hastalara uygulanan tedavi bilgileri, toplam siklus sayısı her siklusla toplanan oosit sayısı ve transfer edilen embriyo sayısı ve gebelik sonuçlarını içeren

bilgiler incelendi. İnfertil erkekler için; varikosel operasyonu öyküsü, geçirdiği operasyonlar ve kronik hastalıkları sorgulandı. Spermiogram tetkiki ve takiben üroloji konsültasyonu istendi. Spermiogram sonucu spermilerin analizi standardize edilen parametreler doğrultusunda değerlendirilerek sınıflandırıldı. Yapılan tetkikler neticesinde infertilite nedeni saptanamayan çiftler ise açıklanamayan infertilite grubuna dahil edildi ve sonuçları değerlendirildi. Hastaların anti-müllerian hormon (AMH), folikül stimüle edici hormon (FSH), enjeksiyon günü östrodiol (E2) değerleri ve antral follikül sayısı (AFS) değerleri incelendi. AMH ve FSH ölçümleri menstrüel sikluslarının 3. günü kan örneklerinden elde edildi.

Hastaların bir kısmında gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH) agonisti uzun, GnRH agonisti kısa ve GnRH antagonisti tedaviler uygulandı. Tedavide üriner gonadotropin veya rekombinant gonadotropin üriner+ rekombinant gonadotropin kullanıldı.

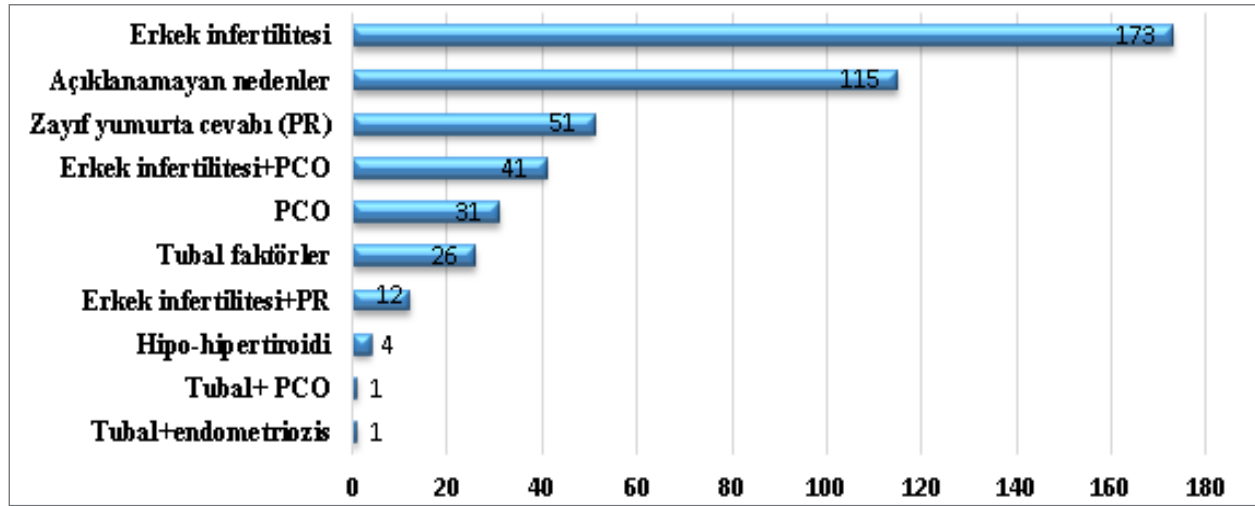
Oosit toplama işleminden sonra oositler, kalitelerini değerlendirmek amacıyla inverted mikroskopunda incelendiler. Polar cisimciği olan ve ooplazması düzgün olan oositler MII oosit, polar cisimciği olmayan ve ooplazması düzgün olan oositler MI olarak tanımlandılar ve polar cisimciği atıklarında işleme dahil edildiler. Embriyo kalitesi değerlendirilirken embriyonik skorlama sistemi kullanıldı. Hastanın yaşı, daha önceki deneme sayısı, embriyoların kalitesi göz önünde bulundurularak en iyi embriyo/embriyolar fertilizasyonun 3-5. günlerinde transfer edildi. IVF yöntemi ile ovum fertilizasyonu sağlanan ve sağlıklı embriyolarla transfer yapılmış hastalarda klinik karşılaştırmalar yapıldı.

Araştırmanın istatistiksel analizinde SPSS 21 (Statistical Package for the Social Sciences) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Student t-test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U test kullanıldı. $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

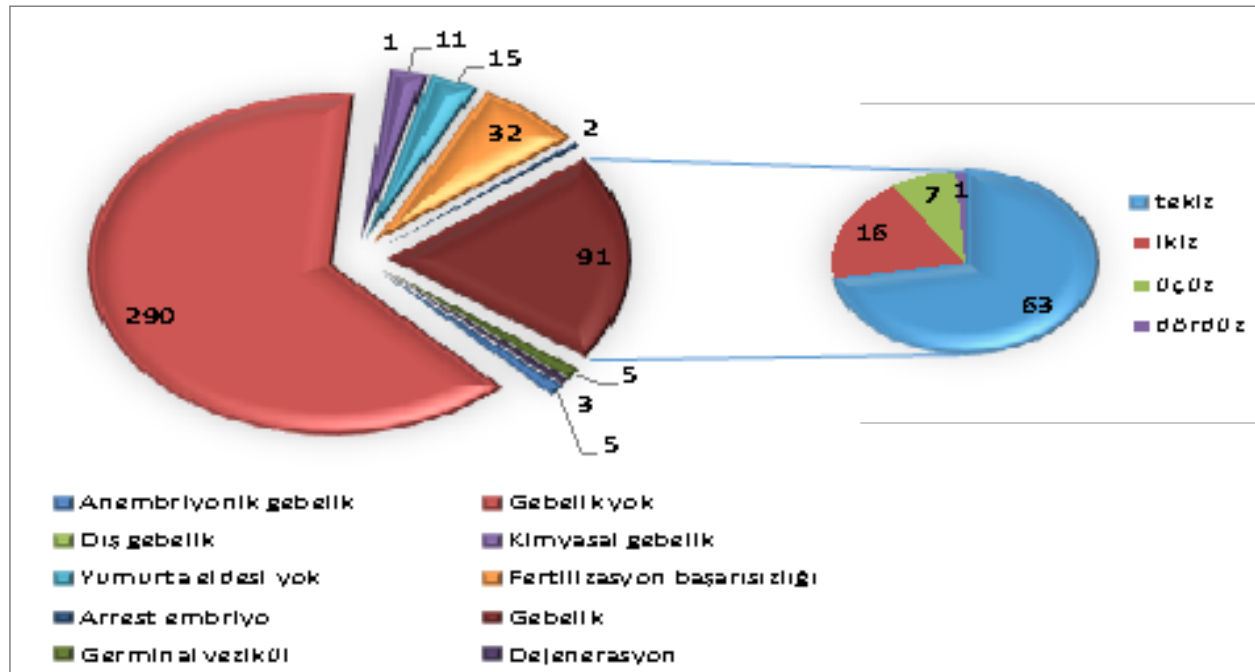
Çalışmaya dahil edilen 455 bayan IVF hastasına ilişkin demografik özellikler ve çalışılmış hormon düzeylerinin minimum, maksimum ve ortalama değerleri Tablo 1’de gösterilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların %87’sinde primer infertilite saptanmışken, bireylerin %13’ünün sekonder infertiliteye sahip olduğu tespit edildi. İnfertilite nedenleri irdelendiğinde ve görülme sıklıkları değerlendirildiğinde; infertil çiftlerde en çok erkek infertilitesine rastlandığı en az oranda ise tubal nedenlerin var olduğu tespit edildi (Şekil 1).

Katılımcılara uygulanan tedavi süreçleri kapsamında kullandıkları ilaç protokolleri değerlendirilerek elde edilen gebelik oranları ve gebelik dağılımları Şekil 2’de verildiği gibidir.



Şekil 1: Hastalara ait infertilite endikasyonları ve görülme oranları.

PR: Poor responder (hiperstimulasyon protokolüne yetersiz cevap veren olgular)



Şekil 2: Tedavi sonrası hastalarda görülen sonuçlar ve gebelik durumuna göre dağılımlar.

Tablo 1: Kadın IVF hastalarına ait demografik özellikler ve hormonal veriler.

	Minimum Değer	Maksimum Değer	Ortalama
Kadın yaşı (455)	22	50	32,35±5,5
Erkek yaşı (455)	24	59	35,67±5,76
VKİ	16,3	46	25,5±4,43
İnfertilite Süresi (ay)	12	264	85,92
AMH (ng/mL)	0,2	16,7	2,99
İnhibin B (ng/mL)	5	364	74,99
LH (mIU/mL)	0,52	39,63	4,48
Prolaktin (ng/mL)	1,78	84,75	18,22
TSH (mIU/mL)	0,04	12,89	1,83
FSH (mIU/mL)	0,1	28,3	6,82
AFS (ng/mL)	1	32	8,1

Katılımcılara uygulanan tedavi süreçleri kapsamında kullandıkları ilaç protokolleri değerlendirilerek elde edilen gebelik oranları ve gebelik dağılımları Şekil 2’de verildiği gibidir.

IVF hastalarına ilişkin bazı demografik ve hormonal özelliklerine ait minimum, maksimum ve ortalama değerler Tablo 1’te gösterilmiştir. Transfer edilen embriyolar kalitesine göre derecelendirile-

rek hormonal parametreler demografik ve muayene parametreleri ile karşılaştırıldı. Sonuçlar doğrultusunda gebelik görülen ve gebelik oluşmayan gruplar arasında kadın yaşı ($p=0,003$), AMH ($p=0,007$), FSH ($p=0,0009$), AFS ($p=0,003$) açısından anlamlı fark olduğu tespit edildi. Toplam oosit sayısının fertilizasyon oluşumuna pozitif oranda belirgin etki ettiği gözlemlendi ($p=0,0007$). Transfer edilen embriyo sayısının gebelik oluşumuna etkisi gözlenirken, embriyo gradeleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 2).

Gebelik oluşumuna etki ettiği saptanan durum ve hastalıkların görülme oranları Tablo 3’te verilmiştir. Sonuçlar doğrultusunda sigara kullananlarda ve PCOS tanılı bireylerde gebelik oranlarının daha düşük olduğu tespit edildi. Erkek infertilitesinin nedenlerinden olan sperm morfolojisi, hareketliliği, konsantrasyonu ve varikosel varlığının gebelik oranlarına etkisi Tablo 4’te ki gibidir. Sonuçlar doğrultusunda varikoselin gebelik oluşumunda anlamlı bir etkiye sahip olduğu tespit edilirken, diğer parametrelerde belirgin bir farklılık bulunamadı.

IVF tedavisi kapsamında çalışmaya dahil edilen bireylerin kullandıkları ilaçlar ve tedavi protokollerinin gebelik oluşumuna etkileri Tablo 5’de gösterilmiştir. Antagonist tedavisi kapsamında kullanılan cetrotide’in %24,5 oranında gebelik oluşumuna katkı sağladı bulundu. Agonist tedavilerden uzun süreli GnRH tedavisinin daha çok hastaya uygulanmasıyla gebelik başarısının yüksek oranda elde edildiği tespit edildi.

TARTIŞMA

Dünya Sağlık Örgütüncü (WHO) infertilitenin yaklaşık 1/3 nedeninin kadın kaynaklı, 1/3 nedeninin erkek kaynaklı, 1/3 nedeni ise her iki birey kökenli olduğu rapor edilmiştir. Verilerimiz doğrultusunda erkek faktörü ve açıklanamayan infertilite oranlarının, kadın birey kaynaklı infertilite oranlarına göre daha düşük olduğu bulundu [6].

Tablo 2: Gebelik oranına etki eden parametreler.

	Gebelik var (n=91)	Gebelik yok (n=364)	p değeri
Kadın yaşı	30,86	32,72	0,003
Menarş yaşı	11,2	10,56	0,55
VKİ	25,86	25,4	0,9
AMH	3,83	2,8	0,007
LH	4,09	4,58	0,27
TSH	1,82	1,84	0,90
FSH	5,75	7,09	0,0009
AFS	13,04	7,71	0,003
HCG folikül sayısı	15,65	15,5	0,99
Stimülasyon gün sayısı	9,35	9,39	0,91
Toplam oosit sayısı	9,64	7,56	0,0007
MI+MII	2,74	1,82	0,13
PN2	4,92	3,49	0,002
Grade 1 embriyo sayısı	2,7	2,42	0,24
Grade 2 embriyo sayısı	2,25	2	0,16
Grade 3 embriyo sayısı	1,82	1,69	0,51
Transfer edilen embriyo sayısı	2,6	2,21	0,001
Grade 1 transfer embriyo sayısı	1,79	1,75	0,77
Grade 2 transfer embriyo sayısı	1,56	1,53	0,77
Grade 3 transfer embriyo sayısı	1,15	1,34	0,49

Tablo 3: Gebelik oranını etkileyen durumlar ve çalışma içindeki görülme oranları.

	Gebelik var	Gebelik yok
Hirsutizm	1	3
Oligomenore	5	7
Amenore	4	4
PCOS	30	76
Sigara kullanımı	35	112

Tablo 4: Erkek infertilitesiyle ilişkili durumlar ve gebeliğe oranları üzerindeki etkileri.

	Gebelik var	Gebelik yok
Varikosel	N=19	N=69
Sperm konsantrasyonu	51,71	50,72
Toplam motilite	21,2	24,66
Toplam hareketsiz	76,86	74,28
Sperm morfolojisi	3,01	3,1

Tablo 5: Gebelikte kullanılan ilaçlar ve gebelikteki başarı oranları.

		Kullanıcı sayısı	Gebelik oranı
Tedavi Antagonist	orgalutran	63	%22,2
	cetrotide	106	%24,5
Tedavi Agonist	luc kısa	75	%10,6
	luc uzun	211	%19,4
	dec kısa	1	0
	dec uzun	2	0
	dec gūnaşırı	2	%50
ilaç tipi	üriner	162	%17,9
	rekombinant	272	%21,3
	Üriner +Rekombinant	22	%18,1
tedavi	menagon	84	%16,6
	merional	68	%17,6
	gonalf	197	%21,3
	puregon	68	%22
	gonalf +men	3	0
	gonalf+merional	15	%13,3
	puregon+menogon	4	%25
	puregon+merional	1	0
	fostimon	9	%55,5
	fostimon+merional	8	0
gonaf+fostimon	1	0	

Batı toplumlarında çocuğa sahip olma isteğinin ertelenmesi nedeniyle kadının üreme yaşı da ilerlemektedir. İnfertilite oranları, doğum yaşındaki ilerlemeye bağlı olarak 1980’lerden buyana % 4 oranında artış göstermiştir [7]. Bu bilgilerle uyumlu olarak çalışmamıza dahil edilen kadınlarda ileri anne yaşının, gebelik eldesindeki verimliliği düşürdüğü gözlemlendi.

Primer infertilite prevalansının, ileri yaştaki kadınlara göre 20-24 yaş arasındaki kadınlarda daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Dünya çapında 20-44 yaş arası kadınlarda yapılan araştırmalar sonucunda %1,9’unun primer, %10,5 oranında ise sekonder infertilite olduğu bildirilmiştir [2]. Daha önce yapılan bir çalışmada, Türkiye’deki primer infertilite oranının ileri yaştaki kadınlar arasında %4 olduğu, 45-49 yaş arası kadınların %7’sinin çocuk sahibi olamadığı rapor edilmiştir [8]. Bizim çalışmamızda ise bireylerin % 87’sinin primer infertilite, % 13’ünün ise sekonder infertilite nedeniyle yardımcı üreme tekniklerine başvurduğu tespit edilmiştir.

Sigara içen bireyler, sigara içmeyenlere göre %60 oranda daha fazla infertilite görülme ihtimali taşırlar. Yapılan bir araştırmada sigara kullanımının, IVF başarı şansını %34 oranında düşürdüğü ve IVF gebeliklerinin komplike bir seyir taşıma riskini %30 oranında arttırdığı bildirilmiştir [9, 10]. Bulgularımız gözden geçirildiğinde, literatürle uyumlu olarak sigara içenlerde IVF uygulaması açısından bariz oranda başarısızlık olduğu gözlemlendi. IVF uygulaması gerçekleştirilen çiftlerden sigara kullanan 35 bireyde gebelik görülürken, 112 bireyde gebelik oluşmadığı tespit edildi.

Tüp bebek tedavilerinde genellikle uzun protokol uygulanırken, kısa protokol daha nadir tercih

edilmektedir. Uzun protokol; tedaviye normal düzeyde cevap verebilecek ve yeterli düzeyde yumurta rezervine sahip kadınlarda uygulanır. Kısa protokol; ileri yaşta olan, yumurtalık rezervi az, birden çok başarısız tüp bebek tedavisi hikayesi olan kadınlarda uygulanmaktadır [11]. İlaç tiplerinden olan rekombinant, üriner yada rekombinant+üriner etkili gonadotropinler mevcuttur. IVF hastalarında yapılan bir çalışmada rekombinant gonadotropin kullanan bireylerdeki gebelik oranlarının üriner gonadotropin kullanan gruba göre anlamlı oranda yüksek olduğu bildirilmiştir [12]. Retrospektif çalışmamıza katılan bireyler arasında da rekombinant gonadotropinlerin gebelik oranlarındaki pozitif etkisi olduğu gözlemlendi.

Çalışmamızda hormon düzeylerinin IVF hastalarında gebelik sonuçları üzerinde etkisi araştırıldı. Literatürde gösterilen bir kohort çalışması sonucunda yüksek TSH ($\geq 2,5$ mU /l) düzeneğinin klinik gebelik sonuçlarını etkilemediği sonucuna varılmıştır [13]. Bir diğer 816 infertil hastanın dahil edildiği çalışmada TSH değerinin $< 2,5$ ile $> 2,5$ mIU /ml olduğu grupların klinik gebelik sonuçları karşılaştırılmış ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır [14]. Bizim araştırmamızda TSH değerleri her iki grupta birbirine yakın çıkmış olup, gebelik başarısı açısından anlamlı fark olmadığı gözlemlenmiştir. Öte yandan, AMH'nın düşük (< 1.66 ng/ml) ve yüksek (> 4.52 ng/ml) olduğu durumlarda elde edilen oositin kötü kalitede olabileceği, AMH ve AFS değerlerinin uyum gösterdiği olgularda ise elde edilen oosit ve canlı doğum oranı açısından bu değerlerin belirteç olabileceği gösterilmiştir [15]. Sonuçlarımız doğrultusunda gebelikle sonuçlanan bireylerin AMH ve AFS değerlerinin gebelik oluşmayan gruba göre anlamlı şekilde artış gösterdiği saptanmıştır. Literatürde, over cevabı azaldıkça FSH'nin kan düzeyinde artış gösterdiği, FSH değerinin yüksek olduğu bireylerde ovülasyon indüksiyonu ve YÜT uygulamalarında overin verdiği cevabın azaldığı bildirilmiştir [16]. Çalışmamız kapsamında gebelik elde edilen bireylerin FSH değerlerinin gebelik oluşmayan gruba göre anlamlı azalış gösterdiği tespit edildi. Sonuçlarımız FSH düzeylerinin gebelik oluşumunda belirteç olabileceği düşüncesini doğrular niteliktedir.

Erkek infertilitesine nedenlerinden olan varikoselin yada diğer bir deyişle pampiniform venöz pleksusun genişlemesinin erkeklerin % 15'inin fertilitatesini olumsuz yönde etkilemekte olduğu literatürde bildirilmiştir. Buna ilave olarak, varikoselin testosteron üretimi üzerinde negatif etkileri olduğunu belirten veriler de mevcuttur [17, 18]. Çalışmamızın verileri de, erkek infertil bireylerdeki varikozel tanısının fertilitateye olumsuz yönde etki ettiğini oransal olarak göstermesi açısından literatürle uyumludur.

Sonuç olarak çalışmamızda, ülkemizde infertil çiftlerin nedenleri ve sıklığı ile ilgili veriler elde edilmiş ve hastaların değerlendirilmesiyle çiftlerin tedavi süreçlerinin embriyo parametreleri ve in vitro fertilizasyon sonuçları üzerine etkilerine dair veriler tespit edilmiştir. Böylece, infertil çiftlerin IVF tedavisinde en uygun ve kişiselleştirilmiş protokollerin belirlenmesi için yol gösterici verilerin elde edildiği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Brugo-Olmedo, S., C. Chillik, and S. Kopelman, *Definition and causes of infertility. Reprod Biomed Online*, 2001. 2(1): p. 41-53.
2. Mascarenhas, M.N., et al., *National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. PLoS Med*, 2012. 9(12): p. e1001356.
3. (UK), N.C.C.f.W.s.a.C.s.H., *Fertility: Assessment and Treatment for People with Fertility Problems. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. . London: Royal College of Obstetricians & Gynaecologists*, 2013.
4. Harlev, A., et al., *The effect of fertility treatment on adverse perinatal outcomes in women aged at least 40 years. Int J Gynaecol Obstet*, 2018. 140(1): p. 98-104.
5. Steiner, A.Z., et al., *Association Between Biomarkers of Ovarian Reserve and Infertility Among Older Women of Reproductive Age. JAMA*, 2017. 318(14): p. 1367-1376.
6. Cui, W., *Mother or nothing: the agony of infertility. Bull World Health Organ*, 2010. 88(12): p. 881-2.
7. Maheshwari, A., M. Hamilton, and S. Bhattacharya, *Effect of female age on the diagnostic categories of infertility. Hum Reprod*, 2008. 23(3): p. 538-42.
8. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü (HÜ-NEE), *Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması*. 2013.
9. Zenzes, M.T., *Smoking and reproduction: gene damage to human gametes and embryos. Hum Reprod Update*, 2000. 6(2): p. 122-31.
10. *Medicine, P.C.o.A.S.f.R., Smoking and infertility. Fertil Steril*, 2008. 90(5 Suppl): p. S254-9.
11. Depalo, R., et al., *GnRH agonist versus GnRH antagonist in in vitro fertilization and embryo transfer (IVF/ET). Reprod Biol Endocrinol*, 2012. 10: p. 26.
12. Zeke, J., et al., *Pregnancy rates with recombinant versus urinary human chorionic gonadotropin in in vitro fertilization: an observational study. ScientificWorldJournal*, 2011. 11: p. 1781-7.
13. Reh, A., J. Grifo, and A. Danoff, *What is a normal thyroid-stimulating hormone (TSH) level? Effects of stricter TSH thresholds on pregnancy outcomes after in vitro fertilization. Fertil Steril*, 2010. 94(7): p. 2920-2.
14. Aghahosseini, M., et al., *Effects of Thyroid Stimulating Hormone (TSH) level on clinical pregnancy rate via In Vitro Fertilization (IVF) procedure. Med J Islam Repub Iran*, 2014. 28: p. 46.
15. Ebner, T., et al., *Basal level of anti-Müllerian hormone is associated with oocyte quality in stimulated cycles. Hum Reprod*, 2006. 21(8): p. 2022-6.
16. Bancsi, L.F., et al., *Predictors of poor ovarian response in in vitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve. Fertil Steril*, 2002. 77(2): p. 328-36.
17. Clavijo, R.I., R. Carrasquillo, and R. Ramasamy, *Varicoceles: prevalence and pathogenesis in adult men. Fertil Steril*, 2017. 108(3): p. 364-369.
18. Panner Selvam, M.K. and A. Agarwal, *Sperm and Seminal Plasma Proteomics: Molecular Changes Associated with Varicocele-Mediated Male Infertility. World J Mens Health*, 2019.

Yüksek Dereceli Servikal İntraepitelyal Lezyonların Tedavisinde Leep ile Soğuk Konizasyon Tekniklerinin Karşılaştırılması

Comparison of the Cold-Knife Conization and Leep in the Treatment of Cervical High Grade Intraepithelial Lesions

Taner GÜNAY¹, Mesut POLAT¹, Oğuz Devrim YARDIMCI¹, Meryem HOCAOĞLU¹
Ergül Demirçivi BÖR¹, Rabia Burçin GİRGIN², Abdulkadir TURGUT³

1. Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Arş. Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

2. Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

3. Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Yüksek dereceli servikal intraepitelyal neoplazilerin tedavisinde yaygın olarak kullanılan LEEP ile soğuk konizasyon tekniklerinin etkinlik, başarı ve postoperatif erken dönem sonuçlarını karşılaştırmak.

Gereçler ve Yöntem: Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde Eylül 2015 ile Ocak 2019 tarihleri arasında servikal biyopsi sonucu yüksek dereceli intraepitelyal neoplazi (CIN 2, CIN 3) olarak gelen ve bu nedenle LEEP veya soğuk konizasyon yapılan hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Yüksek dereceli intraepitelyal neoplazi tanısı ile LEEP yapılan 87 hasta ile soğuk konizasyon (cold-knife) yapılan 48 hastanın demografik verileri, preoperatif sitoloji ve biyopsi sonuçları, operasyon süreleri, spesimenin patolojik özellikleri ve erken dönem komplikasyonları karşılaştırıldı.

Bulgular: LEEP yapılan 87 hastada ortalama yaş 46.28 ± 6.05 iken soğuk konizasyon yapılan 48 hastada 47.92 ± 5.99 idi ve anlamlı fark bulunmadı. Bununla birlikte soğuk konizasyon grubunda hastaların gravida ve paritesi istatistik olarak anlamlı olacak şekilde yüksek bulundu ($p < 0.05$). LEEP tekniğinde operasyon süresi soğuk konizasyona göre daha kısa bulundu ($p < 0.05$). Çıkarılan spesimeninin derinliği ve genişliği soğuk konizasyon grubunda LEEP grubuna göre daha büyük saptandı ($p < 0.05$). Cerrahi sınır pozitifliği ile, kanama ve enfeksiyon gibi erken postoperatif komplikasyonlar bakımından gruplar arasında fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Sonuç: Tedavi başarısı olarak cerrahi sınırlarda lezyon izlenmemesi alındığında yüksek dereceli servikal intraepitelyal neoplazilerin tedavisi için yapılan LEEP ve soğuk konizasyon tekniğinin başarı ve etkinliği benzer bulundu. Erken dönem komplikasyonları da benzer olmakla birlikte LEEP tekniğinde soğuk konizasyona göre operasyon süresi daha kısa bulundu. Soğuk konizasyon tekniğinin ise termal hasara yol açmaması ve histopatolojik değerlendirme için LEEP'e göre daha fazla miktarda doku sağlanabilmesi avantajlı olduğu yönleridir.

Anahtar Kelimeler: servikal intraepitelyal neoplazi, LEEP, soğuk konizasyon

ABSTRACT

Objective: To compare the efficiency, success and early postoperative results of cold-knife conization and loop electrosurgical excision procedure (LEEP) commonly performed in the treatment of cervical high grade intraepithelial lesions (HSIL).

Material and Methods: The data of the patients with high grade intraepithelial neoplasia (CIN2, CIN3) cervical biopsy results who underwent cold-knife conization or LEEP between January 2015 and January 2019 in Göztepe Training and Research Hospital, affiliated with Medeniyet University, were evaluated retrospectively. The demographic characteristics, initial sitology and cervical biopsy results, length of operation times, and pathologic examination results of specimens and early postoperative complications of 87 patients who underwent LEEP and 48 patient with cold-knife conization were compared.

Results: The mean age was 46.28 ± 6.05 in 87 patients who underwent LEEP and 47.92 ± 5.99 in 48 patients who had cold conization and has not a statistical significance. In cold-knife conization group, parity and gravida were higher with a statistical significance ($p < 0.05$). Operation time was found to be shorter in LEEP group than conization group ($p < 0.05$). The depth and width of the surgical specimens were found to be higher in cold-knife group than LEEP group ($p < 0.05$). In terms of the positivity of disease in surgical borders and postoperative complication such as amount of bleeding and infection rates there were no statistically significance ($p > 0.05$).

Conclusion: Regarding the absence of the disease at the surgical margins the success of cold-knife conization and LEEP techniques was found to be similar. Early surgical complication rates were similar in two group. Supplying large specimens and non creating thermal injury are the major advantages of performing cold-knife conization method.

Keywords: cervical intraepithelial neoplasia, cold-knife conization, LEEP

GİRİŞ

Servikal intraepitelyal neoplazi (Cervical Intraepithelial Neoplasia-CIN), serviks çok katlı yassı epitelinin oluşturan hücrelerin atipik bir karakter kazanması ile ortaya çıkan epitel bozukluğuna verilen isimdir. Anormal lezyonlar epitelin alt 1/3'ünde sınırlı ise CIN I, alt 2/3'ünde ise CIN II, epitelin tamamına yakını atake olmuşsa CIN III, tamamını içeriyorsa karsinoma in-situ (CIS) olarak adlandırılır. CIN I düşük dereceli lezyon olarak kabul edilirken CIN II ve III yüksek dereceli lezyonlar olarak değerlendirilir.

İletişim

Sorumlu Yazar: Taner GÜNAY

Adres: Medeniyet Ün., Göztepe Eğt. ve Arş. Hastanesi, Kadın Hast. ve Doğ. Kliniği, Eğitim Mah. Dr. Erkin Cd. Kadıköy/İstanbul 34722, Türkiye

Tel: +90 (216) 566 66 00

E-Posta: tanergunay@hotmail.com

Makale Geliş: 21.03.2019

Makale Kabul: 22.11.2019

DOI: <http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.542674>

CIN lezyonlarının en belirgin özelliği hücre bozukluğunun serviksın çok katlı yassı epitelinde sınırlı olması ve stroma ile epitel katmanını birbirinden ayıran bazal membranın aşılmamış olmasıdır (1). CIN II ve CIN III, içinde karsinoma in situ olgularının da bulunduğu prekanseröz lezyon grubudur. Bu olgular bazı özel durumlar dışında tedavi edilmesi gereken olgulardır. Bununla beraber CIN II olgularını biyolojik davranışları dolayısıyla CIN III olgulardan ayırtmak yerinde olur. CIN II lezyon grubu daha heterojen bir gruptur. Takip esnasında CIN III lezyonlara göre daha yüksek oranda gerileme gösterme eğilimindedirler. Fakat bu iki grubu histolojik olarak kesin sınırlar ile ayırtmak kolay değildir. Bu nedenle öneriler her iki lezyon grubunu ilgilendiren önerilerdir (2).

Skuamöz intraepitelial neoplazilerde tedavinin amacı transformasyon zonunu eradike etmektir. Üç temel eksizyon metodu vardır; 'cold-knife' kon biyopsi, lazer eksizyon ve transformasyon zonunun geniş loop eksizyonu (LLETZ). Son bahsedilen teknik olan LLETZ, ABD ve diğer ülkelerde loop elektrocerrahi eksizyon prosedür (LEEP) olarak bilinmekte olup kesme/yakma fonksiyonları olan bir elektrokoter sistemidir (3). Bistüri veya 'cold-knife' kon biyopsi de geleneksel yöntem olarak Avrupa'da birçok ülkede yaygın olarak kullanılmaktadır. Eksizyon sınırlarında artefakt hasarı yapmamasından dolayı glandüler ve mikroinvaziv hastalığın tedavisinde oldukça yaygın olarak tercih edilmektedir. Metod genel anestezi ve ameliyathane ortamı gerektirmektedir. Geleneksel olarak uygulama sonrası yara iyileşmesi yeni skuamokolumnar bileşkenin içeri doğru çevrilmesi Sturmdorf sütürleri ile yapılmaktadır. Bununla beraber artmış servikal morfolojik hasar, takip eden stenoz kaynaklı dismenore ve servikal yetmezliğe sekonder olarak gelişen prematür doğum riski vardır (4). Her iki teknik de gerçek tanının konabileceği daha kapsamlı bir histolojik değerlendirme sağlar, eksizyon sınırları daha iyi saptanır ve mikroinvazyon veya glandüler hastalık saptanabilir veya ekarte edilir. Bu çalışmanın amacı yüksek dereceli servikal intraepitelial neoplazilerin tedavisinde yaygın olarak kullanılan LEEP ile soğuk konizasyon tekniklerinin etkinlik, başarı ve postoperatif erken dönem sonuçlarının karşılaştırılmasıdır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu retrospektif çalışmada İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde Eylül 2015 ile Ocak 2019 tarihleri arasında servikal biyopsi sonucu yüksek dereceli intraepitelial neoplazi (CIN 2, CIN 3) olarak gelen ve bu nedenle LEEP veya soğuk konizasyon yapılan hastaların verileri değerlendirildi. Çalışma için etik kurul onayı alındı. Yüksek dereceli intraepitelial neoplazi tanısı ile LEEP yapılan 87 hasta ile soğuk konizasyon (cold-knife) yapılan 48 hastanın demografik verileri, preoperatif sitoloji ve biyopsi sonuçları, operasyon süreleri, spesimenin patolojik özellikleri ve erken dönem komplikasyonları açısından karşılaştırıldı.

Tüm hastalara LEEP veya soğuk konizasyon öncesinde kolposkopik biyopsi ve endoservikal küretaj yapıldı. LEEP ve soğuk konizasyon işlemi ameliyathane şartlarında ve genel anestezi altında yapıldı. Hastalara yapılan tüm işlemler için onam alındı. İşlem öncesinde servikse %5'lik asetik asit ve/veya lügol solüsyonu uygulandı. LEEP işlemi Covidien ForceTriad cihazı ve Valleylab Tungsten Loop Electrode kullanılarak cut (kesme) ve koagülasyon modu 40-50 watt olacak şekilde yapıldı. LEEP veya soğuk konizasyon işlemi sırasında gerekli durumlarda hemostaz koterizasyon, sütürasyon veya monsel's solüsyonu ile sağlandı. Eksizyon materyali saat 12 hizasında işaretlenerek %10'luk formol solüsyonu içinde patoloji laboratuvarına gönderildi. Hastalar işlem sonrası 12-24 saat gözlem altında tutuldu. Gözlem sırasında vajinal kanama nedeniyle ek müdahale ihtiyacı ortaya çıkan hastalar ile postoperatif ilk ayda pelvik inflamataur hastalık semptom ve/veya bulguları ile başvuran ve klinik ve laboratuvar bulguları ile pelvik enfeksiyonu düşündüren hastalar ile alınan kültür sonucunda üreme izlenen hastalar kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

Değişkenlerin analizinde SPSS 25.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile varyans homojenliği Levene ile değerlendirildi. Bağımsız iki grubun nicel verilere göre birbiri ile karşılaştırılmasında Independent-Samples T testi Bootstrap sonuçlarıyla birlikte kullanılırken Mann-Whitney U testi Monte Carlo sonuçlarıyla birlikte kullanıldı. Kategorik değişkenlerin birbiri ile karşılaştırılmasında ise Pearson Chi-Square ve Fisher Exact testleri Exact sonuçları kullanılarak test edilirken Fisher-Freeman-Holton testi Monte Carlo Simülasyon tekniği sonuçlarına göre ile test edildi. Nicel değişkenler tablolarda ortalama±SS(Standart Sapma) – (Minimum / Maximum) ve medyan (Minimum / Maximum) şeklinde gösterilirken kategorik değişkenler ise n(%) olarak gösterildi. Değişkenler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup p değeri 0,05 ten küçük anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Yüksek dereceli intraepitelial neoplazi tanısı ile Eylül 2015 ile Ocak 2019 arasında LEEP yapılan 87 hasta ile soğuk konizasyon (cold-knife) yapılan 48 hastanın demografik verileri ile preoperatif sitoloji ve patoloji sonuçları Tablo 1'de görülmektedir. Gruplar arasında yaş, preoperatif sitoloji le preoperatif biyopsi bulguları açısından fark saptanmadı. Bununla beraber soğuk konizasyon yapılan hastalarda gravida ve paritesi LEEP grubundaki hastalara oranla daha yüksek bulundu (p<0.05).

LEEP grubunda preoperatif biyopsi sonucu CIN 2 olan 54 hastanın postoperatif patoloji sonucunda; 34 (%63.0) hastada CIN 2, 10 (%18.5) hastada daha yüksek dereceli (CIN 3 veya kanser) bir hastalık ve yine 10 (%18.5) hastada daha düşük dereceli (CIN 1 veya hastalık yok) bir hastalık bulundu. Aynı grupta preoperatif biyopsi sonucu CIN

3 olan 33 hastanın postoperatif patoloji sonucunda ise; 18 (%54.4) hastada CIN 3, 5 (%15.2) hastada daha yüksek dereceli (karsinoma insitu veya servikal kanser) hastalık ve 10 (%30.4) hastada ise daha düşük dereceli (CIN 2, CIN 1 veya hastalık yok) bir hastalık bulundu.

Soğuk konizasyon grubunda preoperatif biyopsi sonucu CIN 2 olan 28 hastanın postoperatif patoloji sonucunda; 19 (%67.8) hastada CIN 2, 4 (%14.3) hastada daha yüksek dereceli (CIN 3 veya kanser) bir hastalık ve 5 (%17.9) hastada ise daha düşük dereceli bir (CIN 1 veya CIN 2) hastalık bulundu. Aynı grupta preoperatif biyopsi sonucu CIN 3 olan 20 hastanın postoperatif patoloji sonucunda; 12 (%60) hastada CIN 3, 2 (%10) hastada daha yüksek dereceli (karsinoma insitu veya servikal kanser) hastalık ve 6 (%30) hastada ise daha düşük dereceli (CIN 2, CIN 1 veya hastalık yok) bir hastalık bulundu. LEEP veya soğuk konizasyon yapılan hastalarında operasyon süreleri, çıkarılan spesimenin genişlik ve derinliği ile erken postoperatif dönemde ortaya çıkan komplikasyonlar Tablo 2'de görülmektedir. LEEP tekniğinde operasyon süresi soğuk konizasyona göre daha kısa bulundu ($p<0.05$). Çıkarılan spesimeninin derinliği ve genişliği soğuk konizasyon grubunda LEEP grubuna göre daha büyük saptandı ($p<0.05$). Cerrahi sınır pozitifliği ile, kanama ve enfeksiyon gibi erken postoperatif komplikasyonlar bakımından gruplar arasında fark saptanmadı ($p>0.05$).

Her iki gruptaki hastalarda postoperatif nihai patoloji sonuçları Tablo 3'de görülmektedir. Preoperatif yüksek dereceli CIN tanısı alan hastaların sonuçları postoperatif nihai patoloji sonuçları ile karşılaştırıldığında her iki tekniğin de benzer doğruluk oranlarına sahip olduğu bulundu ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Yüksek dereceli servikal intraepitelyal neoplazilerin tedavisinde kullanılan soğuk konizasyon ile LEEP tekniğini karşılaştırdığımız çalışmamızda tedavi başarısı ve erken dönem komplikasyon oranları açısından benzer sonuçlar bulduk. Konizasyon işleminde tedavi başarısı olarak değerlendirilen en önemli parametre cerrahi sınırdaki (marj) lezyon bulunmamasıdır. LEEP işleminde içinden elektrik geçirilen ince lup şeklinde bir telin serviksten hızlı bir şekilde geçirilmesi sonucunda doku elde edildiği için termal hasar son derece minimaldir ancak telin doku ile temas süresi arttıkça dokuda termal koagülasyon hasarı artmaktadır. Bu durum cerrahi sınırların net olarak değerlendirilememesine yol açar. Biz de çalışmamızda LEEP yaptığımız 6 (%6.9) hastamızda yaygın koter artefaktı ile karşılaştık. Soğuk konizasyon yapılan hastalarda ise böyle bir risk yoktur. Bununla birlikte cerrahi sınırdaki hastalık olmaması her zaman nüks hastalığın olmayacağını garanti ettirmez.

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri ile preoperatif sitoloji ve patoloji sonuçları.

	Total (N=135)	Leep (n=87)	Soğuk Konizasyon (n=48)	P
Yaş	46.86±6.06 - (29 / 62)	46.28±6.05 - (29 / 62)	47.92±5.99 - (33 / 60)	0.149 ¹
	Median (Min. / Max.)	Median (Min. / Max.)	Median (Min. / Max.)	
Gravida	4 (1 / 9)	4 (1 / 8)	5 (1 / 9)	0.022 ²
Parite	2 (1 / 6)	2 (1 / 6)	3 (1 / 5)	0.029 ²
Preoperatif sitoloji				
	n (%)	n (%)	n (%)	
ASCUS				
Absent	130 (96.3)	84 (96.6)	46 (95.8)	0.999 ³
Present	5 (3.7)	3 (3.4)	2 (4.2)	
AGUS				
Absent	132 (97.8)	85 (97.7)	47 (97.9)	-
Present	3 (2.2)	2 (2.3)	1 (2.1)	
LSIL				
Absent	89 (65.9)	55 (63.2)	34 (70.8)	0.449 ⁴
Present	46 (34.1)	32 (36.8)	14 (29.2)	
HSIL				
Absent	57 (42.2)	38 (43.7)	19 (39.6)	0.717 ⁴
Present	78 (57.8)	49 (56.3)	29 (60.4)	
SCC				
Absent	134 (99.3)	86 (98.9)	48 (100.0)	-
Present	1 (0.7)	1 (1.1)	0 (0.0)	
ADENOKARSİNOM				
Absent	134 (99.3)	87 (100.0)	47 (97.9)	-
Present	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (2.1)	
Preop biyopsi				
CIN II	82 (60.7)	54 (62.1)	28 (58.3)	0.715 ⁴
CIN III	53 (39.3)	33 (37.9)	20 (41.7)	

¹Independent Sample T Test(Bootstrap), ²Mann Whitney U test(Monte Carlo), ³Fisher Exact Test(Exact), ⁴Perason Chi-Square Test(Exact), SD.:Standard deviation, Min.:Minimum, Max.:Maximum.

Tablo 2: Farklı konizasyon tekniği uygulanan hastalarda sonuçların karşılaştırılması.

		Total	LEEP	Soğuk Konizasyon	P
		(N=135)	(n=87)	(n=48)	
		Median (Min. / Max.)	Median (Min. / Max.)	Median (Min. / Max.)	
Operasyon süresi, dk		32 (15 / 70)	29 (15 / 51)	40.5 (28 / 70)	<0.001 ¹
Genişlik, mm		26 (12 / 42)	24 (12 / 41)	32.5 (21 / 42)	<0.001 ¹
Derinlik, mm		12 (5 / 28)	9 (5 / 20)	18 (9 / 28)	<0.001 ¹
		n (%)	n (%)	n (%)	
Cerrahi sınır pozitifliği					
	Absent	123 (91.1)	80 (92.0)	43 (89.6)	0.754 ²
	Present	12 (8.9)	7 (8.0)	5 (10.4)	
Yaygın koter yanığı					
	Absent	129 (95.6)	81 (93.1)	48 (100.0)	0.089 ²
	Present	6 (4.4)	6 (6.9)	0 (0.0)	
Kanama					
	Absent	131 (97.0)	85 (97.7)	46 (95.8)	0.616 ²
	Present	4 (3.0)	2 (2.3)	2 (4.2)	
Enfeksiyon					
	Absent	131 (97.0)	85 (97.7)	46 (95.8)	0.616 ²
	Present	4 (3.0)	2 (2.3)	2 (4.2)	

¹ Mann Whitney U test (Monte Carlo), ² Fisher Exact Test(Exact), Min.:Minimum, Max.:Maximum.

Tablo 3: Konizasyon materyalinin nihai histopatolojik sonuçları.

		Total	LEEP	Soğuk Konizasyon	P
		(N=135)	(n=87)	(n=48)	
Hastalık yok					
	Absent	129 (95.6)	83 (95.4)	46 (95.8)	0.999 ¹
	Present	6 (4.4)	4 (4.6)	2 (4.2)	
CIN					
	Absent	17 (12.6)	12 (13.8)	5 (10.4)	0.974 ²
	I	11 (8.1)	7 (8.0)	4 (8.3)	
	II	67 (49.6)	43 (49.4)	24 (50.0)	
	III	40 (29.6)	25 (28.7)	15 (31.3)	
Karsinoma in situ					
	Absent	127 (94.1)	81 (93.1)	46 (95.8)	0.711 ¹
	Present	8 (5.9)	6 (6.9)	2 (4.2)	
Evre 1A1 Servikal kanser					
	Absent	132 (97.8)	85 (97.7)	47 (97.9)	-
	Present	3 (2.2)	2 (2.3)	1 (2.1)	

¹ Fisher Exact Test(Exact), Fisher Freeman Halton Test (Monte Carlo).

Kim ve arkadaşları LEEP ile konizasyon yapılan 78 olguyu incelediklerinde 31 (%39.7) olguda marjin pozitifliği saptamışlardır. Bunların 29'una histerektomi yapıldığında, 4 olgu invaziv adenokarsinom olmak üzere toplam 14 (%48) olguda rezidüel hastalık saptanmıştır. Marjin negatif olgulardan 30'una ise histerektomi yapıldığında biri invaziv adenokarsinoma olmak üzere 5 (%16.7) olguda rezidüel hastalık bulunmuştur. Bu durum marjin negatif olgularda da rezidüel hastalık riski bulunduğunu ve hasta takibi açısından dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir (5). Yine Duesing ve arkadaşlarının (2012) yaptığı bir çalışmada; CIN'lerin tedavisi için yapılan LEEP uygulamasının etkinliğini değerlendirilmiştir. Toplam 266 LEEP uygulanan hasta retrospektif olarak incelenmiş, tam eksizyon %84,3 hastada sağlanmıştır.

%13,5 vakada sınırlar güvenli bulunmamış, %2,3 hasta da ise lezyon tam olarak çıkartılamamıştır (6). Azodi ve arkadaşları toplam 40 adenokarsinoma in situ olgusunda farklı konizasyon tekniklerinin marjin pozitifliği açısından önemini araştırmışlardır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre yazarlar soğuk konizasyon yapıldığında marjin pozitifliğinin en az oranda görüldüğünü bildirmekte ve tercih edilmesi gereken konizasyon yöntemini soğuk konizasyon olması gerektiğini açıklamaktadırlar (7). Bryson ve arkadaşları ise LEEP ile tedavi edilen toplam 31 adenokarsinoma in situ ve endoservikal glandüler displazi olgusundan 7'sinde (%22.6) marjin pozitifliği saptamışlar; daha sonra bu olgulardan 5'ine histerektomi ve 2'sine soğuk konizasyon uyguladıklarında lezyona rastlamamışlardır. Bu olgular ortalama 51 ay izlendiği halde nüks etmemiştir.

Bu nedenle LEEP tedavisinin güvenilir olduğunu, en azından marjın negatif saptanan olguların ikinci tedavi değerlendirilmesine gerek olmadığını ileri sürmektedir (8).

LEEP histopatolojik tanı olanağı sağlayan, çabuk öğrenilebilen, cihaz ve sarf maliyeti düşük bir teknik olup soğuk konizasyona göre daha pratik bir işlemdir. Çalışmamızda LEEP yapılan hasta grubunda operasyon süresini soğuk konizasyon grubuna göre anlamlı olarak daha kısa bulduk. Soğuk konizasyon klinik olarak servikal kanser açısından yüksek riskli durumlarda, endoservikal kanala uzanım gösteren vakalarda ve transformasyon zonunun invertte olduğu durumlarda klinisyenler tarafından öncelikli tercih sebebi olmaktadır. Yine soğuk konizasyon genellikle ailesini tamamlamış ve fertilitte beklentisi olmayanlarda LEEP'e göre daha çok tercih edilmektedir. Çoğunlukla multipar olan bu hastalarda transformasyon zonunun daha dışta yer almasına bağlı olarak spesimenin derinliği ve genişliği daha fazla olmaktadır. Biz de çalışmamızda soğuk konizasyon grubundaki hastalarda gravida, parite ile spesimenin derinliği ve genişliği parametrelerini LEEP grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulduk.

Skuamöz intraepitelyal neoplazilerde tedavinin amacı transformasyon zonunu eradike etmektir. Transformasyon zonunun kesin lokalizasyonu ve görülebilirliği optimal tedavide, tedavi kaynaklı morbiditede en önemli belirleyicidir. LEEP veya soğuk konizasyonun en önemli komplikasyonlarından birisi de serviksten fazla miktarda doku çıkarılmasıdır. Bu uygulamaların özellikle genç ve doğurmamış hastalarda gelişebilecek servikal yetersizlik nedeniyle düşük oranlarında artışlara yol açabileceğinden uygun endikasyonlarda ve uygun tekniklerle yapılması önem taşır. Başta kanama ve servikal yetersizlik olmak üzere ciddi komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Çalışmamızda LEEP veya soğuk konizasyon işlemi sırasında gerekli durumlarda hemostaz koterizasyon, sütürasyon veya Monsel's solüsyonu ile sağlandı ancak postoperatif gözlem sırasında LEEP grubunda 2 hastada (%2.3), soğuk konizasyon grubunda da 2 (%4.2) hastada vajinal kanama izlendi ve gruplar arasında postoperatif kanama oranı açısından fark izlenmedi. Aynı şekilde postoperatif ilk bir aylık sürede ortaya çıkan genital enfeksiyon oranları açısından da farklılık izlenmedi. Değişik tedavi seçeneklerinin etkinlik ve morbiditelerinin değerlendirildiği çalışmalar genel olarak kontrol grubu içermeyen gözlemsel çalışmalar olup hasta seçim ve takibinde değişken kriterler kullanıldığı için tedavi sonuçlarını yorumlama konusunda güçlükler oluşmaktadır. Tedavi modalitelerinin etkinlik ve morbiditesinin kapsamlı değerlendirmesi Martin-Hirsch ve ark. tarafından 2009'da yayımlanan Cochrane Kütüphanesi derlemesidir (9). Sonuç olarak bu 29 randomize kontrollü çalışmada maliyet ve morbidite gözetildiğinde hiçbir tekniğin üstünlüğü gösterilememiştir.

Çalışmamızda LEEP ve soğuk konizasyon yapılan hasta gruplarında gerek preoperatif sitoloji sonuçları gerekse de kolposkopik biyopsi sonuçları analiz edildiğinde tanı grupları açısından oranlar benzer bulundu. Yüksek dereceli intraepitelyal

neoplazi tanısıyla LEEP veya soğuk konizasyon yaptığımız hastaların postoperatif nihai patoloji sonuçları incelendiğinde de tanı grupları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Servikal intraepitelyal neoplazi endikasyonu ile yapılan LEEP sonrasında negatif sonuçlar da raporlanmaktadır. HSIL nedeniyle LEEP yapılan olgularda negatif çıkma oranlarını %14 ile %17 arasında bildiren çalışmalar bulunmakla birlikte (10). Witt ve arkadaşlarının (2012) HSIL tanısı ile LEEP uyguladıkları 378 hastada %24 oranında negatif bulgular veya LGSIL sonucuna ulaşılmıştır. Çalışma sonucunda ise negatif ve pozitif LEEP sonuçlarının takiplerinin aynı şekilde yapılması önerilmiştir (11).

Tedavi başarısı olarak 'cerrahi sınırlarda lezyon izlenmemesi' alındığında yüksek dereceli servikal intraepitelyal neoplazilerin tedavisi için yapılan LEEP ve soğuk konizasyon tekniğinin başarı ve etkinliği benzer bulunmuştur. Erken dönem komplikasyonları da benzer olmakla birlikte LEEP tekniğinde soğuk konizasyona göre operasyon süresi daha kısa bulunmuştur. Soğuk konizasyon tekniğinde ise termal hasar olmaması ve histopatolojik değerlendirme için LEEP'e göre daha fazla miktarda doku sağlanabilmesi avantajlı olduğu yönleridir.

KAYNAKLAR

1. Wright TC, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *Am J Obstet Gynecol* 2007;340-45.
2. Mitchell MF, Tortolero-Luna G, Wright T, Sarkar A, Richards-Kortum R, Hong WK. Cervical human papillomavirus infection and intraepithelial neoplasia: a review. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1996;21:17-25.
3. Prendiville W., J. Cullimore, and S. Norman. Large loop excision of the transformation zone (LLETZ). A new method of management for women with cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Obstet Gynaecol*, 1989. 96(9):1054-60.
4. Arbyn M., Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ*, 2008, 337.
5. Kim JH, Park JY, Kim DY. The role of loop electrosurgical excisional procedure in the management of adenocarcinoma in situ of the uterine cervix. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 145:100-103, 2009.
6. Duesing N, Schwarz J, Choschzick M, Jaenicke F, Gieseck F, Issa R, et al. Assessment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) with colposcopic biopsy and efficacy of loop electrosurgical excision procedure (LEEP). *Arch Gynecol Obstet*. 2012;286(6):1549-54.
7. Azodi M, Chambers SK, Rutherford TJ. Adenocarcinoma in situ of the cervix: Management and outcome. *Gynecol Oncol* 73:348-353,1999.
8. Bryson P, Stulberg R, Shepherd L. Is electrosurgical loop excision with negative margins sufficient treatment for cervical ACIS? *Gynecol Oncol* 93:465-468,2004.
9. Martin-Hirsch. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Sys Rev*, 2010.6:p CD001318.
10. Diakomanolis E, Haidopoulos D, Chatzipapas I, Rodolakis A, Stefanidis K, Markaki S. Negative cone biopsies: a reappraisal [erratum in *J Reprod Med*. 2003;48(10):833]. *J Reprod Med*. 2003;48(8):617-621.
11. Witt BL, Factor RE, Jarboe EA, Layfi eld LJ. Negative loop electrosurgical cone biopsy finding following a biopsy diagnosis of high-grade squamous intraepithelial lesion: frequency and clinical significance. *Arch Pathol Lab Med*. 2012;136(10):1259-61.

Hışiltılı Çocukların Genel Özellikleri

General Features of Wheezy Children

Ezgi ULUSOY¹, Raziye Burcu GÜVEN BİLGİN², Cem Murat BAL³

Remziye TANAC¹, Figen GULEN¹, Esen DEMİR¹

1. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bölümü, İzmir, Türkiye
2. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, İzmir, Türkiye
3. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bölümü, İzmir, Türkiye

ÖZET

Amaç: Tekrarlayan hışiltılı okul öncesi çocuklarda önemli bir klinik sorundur. Çocukların yaklaşık üçte biri 3 yaşından önce en az bir hışiltılı atağı geçirmektedir. Bu çalışmada departmanımızda tekrarlayan hışiltılı nedeniyle izlenen hastaların genel özelliklerinin tanımlanması amaçlanmıştır.

Gereçler ve Yöntem: Alerji polikliniğine yılda 3 veya daha fazla hışiltılı yakınması ile başvuran 691 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri anket formları doldurularak tespit edilmiştir.

Bulgular: Tekrarlayan hışiltılı olan 215 (%31) kız, 476 (%69) erkek, 691 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Semptomlar hastaların %52,5'ünde 0-1 yaş, %76,4'ünde 0-3 yaşta, %69,9 hastada 6 yaşından sonra başlamıştı. Ataklar sıklıkla kış mevsiminde (%54,4) olup, %19 oranında ataklar arasında semptom mevcuttu. Hospitalizasyon oranı %49 (ort. 1.19±0.86) olup, <1 yaşta en sıkı (%71). Ailede akrabalık, atopi ve astım oranları sırasıyla %11,2, %42,2 ve %22,4 olup hastaların %54,8'i ailenin ilk çocuğuydu.

Hastaların %3,9'unda atopik dermatit, %17,9'unda alerjik rinit öyküsü vardı. Eozinofili %32,4, IgE: 335±839 kU/L, sIgE ile %40,8 aeroalerjen %30,6 gıda alerjen duyarlılığı bulunmuştur. Hastaların %23,1'inde immün bozukluk saptanmıştır. Deri prick testi (DPT) %31 hastada pozitif olup, dermatofagoid (%46), ot polen (%51), zeytin (%24), kedi (%23,7), altermaria (%13,8) en sık duyarlı olunan alerjenlerdir.

Hastaların %34,9'unda hışiltılı ataklarının 6 yaşından önce gerilediği, %11,1'inde 3 yaşından sonra başladığı, %11,7'sinde ise 6 yaşından sonra başladığı görüldü. Üç yaşından önce başlayan ve 6 yaşından sonra devam eden grubun ise bir kısmının atopik olduğu bir kısmının ise non-atopik olduğu görüldü.

Sonuç: Yineleyen hışiltılı, çoğunlukla 0-3 yaşta başlayan, %34,9 geçici, atopinin en önemli risk faktörü olduğu bir klinik sorundur.

Anahtar Kelimeler: astım, atopi, hışiltılı çocuk

ABSTRACT

Objective: Recurrent wheezing is an important clinic problem among preschool children. Nearly one third of the children have at least one wheeze episode before three years of age. The aim of this study is to identify general features of children with recurrent wheezing.

İletişim

Sorumlu Yazar: Dr. Ezgi ULUSOY

Adres: Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağ. ve Hastalıkları Eğt. ve Arş. Hast., Çocuk Alerji ve İmmünoloji Böl., Altındağ, Ankara, Türkiye
Tele: +90 (505) 235 28 13

E-Posta: ezgiulusoy13@hotmail.com

Makale Geliş: 16.02.2019

Makale Kabul: 29.08.2019

DOI: http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.528048

Material and Methods: Six hundred and ninety-one children attempted to pediatric allergy clinic for recurrent wheezing more than 3 attacks per year, were evaluated retrospectively. Questionary forms were filled for demographic, clinic and laboratory features.

Results: Two hundred and fifteen (31%) girls, 476 (69%) boys, 691 children were evaluated retrospectively. Onset of symptoms were 0-1 year in 52.2%patients, 0-3 years in 76.4%patients, after 6 years in 9.9%patients. Most of the attacks were usually in winter (54.4%). Nineteen percent of patients had symptoms between attacks. Forty-nine percent of our patients were hospitalized, mostly before 1 year of age. Consanguinity was 11.2%whereas atopy and asthma was seen respectively 42.2%, 22.4%in family members. Most patients were the first child of the family (54.8%).

Atopic dermatitis and allergic rhinitis were seen in 3.9%and 17.9%of patients. Eosinophilia was 32.4%positive, mean serum total IgE levels were 335±839 kU/L, aero-alerjen sensitivity with sIgE was 40.8%and food alergen sensitivity was 30.6%. Immunodeficiency was found 23.1%. Skin prick tests were 31%positive and grasses (51%), dermatofagoides (46%), olea (24%), cat (23.7%) and altermaria (13.8%) were the most common allergens.

In these patients 34.9%of wheeze attacks were resolved before 6 years, 11.1%started after 3 years and 11.7%started after 6 years. Some of the patients whose wheeze attacks started before 3 years and persisted after 3 years, were found atopic and some were non-atopic.

Conclusion: Recurrent wheezing is a clinic problem in which atopy is an important risk factor, usually starting before 3 years of age and 34,9%is transient.

Keywords: asthma, atopy, wheezy child

GİRİŞ

Hışiltılı maksimum hava yolu akımı elde edebilmek için respiratuvar efor sonucunda bronş duvarlarındaki titreşim nedeniyle ortaya çıkan çoğunlukla ekspiratuvar, tiz, müzikal bir sestir. Genellikle, bronkospazm, inflamasyon, lümen içi sekresyonlar, hava yolu duvarında yapısal değişiklikler gibi hava yolunda kısmi obstruksiyona neden olan durumlar sonucunda ortaya çıkar (1, 2). Hışiltılı çocuklarda en sık görülen kronik sorunlardan biridir. Çocukların yaklaşık üçte biri 3 yaşından önce en az bir hışiltılı atağı geçirmektedir (3-5).

Çoğu hastada hışiltılı atakları hafif olup kolaylıkla tedavi edilebilirken bir grup hastada tekrarlayan hışiltılı atakları gelişir (6-8). Beş yaş altı çocuklarda hastane başvurularının ve yatışlarının önemli bir kısmını oluşturmaktadır (7, 9). Tekrarlayan hışiltılı ise 1 aydan daha uzun süren veya 6 ay içinde

3 ve daha fazla yineleyen hışıltı tanımlamaktadır (10). Tekrarlayan hışıltısı olan çocukların bir kısmında hışıltı atakları gerilerken bir kısmında ise hışıltının persiste ettiği görülmektedir (11-13).

Periferik havayolu direncinin yüksek olması, akciğerin elastikiyet basıncının yetersiz oluşu, bronş kıkırdağının yumuşak olması ve bu nedenle havayolunun içinde oluşan negatif basınçla kolaylıkla kollabe olması gibi nedenlerden ötürü çocuklarda erişkinlere göre hışıltı atakları daha fazla görülmektedir (14).

Bu çalışmada departmanımızda tekrarlayan hışıltı nedeniyle izlenen hastaların genel özelliklerinin tanımlanması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Alerji polikliniğine hışıltı yakınması ile başvuran hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesi planlanmıştır. Çalışmaya yılda 3 ve daha fazla hışıltı atağı geçiren hastalar dahil edilmiş olup altta yatan bronşiolitis obliterans, kistik fibrozis, bronşektazi, yabancı cisim aspirasyonu gibi başka bir hastalık saptanmış olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Toplam 691 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri anket formları doldurularak değerlendirilmiştir.

Etik kurul onayı hastanemiz ilaç dışı araştırmalar etik kurulu komitesinden alınmıştır.

İstatistiksel Çözümleme

İstatistik inceleme SPSS (Statistical Package For Social Sciences) 16.0 programı ile ortalamalar \pm standart deviasyon, yüzdeler olarak hesaplanmıştır.

BULGULAR

Hasta grubunu 476 (%69) erkek, 215 (%31) kız, 691 hasta oluşturmaktaydı. Hastaların %58,7'si il merkezinden, %37,6'sı ilçelerden, %3,7'si köyden geliyordu. Ortalama doğum ağırlığı 3285 ± 1545 gr olup %90,4'ü matür, %9,6'sı prematür idi. Anne sütü alım oranı %94,8 olup ortalama alım süresi $9,9 \pm 7,7$ aydı. Ailede akrabalık oranı %11,2 olup %42,2 hastanın ailesinde atopi öyküsü vardı. Annesi atopik olanlar %17,9, babası atopik olanlar %11,8 ve kardeşi atopik olanlar %10,9 idi. Ailede astım %22,4 oranında olup anne, baba ve kardeşlerde astım oranları %5,4, %3,3 ve %3,9 idi. Hastalarımızın %54,8'i ailenin ilk çocuğu iken, %35,6 hastanın kardeşi yoktu. Evde sigara içilme oranı %37,8 iken annelerin %23,1, babaların %43,1'i üniversite mezunu idi ve aile geliri %38,9 oranında düşük olarak değerlendirildi. Ailelerin yarısından çoğu (%53,1) evde ısınma aracı olarak soba kullanılmaktaydı. Evde hayvan besleme oranı %11,2 idi (Tablo 1).

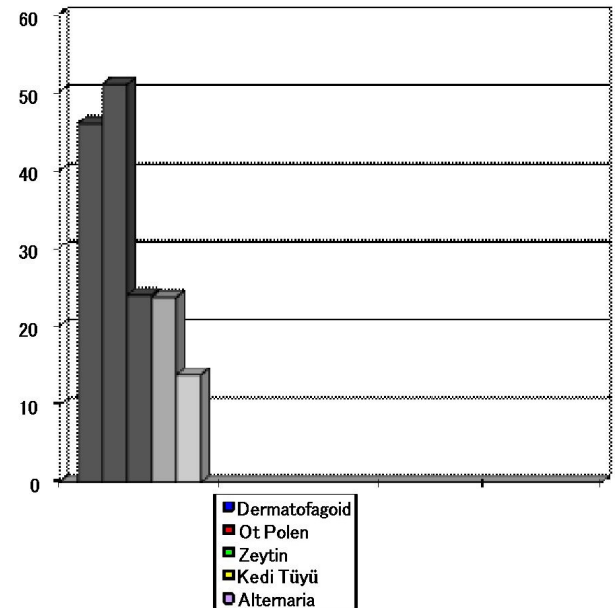
Hışıltı atakları, 362'sinde (%52,5) 1 yaştan önce, 527'sinde (%76,4) 3 yaştan önce başlarken, 69 (%9,9) hastanın semptomları 6 yaşından sonra başlamaktaydı. Hastaların %19'unda atak arasında da semptom mevcuttu ve 338'inin (%49) atak nedeniyle hastaneye yatışı mevcuttu. Hastaların %50'sinin en az 3 ve daha fazla hastaneye yatışı mevcut

olup ortalama hastane yatışı $1,19 \pm 0,86$ (0-15) idi. 1 yaşın altında hastane yatışı %71 idi. En sık kiş mevsiminde atak olurken (%54,4), %34,7'sinde yılboyu, sadece %10,9'unda ise ilkbahar, yaz veya sonbahar mevsiminde atak gözlemlendi. Hışıltının %57,8 hastada sadece enfeksiyonla diğerlerinde çoklu tetikleyicilerle tekilendiği tespit edildi.

Tablo 1: Hastaların Demografik Özellikleri.

Özellik	n / %
Cinsiyet	476 / %69 erkek 215 / %31 kız
Anne-baba akrabalığı	78 / %11,2
Yaşadığı yer	406 / %58,7 il merkezi 260 / %37,6 ilçe 25 / %3,7'si köy
Prematürite	664 / %9,6
Annenin eğitimi	İlkokul: 63 / %9,1 Ortaokul: 256 / %37 Lise: 213 / %30,8 Üniversite: 159 / %23,1
Babanın eğitimi	İlkokul: 42 / %6,1 Ortaokul: 160 / %23,2 Lise: 191 / %27,6 Üniversite: 298 / %43,1
Aile geliri	Düşük: 269 / %38,9 Orta: 339 / %49 Yüksek: 83 / %12,1
Evde kullanılan ısınma aracı	Soba: 367 / %53,1 Kalorifer: 262 / %37,9 Klima: 37 / %5,3 Elektrikli soba: 25 / %3,7
Evde sigara içilme	261 / %37,8
Evde hayvan besleme	78 / %11,2
Bir ve daha fazla kardeş	445 / %64,4

Hastaların %3,9'unda atopik dermatit, %17,9'unda alerjik rinit vardı. Tanı anında eozinofili %32,4 (ortalama: $4,8 \pm 33$), IgE yüksekliği (100 üstünde) %51,3 iken ortalama IgE 335 ± 839 kU/L, spIgE pozitifliği %40,8 oranında olup ortalama $10,8 \pm 28$ olarak bulundu, gıda-spIgE %30,6 hastada pozitif saptandı. Deri prick testi %31 hastada pozitif bulundu. Aero-alerjenlerin dağılımını Grafik 1'de gösterilmiştir.



Grafik 1: Deri prik testinde aero-alerjenlerin dağılımı.

Hastaların %23,1'inde immün bozukluk saptandı. Selektif IgA eksikliği %8,8, parsiyel IgA eksikliği %2,7, süt çocuğunun geçici hipogammaglobulinemisi %11,6 oranında bulundu.

Solunum fonksiyon testinde FEV1 %80'in altında %15, %60'ın altında %3,3, MEF25-75 %80'in altında %28,2, %65'in altında %11,4, %60'ın altında %8,6, PEF %80'in altında %35,3 oranında bulundu.

Hastaların almış oldukları tedaviler değerlendirildiğinde inhale steroid ile profilaktik tedavi alan hastalar %51,6 oranında iken ortalama idame inhale steroid dozumuz 504 mcg /gün saptandı. Hastaların %51,7'si profilaktik montelukast kullanmış olup %12 hasta immünoterapi almıştır. Ortalama tedavi süresi 18±1,3 aydı. Kombine ilaç (inhale steroid ve uzun etkili bronkodilatör) kullanma oranı %7,4 dü. Komorbid hastalık (Gastroözefageal reflü: %11,2, immün bozukluklar %23,1, alerjik rinit %17,9, atopik dermatit %3,9 kalp hastalığı %1,1) %58 oranında saptandı.

Modifiye astım prediktif İndeks %73 hastada pozitif bulundu. Hastaların %34,9'unda hışıltı ataklarının 6 yaşından önce gerilediği, %11,1'inde 3 yaşından sonra başladığı, %11,7'sinde ise 6 yaşından sonra başladığı görüldü. Üç yaşından önce başlayan ve 6 yaşından sonra devam eden grubun ise bir kısmının atopik olduğu bir kısmının ise non-atopik olduğu görüldü.

TARTIŞMA

Hışıltı, sağlık çalışanları tarafından en sık karşılaşılan kronik problemlerden biridir (15). Bu nedenle hışıltılı çocukların genel özelliklerini ortaya koymayı planladığımız çalışmamızda retrospektif olarak hastalarımızı değerlendirdik. Erkek /kız oranı 2 /1 gibiydi. Hastaların çoğu il ve ilçe merkezlerinde yaşamakta olup %38,9'u düşük aile gelirine sahipti, yarısından çoğu ısınma aracı olarak soba kullanmaktaydı ve yüksek öğrenim oranı annelerde %23,1 babalarda %43,1 idi. Türkiye istatistik kurumunun verilerine bakıldığında ise yüksek öğrenimi olan toplam nüfus oranı %12,9 olup bu oran erkeklerde %15,1 kadınlarda ise %10,7'dir, bu nedenle çalışma grubunda popülasyona göre eğitim düzeyi daha yüksek gözlenmiştir. Anne sütü alma oranı %94,8 ve ortalama süresi yaklaşık 10 ay bulunmuştur. Bu da toplumun anne sütüne verdiği önemden kaynaklanmaktadır. Evde sigara içilme oranı ise %37,8 saptanmıştır. Çalışmalarda pasif sigara içiciliğinin hışıltı atakları için risk faktörü olabileceği belirtilmektedir (16-18).

Hışıltı atakları hastaların yarısında 1 yaşından önce başlarken, %76'sında 3 yaşından önce başlamaktaydı ve özellikle enfeksiyonlar ile tetiklenmekteydi. Hastaların yarısının hastane yatışı mevcuttu ve özellikle 1 yaşından küçük çocuklarda gözlenmekteydi. Literatürde hışıltıların çoğunlukla enfeksiyonlarla tetiklendiği özellikle respiratuvar sinsityal virus, rinovirüs gibi virüslerin persistan hışıltıya neden olabileceklere belirtilmektedir (19, 20).

Hastaların neredeyse yarıya yakınında (%42,2) ailede atopi varken annesi atopik olanlar %17,9, babası atopik olanlar %11,8 ve kardeşi atopik olanlar

%idi. Ailede astım %22,4 oranında olup anne, baba ve kardeşlerde astım oranları %5,4, %3,3 ve %3,9 idi. Hastalarda alerjik rinit %17,9 gibi bir oranda gözükürken spesifik IgE pozitifliği yüksek, deri testi pozitifliği de %31 oranındaydı. Hastaların neredeyse üçte birinin atopik yapıda olduğunu ve aile öykülerinde atopi açısından dikkat çekici olduğunu gördük. Tucson Children's Respiratory Study, Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC) ve Dutch Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy (PIAMA) doğum kohortlarında da özellikle persistan hışıltı için atopi risk faktörü olarak belirtilmektedir .

Çalışmanın özellikle dikkat çeken bir yanı da hastaların dörtte birine yakınında başta süt çocuğunun geçici hipogammaglobulinemisi olmak üzere immün bozukluk saptanmış olmasıdır (5, 11, 12).

2004 yılında Guilbert ve ark. (21) modifiye astım prediktif indeksini (mAPI) tanımlamışlardır. Bu indekste major kriterlere 3. bir kriter olarak en az bir aero-alerjen sensitizasyonu eklenmiş olup minör kriterlerden doktor tanıli alerjik rinitin yerine yumurta, süt veya fıstığa karşı alerjik sensitizasyon eklenmiştir . Bizim hastalarımızda mAPI değerlendirildiğinde %73 gibi yüksek bir oranda pozitif olduğu görülmüştür.

Hastaların %34,9'unda hışıltının 6 yaşından önce gerilediği, 6 yaşından sonra devam eden grubun ise bir kısmının atopik olduğu bir kısmının ise non-atopik olduğu görülmüştür. %11,1'inde 3 yaşından sonra başladığı, %11,7'sinde ise 6 yaşından sonra başladığı dikkati çekmektedir. Tucson doğum kohort çalışmasında da hışıltısı olan çocukların %40'ı geçici olarak tanımlanmaktadır, persistan hışıltı ise atopik ve non-atopik olarak sınıflandırılmıştır (5). Diğer önemli çalışmalardan ALSPAC çalışmasında da hışıltılı hastalar içinde geçici hışıltı oranı benzer bulunurken PIAMA çalışmasında daha yüksek olduğu gözlenmiştir (11, 12).

Bu çalışma retrospektif bir çalışma olması nedeniyle çeşitli kısıtlılıklar içermektedir. Verilerin tamamı hasta dosyalarına dayanmaktadır ve kontrol grubu bulunmamaktadır. Çalışmanın geniş bir popülasyonu içermesi genel özelliklerin ayrıntılı olarak değerlendirilmiş olması ise güçlü yanını oluşturmaktadır.

Sonuç olarak hışıltı tüm dünyada okul öncesi çocuklarda sık görülen, özellikle bir yaşından küçük çocuklarda sık hastane yatışlarına neden olan bir toplum sağlığı sorunudur. Ailede atopi ve astım öyküsü ve kişisel atopi yüksek oranda görülmektedir. Hastaların üçte biri 6 yaştan önce gerilemekle birlikte çeşitli doğum kohort çalışmaları persistan hışıltı için bazı risk faktörleri öne sürmüştür fakat astımın hetrojen yapısı ve alta yatan mekanizmaların tam olarak aydınlatılmamış olması nedeniyle ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. de Benedictis FM, Bush A. Infantile wheeze: rethinking dogma. Arch Dis Child. 2016 Oct 4. BMJ. 2014 Feb 4;348:g15.
2. Bush A, Grigg J, Saglani S. Managing wheeze in preschool children. BMJ. 2014 Feb 4;348:g15.

3. Ren CL, Esther CR Jr, Debley JS, Sockrider M, Yilmaz O, Amin N, et al. Official American Thoracic Society Clinical Practice Guidelines: Diagnostic Evaluation of Infants with Recurrent or Persistent Wheezing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016 Aug 1;194 (3) :356-73.
4. Boyer D, Barsky E, Papantonakis CM, Pittman J, Ren CL, Esther CR Jr, Wilson KC, Thomson CC. Diagnostic Evaluation of Infants with Recurrent or Persistent Wheezing. *Ann Am Thorac Soc.* 2016 Nov;13 (11) :2057-2059.
5. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ; Group Health Medical Associates. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995;332:133–138.
6. Devulapalli CS, Carlsen KC, Haland G, Munthe-Kaas MC, Pettersen M, Mowinckel P, Carlsen KH. Severity of obstructive airways disease by age 2 years predicts asthma at 10 years of age. *Thorax* 2008;63: 8–13.
7. Bacharier LB, Phillips BR, Bloomberg GR, Zeiger RS, Paul IM, Krawiec M et al. Severe intermittent wheezing in preschool children: a distinct phenotype. *J Allergy Clin Immunol.* 2007 Mar;119 (3) :604-10.
8. Tenero L, Piazza M, Piacentini G. Recurrent wheezing in children. *Transl Pediatr.* 2016 Jan;5 (1) :31-6.
9. Akinbami LJ, Schoendorf KC. Trends in childhood asthma: prevalence, health care utilization, and mortality. *Pediatrics.* 2002 Aug;110 (2 Pt 1) :315-22.
10. Muglia C, Oppenheimer J. Wheezing in Infancy: An Overview of Recent Literature. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017 Sep 11;17 (10) :67.
11. Henderson JI, Granell R, Heron J, Sherriff A, Simpson A, Woodcock A, Strachan DP, Shaheen SO, Sterne JA. Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid-childhood. *Thorax.* 2008 Nov;63 (11) :974-80.
12. Savenije OEI, Granell R, Caudri D, Koppelman GH, Smit HA, Wijga A, de Jongste JC, Brunekreef B, Sterne JA, Postma DS, Henderson J, Kerkhof M. Comparison of childhood wheezing phenotypes in 2 birth cohorts: ALSPAC and PIAMA. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Jun;127 (6) :1505-12.e14.
13. Rusconi F, Galassi C, Corbo GM, et al. Risk factors for early, persistent, and late-onset wheezing in young children. *SID-RIA Collaborative Group. Am J Respir Crit Care Med* 1999.
14. Alper Gürz A, Arturan İğde F.A, Dikici M.F, Yarış F. Birinci Basamakta Hişiltılı Çocuğa Yaklaşım. *Turkish Journal Of Family Medicine And Primary Care* 2013 july;7 (2) :18-25.
15. Rajkumar V, Rajendra B, How CH, Ang SB. Wheeze in childhood: is the spacer good enough? *Singapore Med J.* 2014 Nov;55 (11) :558-62.
16. de Sousa RB, Medeiros D, Sarinho E, Rizzo JÁ, Silva AR, Bianca AC. Risk factors for recurrent wheezing in infants: a case-control study. *Rev Saude Publica.* 2016;50:15.
17. Singh S, Sharma BB, Sharma SK, Sabir M, Singh V; ISAAC collaborating investigators. Prevalence and severity of asthma among Indian school children aged between 6 and 14 years: associations with parental smoking and traffic pollution. *J Asthma.* 2016;53 (3) :238-44.
18. den Dekker HT, Sonnenschein-van der Voort AM, de Jongste JC, Reiss IK, Hofman A, Jaddoe VW, Duijts L. Tobacco Smoke Exposure, Airway Resistance, and Asthma in School-age Children: The Generation R Study. *Chest.* 2015 Sep;148 (3) :607-17.
19. O'Callaghan-Gordo CI, Bassat Q, Diez-Padriza N, Morais L, Machevo S, Nhampossa T, Quintó L, Alonso PL, Roca A. Lower respiratory tract infections associated with rhinovirus during infancy and increased risk of wheezing during childhood. *A cohort study. PLoS One.* 2013 Jul 31;8 (7) :e69370.
20. Rossi GA, Colin AA. Infantile respiratory syncytial virus and human rhinovirus infections: respective role in inception and persistence of wheezing. *Eur Respir J.* 2015 Mar;45 (3) :774-89.
21. Guilbert TW, Morgan WJ, Krawiec M, Lemanske RF Jr, Sorkness C, Szeffler SJ et al. The Prevention of Early Asthma in Kids study: design, rationale and methods for the Childhood Asthma Research and Education network. *Control Clin Trials.* 2004 Jun;25 (3) :286-310.

Prenatal Tanıda Fetal Manyetik Rezonans Görüntülemenin Rolü

The Role of Fetal Magnetic Resonance Imaging in Prenatal Diagnosis

Miraç ÖZALP¹, Ömer DEMİR², Gülseren DİNÇ², Hidayet ŞAL²
Turhan ARAN¹, Mehmet Armağan OSMANAĞAOĞLU¹, Sibel KUL³

1. Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Perinatoloji Kliniği, Trabzon, Türkiye

2. Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

3. Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

ÖZET

Amaç: Üçüncü basamak merkezimizde klinisyenler tarafından tercih edilen fetal MRG endikasyonlarının incelenmesi ve MRG'nin ultrason bulgularına olan ek tanısal katkısının ortaya konmasıdır.

Gereçler ve Yöntem: 2016-2018 yılları arasında fetal MRG yapılan 322 olgu retrospektif olarak incelendi. Fetal lezyonlar organ sistemlerine göre sınıflandırıldı ve klinisyenlerin endikasyonları belirlendi. Prenatal dönemde yapılan fetal ultrason ve MRG sonuçları değerlendirildi.

Bulgular: MRG çekilen 322 fetüsün endikasyonlarının dağılımı; 138'inde (%42.8) santral sinir sistemi anomalileri, 99'unda (%30.7) plasental anomaliler, 36'sında (%11.2) genitouriner sistem anomalileri, 18'inde (%5.6) solunum sistemi anomalileri, 17'sinde (%5.3) maternal faktör, 13'ünde (%4) baş, boyun, yüz anomalileri ve 1'inde (%0.4) fetal faktör olarak belirlendi.

Tüm endikasyonlar incelendiğinde MRG ile ek bulgu saptanan olgu sayısı 13'tür (%4.03). Santral sinir sistemi anomalileri 7 olgu ile en sık ek bulgu saptanan gruptur, bu grup içerisinde fetal MRG %5.07 oranında ek katkı sunmuştur. Sırasıyla genitouriner sistem anomalileri olan grupta 3 ek bulgu (%8.33 oranında ek katkı), maternal endikasyonlar grubunda 2 ek bulgu (%11.7 oranında ek katkı) ve solunum sistemi anomalileri olan grupta 1 ek bulgu (%5.55 oranında ek katkı) olduğu görüldü.

Sonuç: Ultrasonografinin yetersiz kaldığı hallerde uygun perinatal yönetim ve danışmanlık için fetal MRG giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır. MR cihazlarının daha ulaşılabilir olması, bu alandaki uzmanlığın artması ve MRG teknolojisindeki ileri gelişmeler, bu modalitenin perinatoloji alanında daha yaygın kullanımı ile sonuçlanacaktır.

Anahtar Kelimeler: prenatal tanı, fetal manyetik rezonans görüntüleme, fetal ultrasonografi

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to investigate the fetal MRI indications preferred by clinicians in our tertiary care center and to reveal the additional diagnostic contribution of MRI to ultrasound findings.

Material and Methods: Between 2016-2018, 322 cases who underwent fetal MRI were evaluated retrospectively. Fetal lesions were classified according to organ systems and indications of clinicians were determined. Prenatal fetal ultrasound and MRI results were evaluated.

İletişim

Sorumlu Yazar: Ömer DEMİR - Ast. Prof.

Adres: Karadeniz Technical University School of Medicine, Department of Gynecology and Obstetrics, Trabzon, Türkiye

Tel: +90 (462) 377 52 25

E-Posta: itf.omerdemir@gmail.com

Makale Geliş: 27.08.2019

Makale Kabul: 30.04.2020

DOI: http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.611941

Results: Distribution of indications of 322 fetuses with fetal MRI; Central nervous system anomalies in 138 (42.8%), placental anomalies in 99 (30.7%), genitourinary system anomalies in 36 (11.2%), respiratory system anomalies in 18 (5.6%), 17 (5.3%) maternal factor; 13 (4.0%) head, neck, face anomalies and 1 (0.4%) fetal factor.

When all indications were examined, 13 (4.03%) patients had additional findings with MRI. Central nervous system anomalies were the most common additional finding with 7 cases, fetal MRI contributed 5.07% in this group. There were 3 additional findings (8.33% additional contribution) in the group with genitourinary system abnormalities, 2 additional findings (11.7% additional contribution) in the maternal indications group and 1 additional finding (5.55% additional contribution) in the group with respiratory system anomalies, respectively.

Conclusion: Fetal MRI is increasingly used for proper perinatal management and counseling in cases where ultrasonography is inadequate. The availability of MRI devices, the increase in expertise in this field and the advancements in MRI technology will result in the more widespread use of this modality in the field of Perinatology.

Keywords: prenatal diagnosis, fetal magnetic resonance imaging, fetal ultrasonography

GİRİŞ

Fetal ultrasonografi (USG), modern obstetrik bakımda değerli bir araçtır. Bu görüntüleme tekniği, fetal büyüme ve gelişmenin değerlendirilmesinde, fetal anomalilerin saptanmasında, uterus ve adnekslerin görüntülenmesinde uygun eğitimi almış kişilerce yapıldığında oldukça faydalıdır [1]. Ultrason görüntülemesinin potansiyel tanısal keskinliğini azaltan faktörler akustik pencere kısıtlılığına sebep olur. Bu faktörlerin başında maternal obezite gelirken, büyük abdominal skarlardan ya da yanıklardan kaynaklanan stria rubrae, maternal subkutan dokunun yağ ve su bileşenlerinin değişen oranları, uygunsuz fetal pozisyon, oligohidroamniyos ve çoğul gebelikler diğer nedenlerdir [2].

Fetusun manyetik rezonans görüntülenmesi (MRG), ultrasonografiyi tamamlayıcı önemli bir tanısal görüntüleme yöntemidir [3]. Günümüzde ultra hızlı sekansların kullanımı ve MRG teknolojisindeki diğer gelişmeler, daha kısa tarama süreleri ve daha yüksek çözünürlüklü fetal görüntüler elde etmeyi mümkün kılmıştır. Fetal MRG, beyin, omurga, boyun, göğüs, abdomen ve üriner sistemin değerlendirilmesinde tanısal doğruluğu artıran önemli ek bilgiler sağlar [4]. Bu çalışmanın amacı, Doğu Karadeniz Bölgesi'nin tersiyer bir perinatoloji kliniğinde, klinisyenlerin antenatal dönem MRG endikasyonlarının incelenmesi ve MRG'nin ultrason bulgularına olan ek tanısal katkısının ortaya konmasıdır.

GEREÇ ve YÖNTEM

2016-2018 yılları arasında XXX Perinatoloji Kliniği'ne 18-35. gebelik haftaları arasında refere edilen ve yapılan ileri ultrasonografik incelemeleri sonrası fetal MRG endikasyonu verilen olgular, etik kurul onayı alınarak, retrospektif olarak incelendi (04.03.2019 Sayı:24237859-218). Toplamda 322 olgunun demografik verileri ile prenatal ultrason bulguları ve prenatal MRG sonuçları kayıt altına alındı.

Tüm ultrasonografik değerlendirmeler, 2-7 mHz konveks abdominal proba sahip olan Voluson E10 ve Voluson 730 (General Electric Healthcare, Chalfont St Giles, UK) kullanılarak, kliniğimiz perinatoloji uzmanları tarafından yapıldı.

MRG incelemeleri ise 1.5 Tesla (T) MR Unit (Magnetom, Symphony; Siemens, Erlangen, Germany) ile, gebelik haftasına göre supin veya sol yan dekübit pozisyonda, maternal-fetal sedasyon olmadan, kontrast madde kullanılmadan ve phased-array vücut sarmalı kullanılarak yapıldı. Yorumlamalar fetal MRG konusunda deneyimli radyoloji uzmanlarınca yapıldı.

Fetal lezyonlar organ sistemlerine göre sınıflandırıldı. USG ve MRG sonuçları korele olmaları veya tutarsızlıkları açısından incelendi. Klinikisyenlerin, fetal MRG'ye başvurma nedenleri ve endikasyonları değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen gebelerin ortalama yaşı 30.7 (19-42 yaş), MRG çekimi yapılan gebelik haftası 27.2 hafta (18-35), USG çekimi yapılan gebelik haftası 25.1 hafta (14-34), gravida sayısı 2 (1-7), parite sayısı 2 (1-5), gebelik süresi 34.3 hafta (24-41) olarak bulundu (Tablo 1).

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri.

Maternal yaş	30.71 ± 5.49 yıl (Aralık 19-42 yaş)
USG çekimi yapılan gebelik haftası	25.17 ± 5.64 hafta (Aralık: 14-34 hafta)
MRG çekimi yapılan gebelik haftası	27.03 ± 5.70 hafta (Aralık: 18-35 hafta)
Gravida,median,min-max	2 (1-7)
Parite,median,min-max	2 (1-5)
Gebelik süresi	34.3 hafta (24-41 hafta)

MRG çekilen 322 fetüsün endikasyonlarının dağılımı; 138 olguda (%42.8) santral sinir sistemi anomalileri, 99 olguda (%30.7) plasental anomaliler, 36 olguda (%11.2) genitoüriner sistem anomalileri, 18 olguda (%5.6) solunum sistemi anomalileri, 17 olguda (%5.3) maternal nedenler, 13 olguda (%4) baş, boyun, yüz anomalileri ve 1 olguda (%0.4) fetal neden olarak belirlendi (Tablo 2).

Tablo 2: Fetal MRG endikasyonlarının dağılımı.

	N	%
Santral Sinir Sistemi Anomalileri	138	42.8
Plasental Patolojiler	99	30.7
Genitoüriner Sistem Anomalileri	36	11.2
Solunum Sistemi Anomalileri	18	5.6
Maternal Nedenler	17	5.3
Baş-Boyun-Yüz Anomalileri	13	4.0
Fetal Nedenler	1	0.4
Toplam fetal MRG sayısı	322	100

Santral sinir sistemi anomalileri, en sık saptanan alt grup ventrikülomegali olmak üzere, fetal MRG değerlendirmesi için majör endikasyon olarak bulundu.

138 hastanın 82'sinde (%59.4) sonografik olarak tespit edilen ventrikülomegalinin ileri değerlendirilmesi yapıldı. 24 olgu posterior fossa anomalileri (Dandy-Walker malformasyonu, serebellar hipoplazi, Blake poş kisti, mega sisterna magna), 15 olgu spinal kanal anomalileri (nöral tüp defektleri, Arnold Chiari Tip 2, sakrokoksigeal teratom), 10 olgu korpus kallozum anomalileri, 4 olgu holoprozensefali, 1 olgu septo-optik displazi, 1 olgu intrakraniyal kanama ve 1 olgu da porensefali olarak değerlendirildi.

138 santral sinir sistemi anomalisi endikasyonu ile çekilen MRG'nin 7 tanesinde, USG'ye ek yeni tanımlar ortaya kondu. Bu patolojiler 2 olguda parsiyel korpus kallozum agenezisi, 2 olguda Blake poş kisti, 1 olguda lizensefali, 1 olguda intrakraniyal kanama ve 1 olguda septo-optik displazidir. Prenatal dönemde ultrason ile yapılan ventriküler atrium ölçümleri 70 vakada (%85.3) MRG'deki ölçümler ile uyumlu bulundu.

Plasenta invazyon anomalisi şüphesi ile 99 MRG çekimi yapılmıştır, 77 olguda (%77.7) plasenta invazyon anomalisi tanısı doğrulanırken, bu olguların 14 tanesinde plasental invazyonun derecesi, ultrason muayenesi sonrası beklenenden daha ileri seviyede bulunmuştur, 22 olguda (%22.3) plasenta invazyon anomalisi tanısı dışlanmıştır.

Fetal MRG endikasyonları içerisinde genitoüriner sistem anomalilerinin yeri %11.2 olarak bulundu. 13 renal agenezi vakasının 4 tanesi bilateral renal agenezi, 9 tanesi unilateral renal agenezi olarak değerlendirildi. 3 olguda adrenal hematoma, 2 olguda fetal nöroblastom gerekçesiyle fetal MRG

çekimi yapıldı. Genitoüriner sistem anomalileri sebebiyle MRG çekilen hastalarda ultrason muayenesinde saptanmayıp MRG ile saptanan ek anomaliler sırasıyla hemivertebral, sakral agenezi ve bronkojenik kisttir.

Solunum sistemi anomalileri, fetal MRG çekimlerinin %5.3'ünü oluşturmuştur. Konjenital kistik adenoid malformasyonlu 7 olgu, konjenital diafragma hernili 6 olgu, pulmoner hipoplazili 3 olgu ve bronkojenik kisti olan 2 olgu mevcuttu. Konjenital diafragma hernili 6 olguda toplam akciğer volümü hesaplanmış olup, 4 olguda toplam akciğer volümü 20 mL.'den az bulunmuşken, 2 olguda toplam akciğer volümü 40 mL.den büyük olarak hesaplanmıştır. Maternal endikasyonlara bakacak olursak, 14 olguda üçlü taramada alfa-fetoprotein yüksekliği mevcut olup, maternal obezite nedeniyle ultrasonografide fetal sırt değerlendirilmesinin tam yapılamadığı belirtilmişti, fetal MRG ile bu hasta grubunda 2 olguda nöral tüp defekti saptandı. Diğer 3 olguda ise maternal obezite ile birlikte ultrasonda şüpheli santral sinir sistemi bulguları izlenmişti. MRG bu hastalarda ultrason ile korele bilgiler verdi.

MRG çekimi gerçekleştirilen baş-boyun-yüz anomalileri sırasıyla; 9 olguda yarı damak-dudak, 2 olguda servikofasyal teratom, 1 olguda retinoblastom ve 1 olguda nazal gliomdu.

Tablo 3: Fetal MRG ile saptanan ek bulgular.

Endikasyon	Çekilen MRG Sayısı	MRG'de ek bulgu saptanan hasta sayısı- grup içerisindeki yüzdesi	MRG'deki ek bulgu-bu bulguya sahip hasta sayısı
Santral Sinir Sistemi Anomalileri	138	7 - % 5.07	Parsiyel Korpus Kallozum Agenezisi-2
			Blake Poş Kisti-2
			Lizensefali-1
			İntrakranial kanama-1
			Septo-optik displazi-1
Genitoüriner Sistem Anomalileri	36	3 - %8.33	Hemivertebral-1
			Sakral Agenezi-1
			Bronkojenik kist-1
Maternal Nedenler	17	2 - %11.7	Nöral tüp defekti-2
Solunum Sistemi Anomalileri	18	1 - % 5.55	Pulmoner hipoplazi-1

1 vakada ise ikizden ikize transfüzyon sendromlu fetuslara yapılan lazer koagülasyon sonrası, canlı fetusun santral sinir sistemi değerlendirmesi için fetal MRG çekildiği görülmektedir. Tüm endikasyonlara bakıldığında MRG 'de ek bulgu saptanan olgu sayısı 13'tür (%4.03). Santral sinir sistemi anomalileri 7 olgu ile en sık ek bulgu saptanan gruptur, bu grup içerisinde fetal MRG %5.07 oranında ek katkı sunmuştur. Sırasıyla genitoüriner sistem anomalileri olan grupta 3 ek bulgu (%8.33 oranında ek katkı), maternal endikasyonlar grubunda 2 ek bulgu (%11.7 oranında ek katkı) ve solunum sistemi anomalileri olan grupta 1 ek bulgu (%5.55 oranında ek katkı) olduğu görüldü (Tablo 3).

TARTIŞMA

Fetal değerlendirmede birincil tanı aracı ultrasonografidir. Prenatal dönemde MRG incelemesinin amacı ise deneyimli ve uzman bir kişinin yaptığı USG muayenesini tamamlamaktır [5]. Bu ya USG ile elde edilmiş bilgilerin doğrulanması ya da yeni ilave bilgiler edinilmesi şeklinde olur [6]. Bu şekilde fetal MRG ile edinilen bilgiler neticesinde hasta yönetimi değiştirilip, düzenlenebilir [6]. Kontrast madde kullanılmadığı müddetçe fetal MRG'nin gebelik boyunca fetusa hiçbir zararı bildirilmemiştir [7]. Fakat klinik pratikte; teratojenite açısından temkinli olmak, erken gebelik haftalarında düşük sinyal gürlüğü oranı, fetal hareketin çokluğu ve organ gelişiminin değerlendirme bakımından yetersiz olması sebebiyle gebeliğin ikinci üçayının sonunda veya üçüncü üçayında yapılması tercih edilir [8]. Figatowska ve ark.nın [9] fetal anomalilerde prenatal ve postnatal MRG sonuçlarını karşılaştırdıkları çalışmalarında, prenatal dönemde ortalama MRG çekimi 30.gestasyonel haftada yapılmıştır. Trompoukis ve ark.nın [10] 2012 yılında yayınladıkları çalışmalarında, prenatal dönemde fetal MRG çekimleri ortalama 26.4 gebelik haftasında yapılmıştır (en erken 20.hafta-en geç 35.hafta). Açıklama olarak hastaların genellikle 22.haftadaki anomali taramasından sonra sevk edildiklerini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda en erken fetal MRG çekimi 18. gebelik haftasında yapılmıştır. Ortalama fetal MRG çekim zamanı ise 27. gebelik haftasıdır ve literatürle uyumludur.

Fetal MRG isteme nedenlerinin başında şüpheli merkezi sinir sistemi anomalileri gelir çünkü MRG, küçük kanama odaklarını ve corpus callosum anomalilerini saptamada, kortikal gelişimi değerlendirmede özellikle faydalıdır. Ayrıca migrasyon anomalileri, porensfali ve beyaz cevher patolojileri gibi bazı anomalileri saptamada USG'den daha etkilidir [11]. Arroyo ve ark.nın [12] yaptığı çalışmada, fetal beyin MRG bulguları sıklığı posterior fossa anomalileri (%19), korpus kallozum disgenesis-agenesis (%15) ve konjenital aquaduct stenozu (%14) şeklindedir. Yalçın ve ark.nın [13] çalışmasında, prenatal MRG endikasyonları içinde intrakraniyal patolojiler en sık grubu oluşturmuş ve en sık tanı alan alt grubu da ventrikülomegali oluşturmuştur. Bizim çalışmamızda major endikasyon %42.8 ile santral sinir sistemi anomalileri olarak bulundu, en sık alt gruplar ise sırasıyla ventrikü-

lomegali, Dandy-Walker malformasyonu ve spinal kanal anomalileri olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda korpus kallozum agenezisi tanısı alan fetus sayısı 10 tanedir bunların 7 tanesi komplet korpus kallozum agenezisi iken 3 tanesi parsiyel korpus kallozum agenezisidir. Toplamda 7 vakada ek intrakranial patolojiler saptanmıştır. Özellikle migrasyon anomalileri, korpus kallozum anomalilerinin ayırıcı tanısının yapılması ve intrakranial kanama odaklarının değerlendirilmesinde fetal MRG'nin ek katkı sağladığı görüldü. Örneğin Rossi ve ark.nın [14] çalışmasında, MRG %65.4 olguda USG bulguları ile konfirme iken, %22.1 olguda fetusta ek bulguların ortaya konmasında katkı sağlamıştır. Vakaların %12.5'inde ise sonografi ile MRG birbirinden o kadar farklıydı ki perinatal yönetimde değişikliğe gidilmesine sebep olmuştur. Çalışmamızda USG ile yapılan ventriküler atrium ölçümleri 70 vakada (%85.3) MRG ile uyumlu bulundu. Griffiths ve ark.nın [15] çalışmasında sonografik atrium ölçümlerinin %90'ı MRG ile uyumlu olsada 147 fetusun 25'inde (%17) ek anomaliler ortaya çıkmıştır. Korpus kallozum ve posterior fossa anomalilerinde MRG'nin multiplanar özelliği, bu yapıların daha ayrıntılı değerlendirilmesine imkan verir, prognozda önemi olan ek anomalilerin saptanmasında da yararlıdır [16].

Her ne kadar ultrasonografi, plasenta invazyon anomalisi olgularının büyük bir kısmında tanı için yeterliyse de MRG ile invazyon sınırlarının daha iyi belirlenebildiği ve daha gerçekçi bir morfolojik ve topografik değerlendirmeye dayanan cerrahi planlama yapılabildiği, ilaveten parametrial invazyon tanısının da sadece bu modalite ile mümkün olduğu öne sürülmüştür. Jaraquemed ve ark.nın [17] çalışmasında, geçirilmiş uterin cerrahi ve plasenta previa tanısı olan 300 gebenin çekilen MRG sonuçları, USG sonuçları ile karşılaştırılmıştır. Plasental MRG 90 hastada (%30) invazyon derecesinin yorumunu değiştirmiş, 286 hastada (%95.33) sınıflandırılmış invazyon topografisini değiştirmiştir. Bizim çalışmamızda plasenta invazyon anomalisi şüphesi ile çekilen fetal MRG'ler %77.7 oranında olguda invazyon anomalisini konfirme etmiş, %14.1 olguda invazyonun ultrasonda düşünülenden daha ileri seviyede olduğunu ortaya koymuştur. Plasenta invazyon anomalilerinin hem tanısının doğrulanmasında hem cerrahi tedavisinin planlanmasında MRG çok önemli bir rol oynamaktadır.

Literatürde fetal MRG'nin prenatal üronefroptilerin tanısındaki rolünü değerlendiren kısıtlı çalışma vardır. Piko ve ark.nın [18] 2014 yılında yayınlanan çalışmasında, prenatal USG'de fetal üriner anomali şüphesi olan olgulara MRG çekilmiş ve sonuçlar karşılaştırılmıştır. 72 olguda (%67) MRG ve USG sonuçları korele iken, 36 olguda (%33) MRG sonuçları USG sonuçları ile çelişkili veya ek bilgilendirici olmuştur. Özellikle dört fetusta, MRG tarafından sağlanan bilgiler, multidisipliner bir ekibin tıbbi kürtaaj teklif etmesine yol açmıştır ki bu durumlar, kaudal regresyon sendromu, kloaka disgenezi, bilateral renal agenezisi ve ciddi bilateral renal hipodisplazisidir. Bizim çalışmamızda fetal MRG 3 multikistik

displastik böbrek tanılı fetusun 1'inde ve 13 renal agenezi tanılı fetusun 2'sinde ek yeni anomaliler teşhis etmiştir. Bu ek anomaliler sırasıyla hemivertebra, sakral agenezi ve bronkojenik kisttir. Çalışmamızda genitouriner sistem anomalili fetuslarda fetal MRG özellikle oligo-anhidromniyos durumlarında ek katkılar sunmuştur.

Konjenital diyafragma hernili (CDH) fetüslerde neonatal mortalite ve morbiditeyi etkileyen faktörlerin başında pulmoner hipoplazi gelmektedir. Günümüzde pek çok merkezde kullanılan MRG ile fetal akciğer hacim ölçümleri, neonatal sağkalımı tahmin etmeye yardımcı olmakta ve perinatal yönetime katkı sağlamaktadır. Lee ve ark.nın [19] çalışmasında, CDH'li fetuslarda MRG ile fetal akciğer volümü hesaplanmış olup, toplam akciğer volümü 40 mL'den büyük olan fetuslarda sağkalım %90 olarak bulunurken, 20 mL'den az olan fetuslarda sağkalım %35 olarak bulunmuştur.

Total akciğer volümü ile ekstrakorporeal membran oksijenasyonu ihtiyacı arasında anlamlı ilişki gözlenmiştir [19]. Kastenholz ve ark.nın [20] 168 sol CDH'li fetus ve 33 sağ CDH'li fetüsü içeren çalışmasında, gözlemlenen-beklenen MRG fetal akciğer volümü ölçümü yapılmıştır. Bu ölçüm sol taraflı CDH'li fetuslarda her gebelik haftası için; neonatal sağkalım, kronik akciğer hastalığı gelişim riski ve ekstrakorporeal membran oksijenasyonu gereksinimini öngörmeye istatistiksel olarak anlamlı bulunmuşken ($p < 0.0001$), sağ taraflı CDH'li fetuslarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır [20]. Çalışmamızda 6 CDH'li fetusun MRG ile toplam akciğer volümü hesaplanmıştır. 4 vakada toplam akciğer volümü 20 mL'den az bulunmuştur ve bu bebeklerin 3 tanesi neonatal dönemde kaybedilmiştir. 2 vakada ise toplam akciğer volümü 40 mL'den büyük olarak hesaplanmış olup, bu bebeklerden biri neonatal dönemde kaybedilmiştir. CDH'li fetuslarda MRG ile akciğer volüm hesaplamalarının survi hakkında önemli bilgiler verdiği görülmektedir.

Obstetrik USG'deki önemli teknolojik gelişmelere rağmen, maternal obezitenin ses dalgalarının yayılımı üzerine olan olumsuz etkileri sebebiyle, bu hasta popülasyonunda fetal sonografideki zorluklar devam etmektedir. Yalçın ve ark.nın [13] çalışmasında 23 olguda maternal obezite sebebiyle MRG çekilmiş olup, bunların en sık çekim sebebi ise üçlü tarama testinde alfa-feto protein (AFP) yüksekliğinin bulunması ve sonografik fetal sırt değerlendirmesinin tam olarak yapılamayışı olarak ifade edilmiştir. Bizim çalışmamızda 17 olguya maternal obezite sebebiyle fetal MRG istendi. Bunların 14 tanesinde (%82.3) üçlü tarama testinde artmış AFP seviyeleri mevcuttu ve sonografik fetal sırt değerlendirmesi tam olarak yapılamamıştı, bu 14 olgunun 2 tanesinde nöral tüp defekti saptandı. Bu endikasyon gerekçesiyle kullanılan fetal MRG'nin ultrasonu tamamlayıcı özelliği, bizim çalışmamızda da ortaya konmuştur.

MRG fetal kardiyak yapıların değerlendirilmesinde fetal ekokardiyografiden üstün değildir. Bu nedenle bu hasta grubunda ek katkısı tartışmalıdır [1, 21].

Sonuç olarak riskli gebeliklerin yönetiminde ultrasonografinin yetersiz kaldığı durumlarda uygun perinatal danışmanlık için fetal MRG'nin kullanımı giderek artmaktadır. Üstün doku kontrastı, daha geniş görüş alanı, göreceli olarak operatör bağımsız oluşu ve bazı durumlarda perinatal yönetimi etkileyebilecek ek tanısal bilgiler sağlama, MRG'yi seçilmiş olgularda uygulanabilecek ileri görüntüleme yöntemi yapmaktadır. Fetal MRG'de doğru endikasyonların seçiminde ve gereksiz kullanımının önüne geçilmesinde, obstetrik yönetimde rol alan klinisyenlerin radyologlarla yapacakları işbirliği oldukça önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Patenaude Y, Pugash D, Lim K, Morin L, Lim K, Bly S, et al.; Diagnostic Imaging Committee, The use of magnetic resonance imaging in the obstetric patient. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014;36(4):349-63.
2. Palladini D, Volpe P. Anatomic survey of the fetus and early diagnosis of fetal anomaly. In: Ville edit. *Ultrasound of Congenital Fetal Anomalies- Differential Diagnosis and Prognostic Indicators.* CRC Press 2014;1:20-21.
3. Hedrick HL, Flake AW, Crombleholme TM, Howell LJ, Johnson MP, Wilson RD, et al. History of fetal diagnosis and therapy: Children's Hospital of Philadelphia experience. *Fetal Diagn Ther* 2003;18: 65-82.
4. Hubbard AM. Ultrafast fetal MRI and prenatal diagnosis. *Prenat Diagn.* 2003;23: 927-931.
5. Salomon LJ, Alfirevic Z, Berghella V, Bilardo C, Hernandez-Andrade E, Johnsen SL, et al. Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37: 116-126.
6. Jakab A, Pogledic I, Schwartz E, Gruber G, Mitter C, Brugger PC, et al. Fetal cerebral magnetic resonance imaging beyond morphology. *Semin Ultrasound CT MR* 2015;36: 465-475.
7. Ray JG, Vermeulen MJ, Bharatha A, Montanera WJ, Park AL. Association between MRI exposure during pregnancy and fetal and childhood outcomes. *JAMA* 2016; 316: 952-961.
8. Reddy UM, Abuhamad AZ, Levine D, Saade GR. Fetal imaging: Executive summary of a Joint Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, American Institute of Ultrasound in Medicine, American College of Obstetricians and Gynecologists, American College of Radiology, Society for Pediatric Radiology, and Society of Radiologists in Ultrasound Fetal Imaging Workshop. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 210: 387-397.
9. Bekiesinska-Figatowska M, Romaniuk-Doroszewska A, Duczkowska A, Duczkowski M, Iwanowska B, Szkudlińska-Pawlak S. Fetal MRI versus postnatal imaging in the MR-compatible incubator. *Radiol Med.* 2016;121(9):719-28.
10. P. Trompoukis, N. Papantoniou, C. Chlapoutaki, S. Mesogitis, A. Antsaklis Fetal MRI: is it really helpful? *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine Volume* 2012;25:2363-68.
11. Cardoen L, De Catte L, Demaerel P, Devlieger R, Lewi L, Deprest J, et al. The role of magnetic resonance imaging in the diagnostic work-up of fetal ventriculomegaly. *Facts Views Vis ObGyn* 2011;3:159-163.
12. Arroyo MS, Hopkin RJ, Nagaraj UD, Kline-Fath B, Venkatesan C. Fetal brain MRI findings and neonatal outcome of common diagnosis at a tertiary care center. *JPerinatol.* 2019; 39(8):1072-1077.
13. Serenat Eriş Yalçın, Yakup Yalçın, Esra Nur Tola, And Yavuz, Mehmet Özgür Akkurt, Mekin Sezik, et al. Fetal manyetik rezonans görüntüleme endikasyonlarının incelenmesi. *Perinatoloji Dergisi* 2018;26:18-24.
14. Rossi AC, Prefumo F. Additional value of fetal magnetic resonance imaging in the prenatal diagnosis of central nervous system anomalies: a systematic review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;44:388-93.
15. Griffiths PD, Reeves MJ, Morris JE, Mason G, Russell SA, Poley MN et al. A prospective study of fetuses with isolated ventriculomegaly investigated by antenatal sonography and in utero MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010;31:106-111.
16. Glenn OA. MR imaging of the fetal brain. *Pediatr Radiol* 2010;40:68-81.
17. Palacios Jaraquemada JM, Bruno CH. Magnetic resonance imaging in 300 cases of placenta accreta: surgical correlation of new findings *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84:716-724.
18. Pico H, Dabadie A, Bourliere-Najean B, Philip N, Capelle M, Aschero A, et al. Contribution of the foetal uro-MRI in the prenatal diagnosis of uronephropathies. *Diagn Interv Imaging.* 2014;95(6):573-8.
19. Lee TC, Lim FY, Keswani SG, Frischer JS, Haberman B, Kingma PS, et al. Late gestation fetal magnetic resonance imaging-derived total lung volume predicts postnatal survival and need for extracorporeal membrane oxygenation support in isolated congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2011;46:1165-71.
20. Kastenholz KE, Weis M, Hagelstein C, Weiss C, Kehl S, Schaible T et al. Correlation of Observed-to-Expected MRI Fetal Lung Volume and Ultrasound Lung-to-Head Ratio at Different Gestational Times in Fetuses With Congenital Diaphragmatic Hernia. *American Journal of Roentgenology.* 2016;206:856-866
21. Espinoza J. Fetal MRI and prenatal diagnosis of congenital heart defects. *Lancet.* 2019;20;393(10181):1574-1576.

Hemşirelik Öğrencilerinin Cinsel Sağlık Konusundaki Bilgi Düzeyleri ve Görüşleri

Knowledge Levels and Views of Nursing Students About Sexual Health

Melike DİŞSİZ¹, Aydan Akkurt YALÇINTÜRK², Gamze SÜMER³, Canan TAVŞAN³, Sibel DEDE³, Şeyme DURMUŞ³, Kübra AYAZ³, Gamze FULİN³, Mercan ÜNSAL³

1. Dr. Öğr. Üyesi, Sağlık Bilimleri Ünv., Hamidiye Hemş. Fakültesi, Doğum ve Kadın Hast. Hemşireliği Ana B.D., İstanbul, Türkiye
2. Uzm. Hemşire, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Hemşirelik Fakültesi, Psikiyatri Hemşireliği Ana B.D., İstanbul, Türkiye
3. Öğrenci, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Hemşirelik Fakültesi, Üsküdar, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu araştırma hemşirelik fakültesi öğrencilerinin cinsel sağlık konusundaki bilgi düzeyleri ve görüşlerinin değerlendirilmesi amacıyla gerçekleştirildi Tanımlayıcı ve kesitsel tipte olan bu araştırma, bir devlet üniversitesine bağlı hemşirelik fakültesinde araştırmaya katılmayı kabul eden ve öğrenimine devam eden birinci, ikinci ve üçüncü sınıf öğrencilerle yapıldı. Veriler; literatür doğrultusunda hazırlanan Katılımcı Bilgi Formu, Cinsel Sağlığa Bakış Açısı Anketi ve Cinsel Sağlık Bilgi Düzeyi Anketi kullanılarak öz bildirim yöntemiyle elde edildi.

Gereçler ve Yöntem: Tanımlayıcı ve kesitsel tipte olan bu araştırma, bir devlet üniversitesine bağlı hemşirelik fakültesinde araştırmaya katılmayı kabul eden ve öğrenimine devam eden birinci, ikinci ve üçüncü sınıf öğrencilerle yapıldı. Veriler; literatür doğrultusunda hazırlanan Katılımcı Bilgi Formu, Cinsel Sağlığa Bakış Açısı Anketi ve Cinsel Sağlık Bilgi Düzeyi Anketi kullanılarak öz bildirim yöntemiyle elde edildi.

Bulgular: Örneklem yaş ortalaması 20,15±1,43 (Min-Maks=17-30) olup %79,6'sını kız öğrenciler oluşturdu. Çalışmada öğrencilerin çoğu üreme ve cinsel sağlığa ilişkin sorununu en çok sağlık personeli ile (%65,4) paylaştığını, %90'ı üreme ve cinsel sağlık konusunda bilgisinin olduğunu, %62,1'i evlilik öncesi cinsel ilişkiye karşı olduğunu bildirdi. Katılımcılardan 20 yaş üzerinde ve üçüncü sınıfta olanların cinsel sağlığa ilişkin bilgi düzeylerinin daha yüksek olduğu saptandı ($p<.05$).

Sonuç: Çalışmada, üniversite öğrencilerinin üreme ve cinsel sağlığa yönelik bakış açılarının olumlu ve bilgi düzeylerinin yüksek olduğu belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: cinsellik, cinsel sağlık, hemşirelik, öğrenci, üreme sağlığı

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to evaluate the knowledge and opinions of nursing students about sexual health.

Material and Methods: This descriptive and cross-sectional study was conducted with first, second, and third year students who accepted to participate in the study and attend the study at a nursing faculty of a state university. Data were obtained through self-report method through Participant Information Survey, Sexual Health Perspective Questionnaire and Sexual Health Knowledge Level Questionnaire which was prepared in accordance with the literature.

İletişim

Sorumlu Yazar: Melike DİŞSİZ

Adres: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Hemş. Fakültesi, Selimiye Mh., Tıbbiye Cd, 34668 Üsküdar, İstanbul, Türkiye

Tel: +90 (543) 799 51 43

E-Posta: melekd78@gmail.com

Makale Geliş: 19.02.2020

Makale Kabul: 30.04.2020

DOI: http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.691007

Results: The mean age of the research sample was 20.15±1.43 (Min-Max=17-30) and the 79.6% were fe-male students. In the study, it was determined that most of the students shared the problem of reproductive and sexual health with the health care team members (65.4%), 90% had knowledge about reproductive and sexual health and 62.1% were against sexual intercourse before marriage. It was determined that sexual health knowledge level of the participants above 20 years of age and third grade was higher ($p<.05$).

Conclusion: In this study, it was determined that university students' perspectives on reproductive and sexual health were positive and their knowledge level was high.

Keywords: sexuality, sexual health, nursing, student, reproductive health

GİRİŞ

İnsan gelişiminin, yaşamın ve kişiliğin önemli bir parçası olan cinsellik çok boyutlu olup cinsiyet, cinsel kimlik ve roller, cinsel yönelim, erotizm, sevgi ve üremeyi kapsayan karmaşık bir kavramdır (1). Cinsellik biyolojik, psikolojik, sosyo-ekonomik, kültürel ve etik faktörlerden etkilenmektedir ve bireyin sahip olduğu tüm özellikleri içinde taşımaktadır. Bütün yaşam boyunca gelişen cinsellik, özellikle bedeninin yetişkin özelliklerine dönüştüğü ve üreme yeteneğinin kazanıldığı gençlik yıllarında daha büyük önem kazanmaktadır (1, 2).

Gençlik dönemi çocukluk ile erişkinlik arasında hızla geçen bir ara dönem değildir. Gençlik toplumsal yerini araştırdığı, fiziksel, psikolojik ve sosyal olgunluğa erişmenin gerçekleştiği uzun bir dönemdir. Üstelik toplumsal değişim süreçleri kişilerin cinselliğe bakış ve algılarına biçimlerini değiştirmektedir. Bu anlamda üniversite eğitimlerine başlayan öğrenciler aynı zamanda başka bir yaşam biçimine de yeni başladıkları için uyum problemleri yaşayabilmektedirler (3).

Yaşanan hızlı sosyokültürel değişim, ergenlik döneminde cinsel konularda yeterli eğitim almamış olmak, üniversite çağındaki gençleri cinsel sağlık/üreme sağlığı (CS/ÜS) konularında riske açık bir topluluk haline getirmektedir. Bu nedenle gençlerin üreme sağlığı sorunlarını sık yaşamaları, toplumun üreme sağlığı hizmetlerinden en az yararlanan kısmı oluşturmaları ve nüfus içerisindeki oranlarının fazla olması gibi nedenlerle üzerinde önemle durulması gereken bir grup olarak kabul edilmektedir (2,4). Bu bağlamda araştırma, hemşirelik fakültesi öğrencilerinin cinsel sağlık konusundaki bilgi düzeyleri ve görüşlerinin değerlendirilmesi amacıyla planlanmıştır.

Araştırma Soruları

- Hemşirelik öğrencilerinin cinsel sağlık hakkında görüşleri nedir?
- Hemşirelik öğrencilerinin cinsel sağlık konusuna yönelik bilgi düzeyi nedir?
- Hemşirelik öğrencilerinin cinsel sağlığa yönelik bilgi düzeylerinde sınıflar arası fark var mı?

GEREÇ ve YÖNTEM

Araştırmanın Tipi

Bu araştırma tanımlayıcı ve kesitsel tipte gerçekleştirildi.

Araştırmanın Evren ve Örneklemi

Araştırmanın evrenini sağlık alanıyla ilişkili bir üniversitenin hemşirelik fakültesinde birinci, ikinci ve üçüncü sınıfta öğrenim gören 273 öğrenci oluşturuldu. Araştırmada örneklem seçimine gidilmemiş, araştırma hakkında bilgi verildikten sonra araştırma formlarını doldurmayı kabul eden, Türkçe okuyup yazabilen ve formları eksiksiz dolduran 211 öğrenci örneklemi oluşturdu. Araştırma örnekleme 40 öğrenci katılmak istemediğinden, 22 öğrenci formları eksik doldurmaları nedeniyle dahil edilmedi.

Veri Toplama Araçları

Veriler araştırmacılar tarafından oluşturulan Katılımcı Bilgi Formu, Cinsel Sağlığa Bakış Açısı Anketi ve Cinsel Sağlık Bilgi Düzeyi Anketi kullanılarak toplandı.

Katılımcı Bilgi Formu; Hemşirelik öğrencilerinin sosyo-demografik özelliklerini (yaş, cinsiyet, medeni durum, gelir düzeyi algısı, yaşamının büyük bir bölümünü geçirdiği yer, eğitim-öğretim süresince yaşadığı yer vb.) ve cinsel sağlık (cinsel yolla bulaşan hastalıklar, aile planlaması vb.) hakkında eğitim alma durumlarını içeren toplam 29 soruyu içermektedir.

Cinsel Sağlığa Bakış Açısı Anketi: Bu veri toplama aracı öğrencilerin cinsel sağlık ve üreme sağlığına ilişkin görüş ve düşüncelerini kapsayan toplam 20 maddeden oluşmaktadır. Anket "Kesinlikle Katılmıyorum", "Katılmıyorum", "Fikrim yok", "Katılıyorum", "Kesinlikle Katılıyorum" seçeneklerinden oluşmaktadır.

Cinsel Sağlık Bilgi Düzeyi Anketi: Bu veri toplama aracı katılımcıların cinsel sağlık ve üreme sağlığı hakkındaki bilgi düzeylerini içeren toplamda 21 maddeden oluşmaktadır. Ankette "Fikrim Yok", "Yanlış" ve "Doğru" seçenekleri yer almaktadır.

Verilerin Toplanması

Veriler araştırmacılar tarafından oluşturulan Katılımcı Bilgi Formu, Cinsel Sağlığa Bakış Açısı Anketi ve Cinsel Sağlık Bilgi Düzeyi Anketi aracılığıyla, ders saatlerinin dışında, tek seferde ve yaklaşık 20 dk. süren öz bildirim yöntemiyle elde edilmiştir. Ayrıca anket formlarının anlaşılabilirliği açısından araştırmanın planlandığı fakülte 30 öğrenci ile pilot uygulaması yapılarak son şekli verilmiştir.

Araştırmanın Etik Yönü

Bu çalışma için üniversite etik komitesinden etik kurul izni alınmıştır (Karar no:2019-19/68). Hemşirelik Fakültesi Dekanlığından kurum izni alınmıştır (İzin no:2019/E.12861). Araştırmaya katılmaya gönüllü olan öğrencilere araştırmanın amacı, kişisel tüm bilgilerinin gizli kalacağı, araştırmadan istedikleri zaman ayrılacakları ve araştırma verilerinin kimseyle paylaşılmayacağı açıklanarak yazılı ve sözlü "Bilgilendirilmiş Gönüllü Olurları" alınmıştır. Verilerin İstatistiksel Analizi ve Değerlendirilmesi Veriler SPSS 21.0 (Statistical Program for Social Sciences) paket programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Verilerin dağılımı frekans, aritmetik ortalama, standart sapma ve yüzde gibi betimsel istatistikler kullanılarak çözümlenmiştir. Araştırmanın amacı doğrultusunda öğrencilerin sorulara verdikleri "Doğru", "Yanlış" ve "Fikrim yok" yanıtlarıyla "Kesinlikle katılmıyorum", "Katılmıyorum", "Fikrim yok", "Katılıyorum", "Kesinlikle katılıyorum" ifadelerinin puan ortalamaları hesaplanmıştır. Cinsel Sağlığa Bakış Açısı Anketi ve Cinsel Sağlığa İlişkin Bilgi Düzeyi Formunun sosyo-demografik değişkenlere göre karşılaştırılmasının yapılabilmesi için parametrik (Student's t-test, One Way Anova) ve nonparametrik (Mann-Whitney U, Kruskal Wallis H test) analiz testlerinden yararlanılmıştır. Araştırmada tüm verilere ilişkin anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Araştırmanın Sınırlılıkları

Araştırmanın en önemli sınırlılığı ilgili üniversitede sadece hemşirelik öğrencilerini kapsıyor olması ve araştırmaya üniversitenin tüm fakülte ve meslek yüksekokullarındaki öğrencilerin dahil edilmemesidir.

BULGULAR

Öğrencilerin yaş ortalamasının $20,15 \pm 1,43$ (Min-Maks=17-30) ve çoğunluğunun (%79,6) kız öğrencilerinden oluştuğu, %39,8'inin birinci sınıf öğrencisi, yarıdan fazlasının (%70,1) gelirlerinin giderlerine denk, büyükşehirlerde yaşadıkları (%76,8) ve anadolu-fen lisesi mezunu (%73) oldukları saptanmıştır (Tablo-1).

Katılımcı öğrencilerin yarıya yakın bir kısmının (%47,4) üniversite eğitimleri için Marmara Bölgesinden geldiği, öğrenci annelerinin çoğunluğunun (%60,7) ilkökul ve daha az, babalarının ise (%60,7) ortaokul ve üzeri eğitim düzeyinde olduğu belirlenmiştir. Çalışmaya katılan öğrencilerin büyük bir çoğunluğu (%83,9) cinsel ve üreme sağlığı ile ilgili bir sorununu paylaştıklarını, en çok sırasıyla sağlık personeli (hekim-hemşire) (%65,4), annesi (%54,5), arkadaşları (%33,2), kardeşi (%27), partneri (%19), babası (%10,4) ve en az öğretmeniyle (%4,7) paylaştıklarını belirtmişlerdir. Öğrencilerin çok büyük bir çoğunluğu (%90,5) yaşadıkları cinsel ve üreme sağlığı sorununa yönelik bir sağlık kuruluşuna başvurduklarını ve en çok kamu hastanelerinden (%81,5), daha sonra özel hastanelerden (%35,1), aile sağlığı merkezlerinden (%35,1) ve çok azı iş yeri doktoru veya okul hemşiresinden (%6,6) yardım alabildiklerini ifade etmişlerdir.

Tablo 1: Öğrencilerin Sosyodemografik Özelliklerine Göre Dağılımları (n=211).

Özellikler		Sayı (%)
Yaş	20 yaş ve altı	132 (62,6)
	20 yaş üzeri	79 (37,4)
Cinsiyet	Kadın	168 (79,6)
	Erkek	43 (20,4)
Sınıf	I. sınıf	84 (39,8)
	II. sınıf	57 (27,0)
	III. sınıf	70 (33,2)
Medeni Durum	Evli	8 (3,8)
	Bekar	203 (96,2)
Ekonomik Durum	Gelir-giderden az	15 (24,6)
	Gelir-gidere denk	148 (70,1)
	Gelir giderden fazla	11 (5,2)
Aile Tipi	Çekirdek aile	172 (81,5)
	Geniş aile	34 (16,1)
	Parçalanmış aile	5 (2,4)
Mezun Olunan Okul	Anadolu-Fen lisesi	154 (73,0)
	Meslek lisesi	27 (12,8)
	Temel-Düz lise	30 (14,2)
Yaşadığı Yer	Büyükşehir	162 (76,8)
	Şehir	16 (7,6)
	İlçe	18 (8,5)
	Köy	15 (7,1)

Çalışmada öğrencilerin yarıdan fazlasının (%62,1) evlilik öncesi cinsel deneyim yaşanmasını “kesinlikle yanlış” bulduklarını ve daha önce cinselliği deneyimleyen partneriyle evliliği “kesinlikle düşünmeyeceklerini” (%61,1) belirtmişlerdir. Bunlarla birlikte, öğrencilerin büyük bir kısmının (%90,5) evlilik öncesi cinsel deneyimlerinin olmadığını ve (%90) cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar (CYBE) hakkında bilgi sahibi olduklarını, %56,7’si de CYBE yönelik korunma yöntemlerini bildiklerini, bu yöntemlerden en çok kondom (%54) daha sonra hormonal yöntemlerin (%6,2), HPV aşısının (%4,3), çok azı tek eşliliğin (%1,9), cinsel eylemde bulunmanın (%0,9) ve PAP smear testi yaptırmanın (%0,9) koruyucu olduğunu belirtmiştir. Öğrenciler CYBE ile ilgili sahip oldukları bilgileri en çok sağlık personelinin (%61,6), internette (%60,2), sağlık kurumlarından (%42,7), kitap/dergi/gazetelerden (%32,7), televizyondan (%21,8), arkadaş (%15,2) ve en az ailesinden (anne-baba) (%10,9) elde ettiklerini ifade etmişlerdir. Çalışmada öğrencilerin %76,3’ünün cinsel ve üreme sağlığı hakkında bilgi edinmeyi istedikleri ve en çokta cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar (%55,5), ilk cinsel deneyim (%40,8), daha sonra gebelikte korunma yöntemleri (%37,4) ve kadın-erkek üreme organları konusunda bilgi edinmek istediklerini ifade etmişlerdir. Öğrencilerin tamamına yakını (%97,4) okullarda cinsel ve üreme sağlığı eğitimi verilmesi gerektiğini ve yarıdan az bir kısmı (%31,3) bu konuda bilgi aldığını, bilgi alınan kaynak olarak %82,9’u sağlık personelinin, %16,6’sı öğretmenlerini, %12,8’i interneti, %12,3’ü annesini ve en az oranda %4,3’ü babasını belirtmiştir (Tablo-2).

Tablo 2: Katılımcı Öğrencilerin Cinsel ve Üreme Sağlığına İlişkin Bilgi Düzeyleri (n=211).

Özellikler		Sayı (%)
Cinsel ve Üreme Sağlığı Sorununun Paylaşma Durumu	Evet	177 (83,9)
	Hayır	34 (16,1)
Sağlık Kuruluşuna Başvurma Durumu	Evet	191 (90,5)
	Hayır	20 (9,5)
Evlilik Öncesi Cinselliği Deneyimlemeye Yönelik Görüş Durumu	Olabilir	80 (37,9)
	Kesinlikle Yanlış	131 (62,1)
Daha Önce Cinselliği Deneyimleyen Partneriyle Evliliği Düşünme Durumu	Olabilir	82 (38,9)
	Kesinlikle düşünmem	129 (61,1)
Evlilik Öncesi Cinsel Deneyim Yaşama Durumu	Evet	20 (9,5)
	Hayır	191 (90,5)
CYBE Bilme Durumu	Bilgi var	190 (90,0)
	Bilgi yok	21 (10,0)
CYBE Korunma Yöntemlerini Bilme Durumu	Evet	120 (56,9)
	Hayır	91 (43,1)
Cinsel ve Üreme Sağlığı Konusunda Bilgi Edinmeyi İsteme Durumu	Evet, isterim	161 (76,3)
	Hayır, istemem	50 (23,7)
Okullarda Cinsel ve Üreme Sağlığına İlişkin Eğitim Verilmesine Yönelik Görüş Durumu	Verilmelidir	197 (97,4)
	Verilmemelidir	14 (6,6)
Cinsel ve Üreme Sağlığına İlişkin Bilgi Alma Durumu	Evet	66 (31,3)
	Hayır	145 (68,7)

Çalışmaya katılan hemşirelik öğrencilerinin bazı sosyo-demografik özelliklerine göre cinsel sağlığa ilişkin bilgi düzeyleri ve cinsel sağlığa bakış açıları değerlendirildiğinde; yaş, sınıf, aile tipi dışında diğer özellikler açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Yirmi yaş üzerinde olan öğrencilerin 20 yaş ve altındakilere göre III. sınıf öğrencilerin II. sınıf ve I. sınıf öğrencilerine göre, çekirdek aileye sahip öğrencilerin geniş aileye sahip olanlara göre cinsel sağlığa ilişkin bilgi düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Benzer şekilde, 20 yaş üzerinde olan öğrencilerin 20 yaş ve altında olanlara göre, III. sınıf öğrencilerin I. sınıf öğrencilerine göre cinsel sağlığa bakış açısı anketinden anlamlı olarak daha yüksek puanlar aldıkları belirlenmiştir ($p<0,05$, Tablo-3).

Öğrencilerin cinsel ve üreme sağlıklarına ilişkin özelliklerine göre cinsel sağlığına ilişkin bilgi düzeyleri ve cinsel sağlığa bakış açıları değerlendirildiğinde; evlilik öncesi cinselliğe “doğal” olarak görüş belirten öğrencilerin “kesinlikle yanlış” şeklinde görüş belirtenlere göre, evlilik öncesi cinsel deneyimi olanların olmayanlara göre, cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar hakkında bilgi sahibi olanların olmayanlara göre, cinsel ve üreme sağlığına ilişkin bilgi alanların bu konuda bilgi almayanlara göre cinsel sağlığa ilişkin bilgi düzeylerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,05$).

Diğer taraftan öğrencilerden cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar hakkında bilgi sahibi olanların, olmayanlara göre, cinsel ve üreme sağlığına ilişkin bilgi alanların bu konuda bilgi almayanlara göre cinsel sağlığa bakış açısı anketinden anlamlı olarak daha yüksek puan ortalamalarına sahip oldukları belirlenmiştir ($p<0,05$, Tablo-4).

Tablo 3: Öğrencilerin Sosyodemografik Özelliklerine Göre Cinsel Sağlık Bilgi Düzeyi ve Cinsel Sağlığa Bakış Açısı Anketi Puan Ortalamalarının Karşılaştırılması (n=211).

Özellikler	Cinsel Sağlık Bilgi Düzeyi	Cinsel Sağlığa Bakış Açısı
Yaş	Ortalama±SS	Ortalama±SS
≤20 (n=132)	23,92 ± 10,11	62,40 ± 9,91
>20 (n=79)	30,12 ± 7,54	66,21 ± 9,25
t/p	-4,721 / ,000*	-2,771 / ,006*
Cinsiyet		
Kadın (n=168)	26,64 ± 9,32	63,88 ± 9,61
Erkek (n=43)	24,67 ± 11,00	63,60 ± 10,74
t/p	-1,193 / ,234	,168 / ,867
Medeni Durum		
Evli (n=8)	26,25 ± 9,76	70,81 ± 11,98
Bekar (n=203)	26,24 ± 9,71	63,58 ± 9,68
U/p	-,062 / ,951	-1,084 / ,278
Sınıf		
I. Sınıf ^a (n=84)	20,19 ± 9,43	61,13 ± 9,49
II. Sınıf ^b (n=57)	27,08 ± 9,35	63,49 ± 10,59
III. Sınıf ^c (n=70)	32,82 ± 4,33	67,34 ± 8,52
F/p	47,129 / ,000* c>b>a	8,200 / ,000* c>a
Gelir Düzeyi		
Gelir giderden az (n=52)	24,92 ± 10,09	62,46 ± 9,10
Gelir gidere denk (n=148)	26,65 ± 8,60	63,97 ± 10,10
Gelir giderden fazla (n=11)	27,00 ± 9,51	68,36 ± 8,41
KW/p	1,344 / ,511	3,878 / ,144
Aile Tipi		
Çekirdek aile (n=172)	26,90 ± 9,60	64,16 ± 9,68
Geniş aile (n=34)	22,44 ± 9,70	61,76 ± 10,87
Parçalanmış aile (n=5)	29,40 ± 7,82	66,40 ± 5,94
KW/p	7,677 / ,022* a>b	1,705 / ,426
Mezun Olunan Okul		
Anadolu-Fen lisesi (n=154)	25,34 ± 9,88	62,89 ± 10,08
Meslek lisesi (n=27)	28,11 ± 8,77	66,11 ± 9,81
Temel-Düz lise (n=30)	29,20 ± 8,88	66,56 ± 7,69
KW/p	5,547 / ,053	4,406 / ,110
Yaşadığı Yer		
Büyükşehir (n=162)	26,53 ± 9,62	63,79 ± 9,53
İl (n=16)	24,43 ± 10,92	65,06 ± 9,68
İlçe (n=18)	24,53 ± 8,79	62,27 ± 10,43
Köy (15)	27,53 ± 8,79	64,80 ± 12,81
KW/p	1,524 / ,053	1,014 / ,798

*: p<0.05; t: Student's t Test; F: One Way Anova; KW: Kruskal Wallis Test.

TARTIŞMA

Adölesan dönemde bulunan üniversite öğrencileri korunmasız cinsel ilişki, gebelik ve cinsel yolla bulaşan hastalıklara neden olan riskli cinsel eylemler gibi sağlık açısından risk oluşturabilecek davranışlar gösterebilmektedir. Türkiye'deki gibi cinselliğin konuşulmasının ve yaşanmasının tabu olarak değerlendirildiği toplumlarda cinsel ve üreme sağlığı sorunlarının ifade edilmesinde güçlükler yaşanmaktadır. Bu konuda daha önce yapılan çalışmalarda gençlerin çok azı annesi veya akranlarıyla üreme ve cinsel sağlık sorunlarını paylaşabildikleri ya da büyük çoğunluğunun hiç konuşamadıkları belirlenmiştir (5, 6, 7). Bu çalışmada farklı olarak üniversite öğrencilerinin en fazla sağlık profesyonelleriyle daha sonra anne ve arkadaşlarıyla sorunlarını paylaştıkları saptanmıştır. Bu bulguyu destekler biçimde yine katılımcı öğrencilerin büyük bir çoğunluğunun cinsel ve üreme sağlığı sorunlarına yönelik bir sağlık kuruluşundan destek aldığı tes-

Tablo 4: Öğrencilerin Cinsel ve Üreme Sağlığına İlişkin Özelliklerine Göre Cinsel Sağlık Bilgi Düzeyi ve Cinsel Sağlığa Bakış Açısı Anketi Puan Ortalamalarının Karşılaştırılması (n=211).

Özellikler	Cinsel Sağlık Bilgi Düzeyi	Cinsel Sağlığa Bakış Açısı
Evlilik Öncesi Cinselliği Deneyimlemeye Yönelik Görüş Durumu	Ortalama±SS	Ortalama±SS
Doğal (n=80)	28,53 ± 9,64	64,86 ± 11,21
Kesinlikle yanlış (n=131)	24,84 ± 9,49	63,13 ± 8,85
t/p	2,724 / ,003*	1,239 / ,217
Evlilik Öncesi Cinsel Deneyim Yaşama Durumu		
Evet (n=20)	31,75 ± 8,44	67,10 ± 9,20
Hayır (n=192)	25,67 ± 9,65	63,48 ± 9,84
U/p	-3,183 / ,001*	-1,915 / ,056
CYBE Bilme Durumu		
Bilgim Var (n=190)	27,31 ± 9,07	64,17 ± 9,48
Bilgim Yok (n=21)	16,50 ± 9,95	60,71 ± 12,34
U/p	-4,490 / ,000*	-2,277 / ,023*
Cinsel ve Üreme Sağlığı Konusunda Bilgi Edinmeyi İsteme Durumu		
Evet, isterim (n=161)	26,58 ± 7,93	63,49 ± 9,00
Hayır, istemem (n=50)	25,16 ± 11,60	64,90 ± 9,20
t/p	,793 / ,430	-,881 / ,379
Cinsel ve Üreme Sağlığına İlişkin Bilgi Alma Durumu		
Evet (n=66)	31,63 ± 5,81	68,80 ± 7,05
Hayır (n=145)	23,79 ± 10,11	61,56 ± 10,04
t/p	7,103 / ,000*	5,997 / ,000*

*: p<0.05; t: Student's t Test; U: Mann Whitney-U Test

pit edilmiştir. Bu da aslında gençlerin doğru bilgiyi doğru kaynaktan alma ile ilgili farkındalıklarının artma eğiliminde olduğunu gösterir bir bulgudur.

Bu çalışmada öğrencilerin yarısından fazlasının evlilik öncesi cinsel deneyim yaşanmasına ve evlilik öncesi cinsel deneyimi olan partnerleriyle evliliğe "kesinlikle düşünmem" ifadesini kullanarak hiç olumlu bakmadıklarını ifade etmişlerdir. Daha önce yapılan çalışmalara göre gençler arasında evlilik öncesi cinsel ilişki deneyimleme artış gösterse de cinselliğin çoğunlukla toplum ve aileler tarafından "yasak, ayıp" olarak görülmesi ve bu konuda geleneksel tutumların ve tabuların oldukça baskın şekilde sürmesi, öğrencilerin bu tutumlarında etkili olabileceği düşünülmektedir (8, 9, 10).

Çalışmada üniversite öğrencilerin çok büyük bir kısmının (%90) Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar (CYBE) konusunda bilgi sahibi olduğu ve en çok sağlık personeli ile internetten bilgi edindikleri belirlenmiş olsa da bundan daha düşük oranda (%56,7) CYBE yönelik korunma yöntemlerini bil-

dikleri, koruyucu yöntemlerden en çok bilinen yöntemlerden birinin kondom diğerinin hormonal yöntemler olduğu saptanmıştır. Portekiz ve Almanya’da yapılan çalışmalarda üniversite öğrencilerinin CYBE konusunda bilgi düzeylerinin yüksek olduğu saptanmışken, Türkiye’de Temiz ve arkadaşlarının (2005) çalışmasında, üniversite öğrencilerinin %29,4’ünün, Oğuzkaya-Artan ve Baykan (2010) çalışmasında öğrencilerin %27,1’inin, Turan ve Erdoğan’ın (2017) hemşirelik bölümü öğrencileriyle yaptığı çalışmada, öğrencilerin %60,5’inin konuyla ilgili bilgisinin olduğu saptanmıştır (11, 12, 13, 14, 15). Çalışkan ve ark. (2015) ile Oğuzkaya-Artan ve Baykan (2010) üniversite öğrencileriyle yaptıkları çalışmada öğrencilerin CYBE konusunda bilgi kaynaklarının en fazla okul ve arkadaşları olduğu tespit edilmiştir (14, 16). Nijerya’da lise öğrencileriyle yapılan bir çalışmada ise CYBE ilişkin bilgi kaynağının en çok (%80,6) yine okul olduğu belirlenmiştir (17). Elkin’in (2015) Türkiye’de bir üniversitenin Sağlık Bilimleri Fakültesi öğrencileriyle yaptığı çalışmada, Zhang ve ark. (2002) Çin’deki araştırmalarında, CYBE’den korunmada tek eşlilik ve kondom kullanılması gerektiği belirtilmiştir (18,19). Daha önce yapılmış çalışmalarla karşılaştırıldığında bu çalışmada öğrencilerin CYBE hakkında daha fazla bilgi sahibi oldukları, bilgi kaynağı olarak sağlık profesyonellerinden ve internetten bilgi aldıkları, CYBE’den korunmak için kondom ve hormonal yöntemlerin kullanılması gerektiği belirtilmiştir. Türkiye’de yürütülen araştırmalarda gençlerin cinsellikle ilgili yeterli düzeyde bilgi alamadıkları ve bilgi kaynağı olarak ilk sırada arkadaşlarını gösterdikleri sonucuna ulaşılmıştır (20,21). Bu çalışmada farklı olarak üniversite öğrencilerinin daha çok doğru kaynaklardan bilgi edinme davranışlarının arttığı ancak CYBE’den korunmada hormonal yöntemlerin belirtilmesine ilişkin gebelikten koruyucu yöntemlere yönelik algısal bir farklılığın olduğu düşünülmüştür.

Bu çalışmada üreme ve cinsel sağlığa yönelik bilgisinin olduğunu belirten üniversite öğrencilerinin aynı zamanda en çok cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar ve ilk cinsel deneyim konularında bilgi edinmek istediklerini ifade etmişlerdir. Çalışma sonucuna benzer bir şekilde Özcan ve ark. (2016) ile Oğuzkaya-Artan ve Baykan’ın (2010) yaptıkları çalışmada öğrencilerin cinsel yolla bulaşan hastalıklar, cinsel sağlık, üreme sağlığı gibi konularda kendilerini yetersiz hissettikleri ve bu konuda eğitim almak istedikleri belirlenmiştir (10,14). Adölesan ve gençlik dönemi aynı zamanda cinsel gelişime bağlı olarak cinsel davranışların ortaya çıktığı ve cinsel aktiviteye duyulan ilginin ve cinsel davranışlar açısından riskin arttığı süreçtir. Bu sonuçlar Türkiye’de sağlık bölümlerinde okuyan öğrenciler dahil olmak üzere üniversite öğrencilerinin cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar konusunda eğitime gereksinimi olduğuna dikkat çekmektedir. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de yeni İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) enfeksiyonu vakalarının ve adölesan gebelerin çoğunluğu 15-24 yaş grubundadır. Bu yaş grubu özgür yaşam biçimlerine ve güvenli olmayan cinsel deneyimlere açıktır. Bu durum beraberinde, üniversite gençlerini HIV ve diğer CYBE açısından

risk grubu haline getirmektedir (7, 22). Bu çalışmada öğrencilerin yaşlarına göre de bir değerlendirme yapılmış ve 20 yaş üzerinde olan öğrencilerin, hem üreme ve cinsel sağlığa ilişkin bilgi düzeylerinin hem de cinsel sağlığa yönelik olumlu bakış açısının daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Literatürde üreme ve cinsel sağlık, CYBE açısından risk grubu olarak belirtilen üniversite gençlerinin bilgi düzeylerinin ve farkındalıklarının yüksek saptanması çalışma sonucu açısından olumlu bir bulgudur.

Diğer taraftan sınıf düzeyi arttıkça öğrencilerin üreme ve cinsel sağlığa ilişkin olumlu bakış açısı ile bilgi düzeylerinin de arttığı belirlenmiştir. Bunun daha çok öğrencilerin hemşirelik fakültesinde eğitimlerine devam etmeleri ve ilerleyen sınıflarda öğrencilerin, kadın sağlığı ve hastalıkları, cinsel sağlık dersleri kapsamında bilgi düzeylerini geliştirmeleriyle ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Yapılan çalışmalarda gençlerin üreme ve cinsel sağlığa ilişkin konuları aile içinde rahat konuşamama oranlarının tüm aile tiplerinde çok yüksek olduğu bulunmuştur (7,23,24). Kaya ve ark. (2007) çalışmasında geniş aileden gelen öğrencilerin (%5), Karabulutlu ve Kılıç’ın (2011) çalışmasında ise çekirdek aileden gelenlerin daha azının (%48,6) aileleri ile cinselliği hiç konuşmadıkları belirlenmiştir (7,24). Bu çalışmada çekirdek aileden gelen öğrencilerin üreme ve cinsel sağlığa ilişkin bilgi düzeylerinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Her ne kadar bu çalışmada da üreme ve cinsel sağlık konularında bilgi alınan kaynaklar listesinde ebeveynler (anne, baba) alt sıralarda yer alsada geçmişe göre paylaşımların arttığı gözlenmiştir. Bununla birlikte aileler için cinsel sağlığa ilişkin konular günümüzde de halen “tabu olma” özelliğini sürdürmektedir.

Bu çalışmada evlilik öncesi cinselliğe “doğal” olarak görüş belirten, evlilik öncesi cinsel deneyimi olanların, cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar hakkında bilgi sahibi olan öğrencilerin üreme ve cinsel sağlığa yönelik bilgi düzeylerinin daha yüksek ve olumlu bakış açılarının olduğu tespit edilmiştir. Ashında bu sonuç önceki çalışmalardan farklılık göstermektedir. Üniversitelerin çeşitli bölümlerindeki üniversite öğrencileriyle yapılan daha önceki çalışmalarda farkındalık ve bilgi düzeyi daha sınırlı düzeyde kalmıştır (7,9,13,24). Değişen zamanla birlikte, bilgiye kolay ulaşılabilir olması ile birlikte öğrencilerin üreme ve cinsel sağlığa bakış açısı değişmiştir (16). Son yirmi yıl içerisinde teknik alandaki gelişmeler, internet, televizyon ve yazılı medyaya kolay ulaşım, üreme ve cinsel sağlığa yönelik yazılı ve görsel materyalleri arttırmış olması, bunların yanında sağlık profesyonelleri gibi doğru bilgi kaynaklarına yönelmeleri, aile içinde konuya ilişkin paylaşımların artması gibi durumlar gençlerin cinsellikle ilgili bilgilere ulaşmasında etkili olabileceği düşünülmektedir.

SONUÇ

Çalışmada, üniversite öğrencilerinin üreme ve cinsel sağlığa yönelik bakış açılarının olumlu ve bilgi düzeylerinin yüksek olduğu belirlenmiştir. Öğrencilerin yaş, sınıf düzeyi, evlilik öncesi cinsel deneyimi ve daha önce CYBE hakkında bilgi sahibi

olanların oranı arttıkça üreme ve cinsel sağlığa ilişkin bilgi düzeylerinin de arttığı belirlenmiştir. Bununla birlikte en doğru bilgi kaynağı olarak belirlenen sağlık profesyonellerinden bilgi alanların çok yüksek oranda olduğu belirlenmiştir. Ancak üniversite yaşamı sırasında bu bilgileri daha önce edinmemiş gençlere yönelik bilgilendirme yapılmasına gereksinim vardır. Tüm kamu kurum ve kuruluşlarla birlikte, üniversitelerin sağlık merkezlerinde üreme ve cinsel sağlık hizmeti danışmanlık ve psikososyal hizmetleri de içerecek şekilde sağlık profesyonelleri tarafından sunulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Demir G, Şahin TK. Selçuk üniversitesi öğrencilerinin cinsel yolla bulaşan hastalıklar konusundaki bilgileri. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2014; 4(3):19-24.
2. Evcili F, Cesur B, Altun A, Güçtaş Z, Sümer H. Evlilik öncesi cinsel deneyim: Ebelik bölümü öğrencilerinin görüş ve tutumları. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2013;2(4):486-498.
3. Biri A, Korucuoğlu Ü, Yılmaz E, Şimşek Ç, Aksakal FN, İlhan M. Adölesan kızların cinsel bilgi gereksinim durumlarının belirlenmesi. *Turkish Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2007;4(2):104-107.
4. Cinsel Eğitim, Tedavi ve Araştırma Derneği (CETAD). "Gençlik ve cinsellik" dosyası gençlerin en az konuştuğu ama en çok endişelendiği konu: cinsellik. 8. Bilgilendirme Dosyası Basın Bülteni, Erişim adresi: <http://www.cetad.org.tr/Cetad-Data/Books/43/7-bilgilendirme-dosyasi-basin-bulteni-8-mayis-2007-istanbul.pdf>, Erişim tarihi: 20.09.2019.
5. Demirtaş B. Bir üniversitenin eczacılık fakültesi birinci sınıf öğrencilerinin cinsel yolla bulaşan hastalıklara ilişkin bilgileri. *Türk HIV/AIDS Dergisi*, 2005; 13(21):13-18.
6. Set T, Dağdeviren N, Aktürk Z. Ergenlerde cinsellik. *Genel Tıp Dergisi*, 2006;16(3):137-141.
7. Karabulutlu Ö, Kılıç M. Üniversite öğrencilerinin cinsel sağlık ve üreme sağlığı hakkındaki bilgi düzeylerinin belirlenmesi. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2011;14(2):39-45.
8. Gürsoy E, Gençalp NS. Cinsel sağlık eğitiminin önemi. *Aile ve Toplum: Eğitim-Kültür ve Araştırma Dergisi*, 2010;11(6):29-38.
9. Aslan E, Bektaş H, Başgöl Ş, Demir S, Vural IP. Üniversite öğrencilerinin cinsel sağlık konusundaki bilgi düzeyleri ve davranışları. *Sürekli Tıp Eğitim Dergisi*, 2014;23(5):174-182.
10. Özcan H, Beji NK, Karadağ A, Emlik K. Üniversite öğrencilerinin üreme ve cinsel sağlığa yönelik bilgi düzeyleri. *Uluslararası Hakemli Hemşirelik Araştırmaları Dergisi*, 2016;7(3):83-97.
11. Lohrmann C, Välimäki M, Suominen T, Muinonen U, Dassen T, Peate I. German nursing students' knowledge of and attitudes to HIV and AIDS: two decades after the first AIDS cases. *Journal of Advanced Nursing*, 2000;31(3):696-703.
12. Reis M, Ramiro L, Matos MG, Diniz AD. The effects of sex education in promoting sexual and reproductive health in Portuguese university students. *Procedia – Social and Behavioral Sciences*. 2011; 29:477-485.
13. Turan T, Erdoğan Ç. Hemşirelik öğrencilerinin cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar konusundaki bilgi düzeyleri ve görüşleri. *G.O.P. Taksim E.A.H. JAREN*. 2017;3(3):129-36.
14. Oğuzkaya-Artan M, Baykan Z. Sağlık hizmetleri meslek yüksekokulu öğrencilerinin cinsel yolla bulaşan hastalıklar konusundaki bilgi düzeyleri ve bunu etkileyen faktörler. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 2010;67(3):127-133.
15. Temiz G, Batmaz M, Utaş-Akhan L, İlhan N, Özhan F, Özdilli K. Üniversite öğrencilerinin AIDS ile ilgili bilgi ve tutumları. *Bilim, Eğitim ve Düşünce Dergisi*, 2005;5(4):1-5.
16. Çalışkan T, Çevik C, Ergün S. Üniversite öğrencilerinin cinsel yolla bulaşan hastalıklar konusundaki bilgi düzeylerinin değerlendirilmesi. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2015;4(1):27-31.
17. Obiechina NJ, Diwe K, Ikpeze OC. Knowledge, awareness and perception of sexually transmitted diseases (stds) among nigerian adolescent girls. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2002;22(3):302-305.
18. Elkin N. Üniversite öğrencilerinin cinsel yolla bulaşan hastalıklar konusundaki bilgilerinin araştırılması. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2015; 8(1):1-14.
19. Zhang L, Gao X, Dong Z, Tan Y, Wu Z. Premarital sexual activities among students in a university in Beijing, China. *Sexually Transmitted Diseases*, 2002;29(4):212-215.
20. Bulut A, Ortaylı N. Bir araştırmanın düşündürdükleri: Cinsel sağlık ama Nasıl? *Sted*, 2004;13(2):60-63
21. Ozan S, Aras S, Semin S, Orcin E. Sexual attitudes and behaviors among medical students in Dokuz Eylül university, Turkey. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*. 2005;10(3):171-83.
22. Akın A, Aşut S, Demirci İ ve ark. Çocuğa Yönelik Cinsel İstismar Tutum Ölçeği Türkçe Formu'nun Geçerlik ve Güvenirliği. *Sakarya: VI. Ulusal Lisansüstü Eğitim Sempozyumu Bildiriler Kitabı II*, 2013.s:11-14.
23. Akın A, Özvarış ŞB. Adölesanların/gençlerin cinsel ve üreme sağlığını etkileyen faktörler projesi (Özet Rapor). *Ankara: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı ve DSÖ*. 2004.
24. Kaya F, Serin Ö, Genç A. Eğitim fakültesi birinci sınıf öğrencilerinin cinsel yaşamlarına ilişkin yaklaşımlarının belirlenmesi. *TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni*, 2007;6(6):441-448.

İntrahepatik Kolestazlı Gebelerde Maternal ve Fetal Sonuçların Değerlendirilmesi

Evaluation of Maternal and Fetal Outcomes in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy

Gültekin Adanaş AYDIN¹, Gülten ÖZGEN²

1. Bursa Şehir Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Bursa, Türkiye

2. Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Bursa, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada kliniğimizde gebeliğin intrahepatik kolestazı (GİK) tanısı konmuş gebelerin maternal ve fetal sonuçları değerlendirildi.

Gereçler ve Yöntem: Bu çalışma retrospektif olarak tasarlanmış olup, Eylül 2017 ve Eylül 2018 tarihleri arasında toplam 53 hastayla yapıldı. GİK tanısı kaşıntı ve karaciğer enzimleri ile açlık safra asit düzeylerinde artış ($\geq 10 \mu\text{mol/L}$) artış olması durumunda konuldu. Hastaların hastane kayıtlarından doğum bilgileri ve demografik özelliklerine ulaşıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 30.5 ± 5.7 yıl ve tanı anındaki gebelik yaşı ortalaması 32.3 ± 2.8 hafta olarak saptandı. Ortalama safra asit düzeyi $26.42 \pm 19.1 \mu\text{mol/L}$ olarak hesaplandı. Hastaların %26.4'ünde gestasyonel diyabet, %15.1'inde preeklampsi görüldü. Hastaların %37.7'sinin preterm doğum yaptığı tespit edildi. Yenidoğan bebeklerin %32.7'si yenidoğan yoğun bakım ünitesine alınırken, %32.7'sinde yenidoğan geçici taşipnesi, %33.3'ünde respiratuvar distres sendromu geliştiği görüldü. Perinatal mortalite ise saptanmadı.

Sonuç: Çalışma sonuçlarımıza göre, GİK takibinde en önemli unsurlar olan perinatal mortalite ve morbiditeyi azaltmak için hastaların yakın takibi ve şiddetli kolestaz bulguları olan hastaların belirlenip uygun tedavinin erken başlanması oldukça önemlidir.

Anahtar Kelimeler: gebelik, intrahepatik kolestaz, preterm doğum

ABSTRACT

Objective: In this study, we aimed to evaluate maternal and fetal outcomes in pregnant women diagnosed with intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) in our clinic.

Material and Methods: In this retrospective study, we included a total of 53 patients with ICP who were admitted to Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital, Obstetrics and Gynecology outpatient clinics between September 2017 and September 2018. The diagnosis of ICP was made based on elevated liver enzymes and bile acids ($\geq 10 \mu\text{mol/L}$) and pruritis. Delivery outcomes and demographic characteristics of the patients were obtained from the hospital records.

Results: The mean age of the patients was 30.5 ± 5.7 years and the mean gestational age was 32.3 ± 2.8 weeks. The mean bile acid level was $26.42 \pm 19.1 \mu\text{mol/L}$. Of the patients, 26.4% had gestational diabetes mellitus and 15.1% had preeclampsia. A total of 37.7% of the patients had preterm delivery. Of all neonates, 32.7% required neonatal intensive care unit stay, while 32.7% had transient tachypnea of the newborn and 33.3% had respiratory distress syndrome. No perinatal mortality was observed.

İletişim

Sorumlu Yazar: Gültekin Adanaş AYDIN

Adres: Bursa Şehir Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, 16110, Bursa, Türkiye

Tel: +90 (544) 860 8282

E-Posta: gadanas@gmail.com

Makale Geliş: 04.04.2020

Makale Kabul: 29.05.2020

DOI: <http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.714219>

Conclusion: Our study results suggest that close follow-up and identification of patients with severe cholestasis symptoms are the mainstays of the follow-up of ICP and early treatment to decrease perinatal mortality and morbidity.

Keywords: pregnancy, intrahepatic cholestasis, preterm delivery

GİRİŞ

Gebeliğin intrahepatik kolestazı (GİK), sıklıkla üçüncü trimesterde veya ikinci trimesterin sonlarında ortaya çıkan gebeliğe özgü bir durumdur. Vücutta kaşıntı, karaciğer enzimleri ve açlık safra asit düzeylerinde artış ($\geq 10 \mu\text{mol/L}$) ile komplike olan bir durumdur [1, 2]. Preterm doğum, fetal asfiksi, mekonyumlu amniyon sıvısı ve ölü doğum gibi istenmeyen perinatal morbidite ve mortalite ile ilişkilidir [3].

İnsidansı ülkeler arasında farklılık göstermekle birlikte, %0.1 ila %2 arasında değişir ve en sık İskandinav ve Güney Asya ırklarında görülür [4]. Her ne kadar GİK'inetiyolojisi tam olarak anlaşılammış olsa da, multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Artmış seks hormon sentezi, çevresel faktörler ve genetik yatkınlığın rol oynadığı tahmin edilmektedir [4, 5]. Hastalığın ailesel dağılım göstermesi ve insidansın etnik gruplar arasında farklılık göstermesi, popülasyona özgü genetik risk faktörlerinin olduğunu düşündürmektedir [4].

Genel olarak GİK, serum safra asit düzeyleri dikkate alınarak hafif ($10-40 \mu\text{mol/L}$) ve ağır ($>400 \mu\text{mol/L}$) diye sınıflandırılmaktadır [6]. GİK'intedavisinde maternal semptomların azaltılmasında ursodeoksikolik asit ilk tercihtir [7]. Her ne kadar doğum için ideal doğum zamanı net değilse de, çalışmalarda sıklıkla 36-37.gebelik haftaları önerilmektedir [3, 8].

Bu çalışmada kliniğimizde GİK tanısı konan hastaların maternal ve fetal sonuçları değerlendirildi.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu retrospektif çalışmaya Eylül 2017 ve Eylül 2018 tarihleri arasında GİK tanısı konmuş toplam 53 hasta alındı. Kolestaz tanısı, kaşıntı şikayeti ile birlikte karaciğer enzimleri ve açlık safra asit düzeylerinde yükseklik olması durumunda konuldu. Safra asit düzeylerinin $10 \mu\text{mol/L}$ üzerinde olması kolestaz açısından anlamlı bulundu. Hastalık tanısının konulması aşamasında kronik karaciğer hastalığı olan, anormal serolojik testlere sahip (hepatit A, B ve C) veya ultrasonografik incelemede safra

yollarında tıkanıklık görülen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Gebeliğin intrahepatik kolestazı tanısı için hastalardan kan örneği alınarak açlık safra asit düzeyleri, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), bilirubin, alkalen fosfataz (ALP) ve laktat dehidrogenaz (LDH) ve viral hepatitlerin serolojisi çalışıldı. Ayrıca tüm hastalara abdominal ultrasonografi yapıldı. Hastaların hastane kayıtlarından gebeliklerinin spontan yada in vitro fertilizasyon (IVF) olup olmadığı, sistemik hastalık öyküleri, ilaç ve sigara kullanım öyküleri, önceki gebeliklerinde kolestaz öyküsü olup olmadığı, bu gebeliklerinde preeklampsi (PE), gestasyonel diabetes mellitus (GDM) gelişip gelişmediği ve tanı anındaki gebelik haftaları kaydedildi. Peripartum sonuçlarını değerlendirmek için doğum haftaları, doğum şekli, doğum ağırlığı, APGAR skorları, amniyon sıvısında mekonyum olup olmadığı veyenidoğan ünitesine alınıp alınmadığı dosya bilgilerinden incelenerek kaydedildi.

Hastanemizde GİK tanısı konan hastalara ursodeoksikolik asit tedavisi günde üç kez 250 mg olacak şekilde başlanmaktadır. Hastaların takibine 36 ila 37. haftaya kadar devam edilmekte, ancak maternal veya fetal durumda bozulma olası durumunda, doğum daha erken haftalara alınabilmektedir.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS versiyon 22.0 yazılımı (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) ile yapıldı. Elde edilen verilerin dağılım ve türlerine bağlı olarak tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma (SS), dağılım (minimum-maksimum), sayı ve yüzde olarak hesaplandı. Kategorik yapıdaki demografik ve klinik bulgular arasındaki ilişkiler uygun ki-kare testleri ile incelendi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya GİK tanısı konan toplam 53 hasta dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 30.5 ± 5.7 ve vücut kitle indeksi ortalaması 28 ± 3.9 kg/m² olarak saptandı. Hastaların tanı anında gebelik haftası ortalaması 32.3 ± 2.8 ve doğum haftası ortalaması ise 35.8 ± 2.4 olarak saptandı. Hastalara ait demografik bilgiler Tablo 1’de verildi.

Tablo 1: Çalışmaya alınan hastalara ait demografik bilgiler.

	N	Ortalama	Standart Sapma
Yaş(yıl)	53	30.566	5.766
VKİ (kg/m ²)	53	28.072	3.940
Tanı anında gebelik haftası	53	32.396	2.803
Doğum haftası	51	35.824	2.488
Doğum ağırlığı(g)	51	2730.647	703.254
Gravida	53	2.434	1.487
Parite	53	1.019	0.930
Düşük sayısı	53	0.415	0.795

Çalışmaya alınan hastaların %18.9’unda IVF gebelik, %13.2’sinde ise ikiz gebelik mevcuttu. Hastaların sadece birinde (%0.53) önceki gebelikte kolestaz öyküsü mevcuttu. Hastaların üçünde (%5.7) sigara kullanımı mevcuttu. Hastaların takiplerinde kolestaz haricinde %26.4’ünde GDM, %15.1’inde PE ve %11.3’ünde ise intrauterin gelişim geriliği (IUGR) saptandı.

Tablo 2: Hastalara ait kategorik tipteki özellikler.

Değişken	n	%
Sigara	Yok	50 94.3
	Var	3 5.7
IVF gebelik	Yok	43 81.1
	Var	10 18.9
Spontan gebelik	Yok	13 24.5
	Var	40 75.5
İkiz gebelik	Yok	46 86.8
	Var	7 13.2
Önceki gebelikte kolestaz öyküsü	Yok	52 98.1
	Var	1 1.9
Gebelik başında progesteron kullanımı	Yok	24 46.2
	Var	28 53.8
Kronik hipertansiyon	Yok	53 100.0
	Var	0 0.0
GDM	Yok	39 73.6
	Var	14 26.4
IUGR	Yok	47 88.7
	Var	6 11.3
PE	Yok	45 84.9
	Var	8 15.1
Kan grubu	Diğer	46 86.8
	Arh(-)	4 7.5
	Brh(-)	0 0.0
	ABrh(-)	1 1.9
	Orh(-)	2 3.8
Tüm batin USG incelemesi	Normal	29 54.7
	Kolesistektomi	3 5.7
	Karaciğerde yağlanma	6 11.3
	Safra kesesinde taş	4 7.5
	Safra kesesinde yoğunluk	4 7.5
İndüksiyon	Dalak boyutu artmış	1 1.9
	Yok	29 56.9
Propess® kullanımı	Var	22 43.1
	Yok	40 78.4
PPROM varlığı	Var	11 21.6
	Yok	49 96.1
Dekolman	Var	2 3.9
	Yok	52 100.0
Atoni	Var	0 0.0
	Yok	50 96.2
Ölü doğum	Var	2 3.8
	Yok	52 100.0
Cinsiyet	Erkek	26 50.0
	Kadın	26 50.0
Mekonyum varlığı	Yok	47 94.0
	Var	3 6.0
YYBÜ yatışı	Yok	35 67.3
	Var	17 32.7
RDS	Yok	34 66.7
	Var	17 33.3
TTN	Yok	35 67.3
	Var	17 32.7
Hiperbilirubinemi	Yok	46 88.5
	Var	6 11.5
Perinatal mortalite	Yok	50 100.0

a: Fisher kesin testi; **b:** Fisher-Freeman-Halton testi; **c:** Pearson ki-Kare testi. **IVF:** in vitro fertilizasyon; **GDM:** gestasyonel diabetes mellitus; **IUGR:** intrauterin gelişim geriliği; **PE:** preeklampsi; **PPROM:** preterm prematür membran rüptürü; **YYBÜ:** yenidoğan yoğun bakım ünitesi; **RDS:** respiratuvar distres sendromu; **TTN:** yenidoğan geçici taşipnesi

Hastaların yapılan batin ultrasonografi incelemelerinde ise, %45.3'ünde patolojik bulgulara rastlandı. Hastaların %6'sında amniyon sıvısında mekonyum mevcuttu. Yenidoğan bebeklerin %32.7'si yenidoğan yoğun bakım ünitesine (YYBÜ) alınırken, %32.7'sinde yenidoğan geçici taşipnesi, %33.3'ünde respiratuvar distres sendromu (RDS) ve %11.5'inde ise hiperbilirübinemi geliştiği görüldü. Perinatal mortalite ise saptanmadı. Hastalara ait kategorik tipteki özellikler Tablo 2'de verildi.

Hastalara ait laboratuvar parametreleri ise Tablo 3'te verildi. Hastaların AST ortalaması 90.3±79.3 IU/L, ALT ortalaması 124.86±122 U/L ve safra asitleri ortalaması ise 26.42 ±19.1 µmol/Lolarak saptandı.

Tablo 3: Hastalara ait laboratuvar parametreleri.

	N	Ort.	SS
Hb(g/dL)	53	12.974	13.656
AST(IU/L)	53	90.358	79.356
ALT(U/L)	53	124.868	122.018
GGT(U/L)	20	24.200	20.135
Total bilirübin (mg/dl)	50	0.803	0.479
Direkt bilirübin (mg/dl)	50	0.328	0.274
WBC(10 ³ /µL)	53	12196.038	16503.839
PLT(10 ³ /µL)	53	252415.094	98671.645
Fibrinojen (mg/dl)	53	587.132	135.469
PT(sn)	53	13.523	1.131
APTT(sn)	53	27.885	2.803
INR	53	0.988	0.072
LDH(U/L)	31	224.452	42.444
ALP(U/L)	31	200.742	65.545
Kreatinin (mg/dL)	53	0.637	0.103
Safra asidi (µmol/L)	53	26.427	19.183

SS: standart sapma; **Hb:** hemoglobin; **AST:** aspartat aminotransferaz; **ALT:** alanin aminotransferaz; **GGT:** gama glutamil transferaz; **WBC:** beyaz kan hücresi; **PLT:** trombosit; **PT:** protrombin zamanı; **APTT:** aktive parsiyel tromboplastin zamanı; **INR:** uluslararası normalleştirilmiş oran **LDH:** laktat dehidrogenaz; **ALP:** alkalen fosfat

TARTIŞMA

Çalışmamızda kliniğimizde GİK tanısı konan hastalara ait maternal ve fetal sonuçlar değerlendirildi. Yapılan çalışmalarda GİK tanısı konan hastalarda PE ve GDM için risk artışı tespit edilmiştir [9-12]. Bizim de çalışmamızda hastaların %26.4'ünde GDM, %15.1'inde ise PE saptandı. Bu saptanan oranların normal gebelikte görülen oranlara kıyasla artmış olduğu belirlendi. Hastalarımızın sadece %11.3'ünde IUGR tespit edildi. Literatürde sıklıkla GİK hastalarında daha düşük oranlarda IUGR saptanmıştır [13, 14]. Mor ve ark. [13] GİK'ingeç başlangıçlı PE için bir risk faktörü olduğunu; ancak erken başlangıçlı PE ve buna bağlı gelişecek gelişme geriliği için riski artırmadığını bulmuştur.

Her ne kadar GİK anne için daha benign bir durum olsa da, fetüs için preterm doğum, fetal distres, amniyon sıvısında mekonyum olması ve intrauterin ölüm gibi olumsuz durumların görülebildiği bir hastalıktır. Yapılan çalışmalarda serum safra asit düzeylerinin 40 µmol/L üzerinde olması durumun-

da fetal komplikasyonların daha fazla olduğu görülmüştür [6, 13]. Fetal distres ve amniyon sıvısında mekonyum bulunma sıklığının da, yine safra asit düzeylerinin 40 µmol/L üzerinde olması durumunda arttığı görülmüştür [16]. Bizim çalışmamızda safra asit düzeylerinin ortalaması 26.42 ±19.1 µmol/L idi. Hastaların yalnızca %6'sında amniyonda mekonyum izlendi; ancak, bu hastaların hiçbirinde safra asit düzeyi 40 µmol/L üzerinde değildi.

Kolestazın en önemli komplikasyonlarından biri de prematüredir [17, 18]. Literatürde kolestaz hastalarında prematürite oranı %19 ila 60 olup, spontan veya iyatrojeniktir. Çalışmalarda RDS'nin aynı gestasyonel haftada kontrol grubu hastalarla karşılaştırıldıklarında GİK'li hastalarda daha fazla olduğu görülmüştür [19, 20]. Ayrıca bu yüksekliğin safra asit düzeylerinden bağımsız olduğu da gözlenmiştir [20]. Bizim çalışmamızda da literatür verilerine benzer şekilde artışlar tespit edildi. Çalışmamızda 53 hastanın 20'sinde (%37.7) preterm doğum izlendi; ancak, bu hastaların yalnızca üçünde safra asit düzeyi 40 µmol/L üzerindeydi. Bununla birlikte, yenidoğanların %32.7'si YYBÜ'ye alınırken %32.7'sinde TTN, %33.3'ünde RDS geliştiği gözlemlendi. Safra asit düzeyleri ile fetal komplikasyonlar arasında ilişki saptayan yayınların yanı sıra, preterm doğum, RDS ve fetal distres ile safra asit düzeyleri arasında ilişki olmadığını belirten yayınlarda mevcuttur [21, 22].

Literatürde kolestaz hastalarında ölü doğum oranı %0.4 ila %7 olarak saptanmıştır [23, 24]. Nedeni net olarak belirlenmemişse de, kronik uteroplasental yetmezlikten ziyade, akut hipoksi nedeni ile oluştuğuna dair bulgular izlenmiştir [25]. Ölü doğum sıklıkla 37. haftadan sonra ve yüksek safra asit düzeylerine sahip hastalarda daha sık görülmektedir [26]. Fetal ölümün safra asitlerine bağlı olarak kardiyak aritmi nedeniyle oluştuğu varsayılmaktadır. Kardiyomiyositlerin safra asitleri ile karşılaşması sonucu kontraktilitelerinde azalma ve aritmojenik aktivite gösterdikleri görülmüştür [25, 27]. Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği GİK hastaların aktif bir şekilde yönetimini desteklemektedir [28]. Yine çalışmalarda 36.gebelik haftasının neonatal ölüm ve ölü doğum ile preterm doğumun komplikasyonlarını azaltmada en uygun zaman olduğu belirlenmiştir [29, 30]. Çalışmamızda ölü doğum saptanmadı. Bunun nedeni, hastaların en geç 37 ila 38.gebelik haftalarında gebeliklerinin sonlandırılması ve şiddetli kolestaz olgularında ise doğumun daha erkene alınması olabilir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Bunların başında çalışmanın retrospektif tasarımı olması ve hasta sayısının az olması gelmektedir. Ancak hastalığın seyrek görülmesi nedeniyle çalışma retrospektif olarak tasarlanmıştır. Ayrıca kliniğimizde hastalığın aktif yönetimi nedeniyle fetal komplikasyonların daha az olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak, GİK'in takibinde en önemli unsurlar olan perinatal mortalite ve morbiditeyi azaltmak için hastaların yakın takibi ve şiddetli kolestaz bulguları olan hastaların belirlenip uygun tedavinin erken başlanması oldukça önemlidir. Her hasta için ayrı takip ve tedavi planının belirlenmesi, preterm doğumların ve olumsuz perinatal sonuçların engellenmesi açısından önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Diken Z,Usta IM, Nassar AH. A clinical approach to intrahepatic cholestasis of pregnancy.*Am J Perinatol*2014;31:1–8.
2. Estiu MC, Monte MJ, Rivas L, et al. Effect of ursodeoxycholic acid treatment on the altered progesterone and bile acid homeostasis in the mother-placenta foetus trio during cholestasis of pregnancy. *Br J Clin Pharmacol* 2015;79:316–29.
3. Brouwers L, Koster MP, Page-Christiaens GC, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: maternal and fetal outcomes associated with elevated bile acid levels. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212: 100. e1-7.
4. Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2014; 124: 120-133
5. Parizek A, Hill M, Duskova M, Vitek L, Velikova M, Kancheva R. A comprehensive evaluation of steroid metabolism in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *PLoS One* 2016;11:e0159203.
6. Cui D, Zhong Y, Zhang L, et al. Bile acid levels and risk of adverse perinatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy: A meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017; 43(9): 1411–1420
7. Biberoglu E, Kirbas A, Daglar K, et al. Role of inflammation in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res* 2016; 42: 252-257.
8. Puljic A, Kim E, Page J, et al. The risk of infant and fetal death by each additional week of expectant management in intrahepatic cholestasis of pregnancy by gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212: 667.e1-5.
9. Wikström Shemer E, Marschall H, Ludvigsson J, Stephansson O. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated adverse pregnancy and fetal outcomes: a 12-year population-based cohort study. *BJOG* 2013; 120: 717-723
10. Martineau M, Raker C, Powrie R, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with an increased risk of gestational diabetes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 176: 80-85.
11. Raz Y, Lavie A, Vered Y, et al. Severe intrahepatic cholestasis of pregnancy is a risk factor for preeclampsia in singleton and twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: 395. e1-8
12. Estiú MC, Frailuna MA, Otero C, et al. Relationship between early onset severe intrahepatic cholestasis of pregnancy and higher risk of meconium-stained fluid. *PLoS One.* 2017; 12(4): e0176504
13. Mor M, Shmueli A, Krispin E. et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy as a risk factor for preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet* 301,655–664 (2020).
14. Shemer WE, Marschall HU, Ludvigsson JF, Stephansson O(2013) Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated adverse pregnancy and fetal outcomes: a 12-year population-based cohort study. *BJOG* 120(6):717–723
15. Kawakita T, Parikh LI, Ramsey PS, et al. Predictors of adverse neonatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 213(4): 570.e1–570.e8
16. Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology.* 2004; 40(2): 467–474
17. Campos GA, Castillo RJ, Toro FG. [Effect of bile acids on the myometrial contractility of the isolated pregnant uterus]. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 1988; 53(4): 229–233
18. Germain AM, Kato S, Carvajal JA, et al. Bile acids increase response and expression of human myometrial oxytocin receptor. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 189(2): 577–582
19. Arthuis C, Diguisto C, Lorphelin H , Dochez V ,Simon E,-Perrotin F, Winer N.Perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis during pregnancy: An 8-year case-control study.*PLoS One* 2020; 15(2): e0228213
20. Zecca E, De Luca D, Marras M, Caruso A, Bernardini T, Romagnoli C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics.* 2006; 117(5):1669–72
21. Madazli R, Yuksel MA, Oncul M, et al. Pregnancy outcomes and prognostic factors in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Obstet Gynaecol.* 2015; 35(4): 358–361
22. Oztas E, Erkenekli K, Ozler S, et al. Can routine laboratory parameters predict adverse pregnancy outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy? *J Perinat Med.* 2015; 43(6): 667–674
23. Geenes V, Chappell LC, Seed PT, Steer PJ, Knight M, Williamson C. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population-based case-control study. *Hepatology* 2014; 59(4):1482–91.
24. Williamson C, Hems LM, Goulis DG, Walker I, Chambers J, Donaldson O, et al. Clinical outcome in a series of cases of obstetric cholestasis identified via a patient support group. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* juill 2004; 111(7):676–81.
25. Williamson C, Gorelik J, Eaton BM, et al. The bile acid taurocholate impairs rat cardiomyocyte function: a proposed mechanism for intra-uterine fetal death in obstetric cholestasis. *Clin Sci (Lond).* 2001; 100(4): 363–369
26. Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A, Geenes V, Di Iorio C, Chambers J, et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. *Lancet.* 2019;393(10174): 899–9092.
27. Miragoli M, Kadir SH, Sheppard MN, et al. A protective antiarrhythmic role of ursodeoxycholic acid in an in vitro rat model of the cholestatic fetal heart. *Hepatology.* 2011; 54(4): 1282–1292
28. ACOG Committee Opinion No. 764: Medically Indicated Late-Preterm and Early-Term Deliveries. *Obstet Gynecol.* 2019 Feb; 133(2):e151–e155
29. Quigley MA, Poulsen G, Boyle E, Wolke D, Field D, Alfirevic Z, et al. Early term and late preterm birth are associated with poorer school performance at age 5 years: a cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* mai 2012; 97(3):F167–173
30. Chappell LC, Gurung V, Seed PT, Chambers J, Williamson C, Thornton JG, et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo, and early term delivery versus expectant management, in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy: semifactorial randomised clinical trial. *BMJ.* 13 juin 2012; 344:e3799

Ebeveynlerin Alerjik Astım Nedenleri Hakkındaki Bilgi Düzeylerinin ve Uygulanan Tedaviye Yaklaşımlarının Değerlendirilmesi

Evaluation of Parents' Level of Knowledge About the Causes of Allergic Asthma and Their Perspective on Treatment

Pınar ATLA¹, Pınar ERGENEKON², Özlem ERDEDE³, Erdal SARI³
Hülya Ercan SARIÇOBAN⁴

1. Bezm-i Alem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye
2. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye
3. Zeynep Kamil Kadın Doğum ve Çocuk Eğitim Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye
4. Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Astım, çeşitli uyaranlara karşı gelişen hava yolu aşırı duyarlılığı ile ilişkili kronik hava yolu inflamasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Kötü kontrollü astımın önemli belirleyicilerinden bazıları evdeki evcil hayvanlar, hava kirliliği, polen maruziyeti gibi çevresel faktörlerdir. Çalışmamızda ebeveynlerin astımı ortaya çıkaran etkenler, ataklardan korunmak için alınabilecek önlemler ve astım için ilaç kullanımı hakkındaki bilgi düzeylerini ölçmeyi amaçladık.

Gereçler ve Yöntem: Ocak 2015 -Haziran 2016 tarihleri arasında Zeynep Kamil Hastanesi hasta çocuk polikliniğine herhangi bir nedenle başvuran hasta yakınlarına astım bilgi düzeyini ölçmeyi hedeflediğimiz anket formu uygulandı. Ankette hasta ve hasta yakınlarının demografik özelliklerinin yanı sıra alerjik hastalık/astım varlığı, varsa astım için kullanılan ilaçlar, alerjik astımı ortaya çıkaran etkenler ve astımdan korunmak için alınabilecek önlemler sorgulandı. Hasta yakınları etkenler ve önlemler için birden fazla cevaplama yapabildiler.

Bulgular: Çalışmaya yaşları 20-49 arasında, 781 kadın ve 219 erkek olmak üzere toplam 1000 hasta yakını dahil edildi. Hastaların ortalama yaşları $4,5 \pm 2,2$ yıl idi. Çalışmaya dahil edilen ebeveynlerin 169'unda alerjik hastalık mevcutken, 61 ebeveyn astım nedeniyle inhaler tedavi kullanmaktaydı. Çocuğunda alerjik hastalık olanların sayısı 149 idi. Astım/alerjik bronşit olan 114 hastanın 74'ü erkek olup ortalama yaşı $4,4 \pm 3,06$ yıl idi. Astımı ortaya çıkardığı düşünülen etkenler sorusuna en sık (%50,1) bilmiyorum cevabı verilirken; çocuğu astımdan korumak için alabilecekleri önlemler sorusuna da en sık (%52) bilmiyorum cevabı verildi. Çocuğunda alerjik hastalığı olanlarda çocuğunda alerjik hastalığı olmayanlara göre astım ataklarının ev tozu, polen, rutubet, evcil hayvan, kirli hava, sigara, küf ve gıdadan kaynaklı olduğunu düşünenlerin oranları istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek ve bu soruya bilmiyorum cevabı verenlerin oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktü ($p < 0,001$).

Sonuç: Çocuğunda alerjik hastalık mevcut olan hasta yakınlarının alerjik astımı ortaya çıkaran etkenler ve astımdan koruyucu önlemler konusunda bilgi düzeyleri diğer hasta yakınlarına kıyasla daha yüksektir. Ancak tüm çalışmadaki ebeveynler değerlendirildiğinde astım etkenleri ve koruyucu önlemler sorularına verilen "bilmiyorum" cevabının fazlalığı bilgi düzeyinin yeterli olmadığını göstermektedir.

İletişim

Sorumlu Yazar: Pınar ERGENEKON

Adres: Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi, Fevzi Çakmak Mah. Mimar Sinan Cad. No: 41 Pendik İstanbul, Türkiye

Tel: +90 (216) 625 45 45

E-Posta: drpergenekon@hotmail.com

Makale Geliş: 03.06.2020

Makale Kabul: 08.06.2020

DOI: <http://dx.doi.org/10.16948/zktipb.747622>

Ebeveynler havayolu hassasiyeti olan çocukları için çoğunlukla alerjik bronşit tanısını kullanmayı seçmişlerdir. Astım tanısı aileler için belki de ürktücü, tedavisi zor, kronik bir hastalık olarak düşünüldüğünden bu tanılamayı daha az tercih etmişlerdir. Astım tedavisi ve kontrolü için ebeveynlerin bilgi düzeyinin artırılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: astım, alerji, ebeveyn

ABSTRACT

Objective: Asthma is a disease characterized by chronic airway inflammation associated with airway hypersensitivity. One of the important determinants of poorly controlled asthma is environmental factors such as pets, air pollution and pollen exposure. In our study, we aimed to measure the parents' level of knowledge about the causes of asthma and preventive factors.

Material and Methods: Between January 2015-June 2016, a questionnaire was conducted in which we aim to measure asthma knowledge level of the parents who applied to Zeynep Kamil Hospital outpatient clinic for any reason. In the questionnaire, the demographic characteristics of the patients and their parents and also the presence of allergic disease / asthma, the drugs used for asthma, the causes of asthma, and the preventive factors of asthma were questioned. The parents were able to mark more than one option for causes and factors.

Results: A total of 1000 parents, 781 females and 219 males, aged between 20-49 years were included in the study. The mean age of the patients was $4,5 \pm 2,2$ years. While 169 of the parents included in the study had allergic disease, 61 were using inhaler therapy due to asthma. The number of children with allergic disease was 149. Of the 114 patients with asthma or allergic bronchitis, 74 were male, with a mean age of $4,4 \pm 3,06$ years. The most common (50.1%) answers about the factors that are thought to be the cause of allergic asthma and the preventive factors of asthma (52%) were "I don't know." The response ratio of the parents whose children have allergic disease and who think that asthma is caused by house dust, pollen, humidity, pet, dirty air, foods, tobacco exposure and mold compared to those without allergic diseases was statistically significantly higher and the rate of those whose answer was "I don't know" was statistically significantly lower ($p < 0,001$).

Conclusion: The parents whose children have allergic disease have higher levels of knowledge about asthma compared to other parents.

But all parents' level of knowledge about asthma is not sufficient. Parents choose to use mostly allergic bronchitis for their children with airway sensitivity. The diagnosis of asthma was less favorable for families because it was thought to be a scary, difficult to treat, chronic disease. For the treatment and control of asthma, the knowledge level of parents should be increased.

Keywords: asthma, allergy, parent

GİRİŞ

Astım, birtakım uyarılara karşı gelişen hava yolu aşırı duyarlılığı ile ilişkili kronik hava yolu inflamasyonu ile karakterize bir hastalıktır (1). Astımın ortaya çıkmasında etkili risk faktörlerinin başında genetik faktörler gelirken, genlerin hem kendi aralarında, hem de çevresel faktörler ile etkileşerek bireyin astıma eğilimini artırdıkları düşünülmektedir (2-4).

Evcil hayvanlar, polen maruziyeti, hava kirliliği gibi çevresel faktörler ile temasın azaltılması hem astım gelişiminin önlenmesi hem de hastalık gelişmiş kişilerde atakların kontrol altına alınabilmesi açısından önem taşımaktadır (5-7).

Astım tedavisinde hasta veya ebeveyn/bakımcı ile hekim arasındaki işbirliğinin büyük önemi vardır. Bu işbirliği ile astımlı hastanın veya ebeveynin bilgilendirilip, gerekli becerileri edinerek astım tedavisinde önemli bir rol oynaması sağlanmalıdır (4, 8).

Yapılan bazı çalışmalar ebeveynlerin astım kontrolü üzerindeki etkisine odaklanmıştır. Hastaların veya ebeveynlerin çevresel faktörlerden uzak kalma ve tedavi yöntemlerini anlama konularında eğitim aldıklarında astımın klinik seyrinin düzeldiği görülmüştür (9-12).

Çalışmamızda uyguladığımız anket ile ebeveynlerin özellikle alerjik astımı ortaya çıkaran etkenler ve atakları önlemek için alınabilecek önlemler hakkındaki bilgi düzeylerini ölçmeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak 2015-Haziran 2016 tarihleri arasında Zeynep Kamil Hastanesi hasta çocuk polikliniğine herhangi bir nedenle başvuran hasta yakınlarına astım bilgi düzeyini ölçmeyi hedeflediğimiz anket formu uygulanmıştır. Anket formu 4 bölüm halinde hazırlanmıştır. 1. Bölümde hasta ve ebeveynlerin demografik özelliklerinin sorgulandığı 6 soru (hasta yaşı, ebeveyn yaşı, hasta cinsiyeti, ebeveyn cinsiyeti, ebeveyn eğitim durumu, ebeveynin çocuk sayısı) mevcuttu. 2. bölümde ebeveynlerde alerjik hastalık varlığı ve inhaler tedavi kullanımı ile çocuklarında alerjik hastalık (astım/alerjik bronşit/egzema/ürtiker/saman nezlesi) varlığı sorgulandı. 3. Bölümde astım tedavisinde kullanılan ilaçlarla ilgili bilgi durumunu değerlendirmeye yönelik 3 soru; 4. bölümde ise alerjik hastalarda “astımı ortaya çıkaran etkenler” ve “astım atağından korunmak için alınabilecek önlemler” olmak üzere 2 adet açık uçlu soru mevcuttu. Hasta yakınları etkenler ve önlemler için birden fazla cevaplama yapabildiler. Hasta yakınlarına sorular okunarak verdikleri cevaplar tarafımızca kayıt edildi. Çalışma için Zeynep Kamil Eğitim Araştırma Hastanesi Etik Kurulu’ndan onay alındı. Katılımcılara öncesinde bilgilendirme yapıldı ve onamları alındı.

Çalışmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde istatistiksel analiz için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) paket programı 15.0 versiyonu kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, median, minimum, maksimum gibi) yanı sıra grupların karşıla-

tırıldığı analizlerde iki grup arasındaki ortalamalar için Student T test ile Mann-Whitney U test ve kategorik değişkenler için Ki-kare ile Fisher exact test kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde kabul edilerek değerlendirildi (* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$).

BULGULAR

Çalışmaya yaşları 20-49 arasında, 781 kadın ve 219 erkek olmak üzere toplam 1000 ebeveyn dahil edildi. Hastaların ise 673’ü erkek, ortalama yaşları $4,5 \pm 2,2$ yıl idi. Ebeveynlerin sosyodemografik özellikleri Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1: Ebeveynlerin Sosyodemografik Özellikleri.

	n/ort	%/ss
Cinsiyet		
Kadın	781	78,1
Erkek	219	21,9
Yaş	35,00	5,69
Eğitim		
Okuryazar değil	19	1,9
Okuryazar	51	5,1
İlköğretim	134	13,4
Lise	580	58,0
Üniversite	216	21,6

Çalışmaya dahil edilen ebeveynlerin çocuk sayısı median değeri 1 idi (1-5). Ebeveynlerin 169’u alerjik hastalığı mevcut olduğunu belirtmişken, 61 ebeveyn astım nedeniyle inhaler tedavi kullanmaktaydı. Çocuğunda alerjik hastalık olduğunu ifade eden ebeveyn sayısı 149 idi (Tablo 2). Astım/alerjik bronşit olan 114 çocuğun 74’ü erkek olup ortalama yaşı $4,4 \pm 3,06$ yıl idi.

Tablo 2: Alerjik Hastalık Durumu.

	n	%
Ebeveynde Alerjik hastalık		
Yok	831	83,1
Var	169	16,9
Çocuğunda alerjik hastalık		
Yok	851	85,1
Var	149	14,9
Alerjik bronşit	70	47
Astım	44	29,5
Egzema	18	12,0
Saman nezlesi	4	2,7
Ürtiker	5	3,4
Belirtilmemiş	8	5,4

Astım tedavisinde kullanılan ilaçlarla ilgili bilgi durumunu değerlendirmeye yönelik sorulara verilen yanıtlara bakıldığında ebeveynleri tarafından allerjik hastalığı olduğu bildirilen 149 çocuğun 111'inde (%74,5) astım/allerjik bronşit için ilaç kullanımı mevcuttu. İlaç olarak en sık (%35,1) beta agonist+inhale steroid kombinasyonu kullanılmaktaydı. İlaç kullananların 67'si (%60,4) ilaçları sürekli kullanırken 44'ü (%39,6) ilaçları şikayet olunca kullanılmaktaydı. İlaçları sürekli kullanmama nedeni olarak en sık (%50) ihmal cevabı verildi. Cinsiyete ve eğitim durumuna göre ilaç kullanım özellikleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 3).

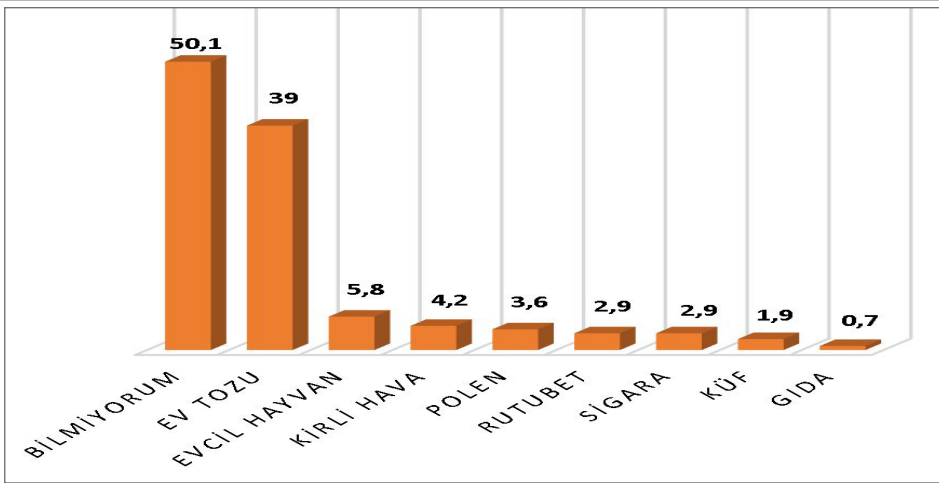
Tablo 3: Astım İçin İlaç Kullanım Durumu.

	n	%
İlaçların kullanılma sıklığı		
Sürekli	67	60,4
Şikayet olduğunda	44	39,6
İlacı sürekli kullanmadığımızda nedenleri		
İhmal	22	50
İyileştiğini düşünme	13	29,5
İlaç yan etkisi	9	20,4

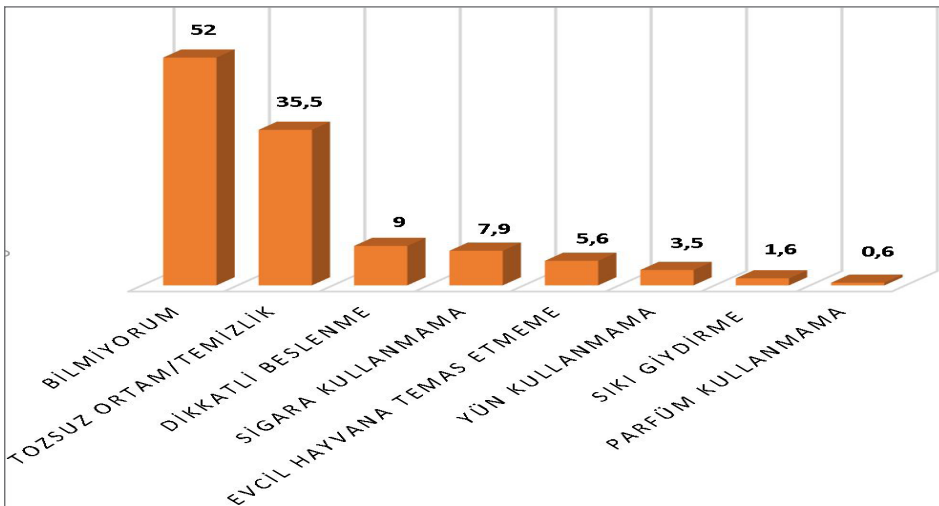
Allerjik astımı ortaya çıkaran etkenler sorusuna en sık (%50,1) bilmiyorum cevabı verilirken, 2.sıklıkta (%39) ev tozu ve 3.sıklıkta (%5,8) evcil hayvan cevabı verildi. Çocuğu astım atağında korumak için alınabilecek önlemler sorusuna en sık (%52) bilmiyorum cevabı verilirken, 2.sıklıkta (%35,5) tozsuz ortam/temizlik ve 3.sıklıkta (%9) dikkatli beslenme cevabı verildi (Şekil 1-2).

Astımı ortaya çıkardığı düşünülen etkenlere kadınlarda erkeklere göre polen cevabı verenlerin oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek ($p<0,05$) ve 'gıda' cevabı verenlerin oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük saptandı ($p<0,01$); astımı ortaya çıkardığı düşünülen etkenlere verilen diğer cevaplar bakımından cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Eğitim durumuna göre astımı ortaya çıkardığı düşünülen etkenler ve çocuğu astım atağında korumak için alınabilecekleri önlemler bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Çocuğunda allerjik hastalık varlığı ilköğretim mezunlarında okuryazarlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük oranda saptandı ($p:0,048$). Allerjik hastalığı olanlarda allerjik hastalığı olmayanlara göre çocuğunda allerjik hastalık varlığı daha yüksek oranda olmakla birlikte farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$); bu 2 grup arasında astım ortaya çıkardığı düşünülen etkenler ve astım atağında korumak için alabile-



Şekil 1: "Allerjik Astımı Ortaya Çıkaran Etkenler" Anket Cevapları (%).



Şekil 2: "Astım Atağında Korumak İçin Alınabilecek Önlemler" Anket Cevapları (%).

cekleri önlemler bakımından da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Çocuğunda alerjik hastalığı olanlarda çocuğunda alerjik hastalığı olmayanlara göre astımın ortaya çıkışının ev tozu, polen, rutubet, evcil hayvan, kirli hava, sigara, küf ve bazı gıdalardan kaynaklı olduğunu düşünenlerin oranları istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek ve bu soruya bilmiyorum cevabı verenlerin oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktü ($p<0,001$). Çocuğunda alerjik hastalığı olanlarda çocuğunda alerjik hastalığı olmayanlara göre çocuğu astım atağından korumak için alabilecekleri önlemler sorusuna sigara kullanmama, yün ve parfüm kullanmama, evcil hayvanla temas etmeme, dikkatli beslenme ve sıkı giydirme cevaplarını verenlerin oranları istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek (parfüm kullanmama için $p<0,05$ ve diğerleri için $p<0,001$) ve bu soruya bilmiyorum cevabı verenlerin oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük ($p<0,001$) saptandı. Bu 2 grup arasında sadece çocuğu astım atağından korumak için alabilecekleri önlemler sorusuna tozsuz ortam/temizlik cevabı verenlerin oranı bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4).

Tablo 4: Çocukta Alerjik Hastalık Varlığına Göre Ebeveynin “Etkenler Ve Önlemler” Konusunda Bilgi Durumu.

	Çocukta alerjik hastalık yok		Çocukta alerjik hastalık var		P
	n	%	n	%	
Alerjik astımı ortaya çıkardığı düşünülen etkenler					
Ev tozu	306	36,0	84	56,4	0,0001***
Polen	1	0,1	35	23,5	0,0001***
Rutubet	8	0,9	21	14,1	0,0001***
Evcil hayvan	35	4,1	23	15,4	0,0001***
Kirli hava	12	1,4	30	20,1	0,0001***
Sigara	15	1,8	14	9,4	0,0001***
Küf	1	0,1	18	12,1	0,0001***
Gıda	0	0,0	7	4,7	0,0001***
Bilmiyorum	477	56,1	24	16,1	0,0001***
Astım atağından korumak için alabilecekleri önlemler					
Bilmiyorum	479	56,3	41	27,5	0,0001***
Sigara kullanmama	34	4,0	45	30,2	0,0001***
Dikkatli beslenme	33	3,9	57	38,3	0,0001***
Yün kullanmama	6	0,7	29	19,5	0,0001***
Parfüm kullanmama	3	0,4	3	2,0	0,046*
Tozsuz ortam/temizlik	298	35,0	57	38,3	0,446
Evcil hayvana temas etmeme	38	4,5	18	12,1	0,0001***
Sıkı giydirme	5	0,6	11	7,4	0,0001***

TARTIŞMA

Çalışmamızda alerjik astımı ortaya çıkaran ve astım atağından koruyan etkenler konusunda ebeveynlerin bilgi düzeyinin ölçülmesi amaçlandı ve bu düzeyin düşük olduğu saptandı. Ek olarak havayolu reaktivitesi tanımlanırken “alerjik bronşit” teriminin, “astım” dan daha fazla tercih edilen bir isimlendirme olduğu görüldü. Ebeveynlerin astım terimi kullanımını tercih etmemelerinin nedeni; astımı kronik, tedavisi zor ve ürkütücü bir hastalık; alerjik bronşiti ise geçici bir durum olarak değerlendirmeleri olabilir. Diğer bir sebep de hasta yakınına havayolu reaktivitesini açıklamak için doktor tarafından da alerjik bronşit terimi astımdan daha sık seçilmiş bir tanı olmuş olabilir.

Çalışmamızda sürekli tedavinin gerekliliği hakkında da bilgi eksikliği olduğu ve bu durumun astım ilaçlarının kullanımını etkilediği görülmüştür. İlaçları şikayet oldukça kullandığını bildiren 44 ebeveynin %50’si ihmal nedeniyle, %29.5’i ise iyileştini düşündüğü için sürekli ilaç kullanmadıklarını belirtmişlerdir. Hedenrud ve ark. yaptıkları benzer bir anket çalışmasında da asemptomatik dönemlerde ilacın gereksiz olduğu inancı nedeniyle ilaç uyumsuzluğu olabileceği vurgulanmıştır. Laforest ve ark. ‘nın bir çalışmasında da katılımcıların üçte biri daha iyi hissettiklerinde inhale kortikosteroid kullanımını kesintiye uğrattıklarını bildirmişlerdir. Hasta ve hasta yakınlarının ilaçları düzenli kullanımı konusunda bilgilendirilmesi öncelikle hekimler için takibe ihtiyaç duyan bir eğitim görevidir. Bununla birlikte hastaların sağlık personeli tarafından verilen bilgiyi unutma eğiliminde olması da önemli bir zorluktur. Astım ilaçları satın alınan eczanelerde de bilgilendirme mutlaka yapılmalı, rutin kontrollerde hekim ve hemşireler tarafından bilgilendirmeler tekrarlanmalıdır (13, 14).

Simba ve arkadaşlarının astımlı hastaya bakım vericilerle yaptığı bir anket çalışmasında, astımı tetikleyen etkenler sorgulandığında %56.9 oranında kötü kokulu kimyasallar, % 87.07 oranında soğuk hava ve % 62.93 oranında güçlü parfümlerin astımlı hastayı tetiklediği cevabı alınmıştır (15). Çok az sayıda kişi (% 21.55) duygusal stres, (% 47.4) egzersiz, (% 11.21) hamamböceği ve (% 9.48) aspirin / ibuprofen şikkını işaretlemişlerdir. Bakım vericiler soruların yarısından fazlasına doğru cevap vererek % 72,4 ile bilgi düzeyinin oldukça yüksek olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada bakım vericilerin %38’i üniversite mezunu iken; %2 hasta hiç eğitim almamış kişilerdi. Bizim çalışmamızda ise tüm ebeveynlere baktığımızda çocuğu astım atağından korumak için alabilecekleri önlemler sorusuna en sık (%52) bilmiyorum cevabı verilirken, 2.sıklıkta (%35,5) tozsuz ortam/temizlik ve 3.sıklıkta (%9) dikkatli beslenme cevabı verildi. Bizim çalışmamızdaki ebeveynlerin % 7’si ilkökula dahi gitmemiş (okuyazar değil+okuyazar) ; üniversite mezunu sayısı ise %21 idi. Çalışmamızda eğitim durumuna göre cevaplar bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştı ancak “astımı ortaya çıkaran etkenler” ve “koruyucu önlemler” sorusuna en sık bilmiyorum cevabının verilmiş olmasının Simba ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya kıyasla

çalışma popülasyonumuzdaki daha düşük eğitim seviyesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Ancak çocuğunda alerjik hastalık olan ebeveynlerde “astımı ortaya çıkaran etkenler” ve “astım atağın- dan korumak için alınabilecek önlemler” sorularına “bilmiyorum” cevabı verenlerin oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur ($p<0,001$; $p<0,001$). Alerjik bir çocuk ile günlük yaşamın doğal olarak ebeveynler için daha fazla öğ- renmeyi sağladığını düşünmekteyiz.

Benzer şekilde İspanya'nın Kanarya Adala- rı'nda yapılan bir araştırmada, bir acil merkezde 95 astımlı çocuğun ebeveynleri görülmüş, bu ebeveyn- lerin yaklaşık % 80'inin astım alevlenmelerinin ana tetikleyici faktörlerini nasıl tanımlayacağını bilme- diği gösterilmiştir(16).

Yine Roncada ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da ebeveynlere uygulanan anketler ne- ticesinde ebeveynlerin astım hakkında yeterli bilgi seviyesinden daha düşük düzeyde olduğu gösteril- miştir (17). Farklı çalışmalarda sunulan bu sonuçlar arasındaki benzerlik, ebeveynlerin bilgi eksikliğinin farklı popülasyonlarda bir gerçek olduğunu ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda ebeveynlerin sigara içme duru- mu sorgulanmadığı için sigara kullanımı ile ebeveyn bilgi düzeyi arasındaki ilişki değerlendirilemedi. Ancak çalışmamızda astım ortaya çıkaran etkenler sorusuna “sigara” cevabı verilme oranının düşük (%2,9) olması dikkat çekicidir. Bu konuda ailelerin bilgi düzeyinin, toplumsal farkındalığın artırılması gerekmektedir.

Roncada ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada astımlı hastaların ebeveynleri çocuk göğüs hasta- lıkları polikliniğinden seçilmiş ve validiye edilmiş NACQ anket formu kullanılarak cevaplara göre bir skora sistemi yapılmış (17). Bizim popülasyo- numuzda hastalar genel pediatri polikliniğinden se- çilmiş, çalışmadaki tanımlar hastaların beyanına göre yer almış ve anket formunda bir skora sistemi kullanılmamıştır. Bu açılarından tanımların güvenilirli- ği daha düşüktür, bu durum çalışmamızın kısıtlılık- larından biridir.

SONUÇ

Çocuğunda alerjik hastalık mevcut olan hasta yakınlarının alerjik astımı ortaya çıkaran etkenler ve astımdan koruyucu önlemler konusunda bilgi düzeyleri diğer hasta yakınlarına kıyasla daha yük- sektir ancak tüm çalışmadaki ebeveynler değeri- lenildiğinde etkenler ve koruyucu önlemler soru- larına verilen “bilmiyorum” cevabının fazlalığı ile ihmal ve iyileştiğini düşünme nedeniyle sürekli ilaç kullanımının aksatılıyor olması bilgi düzeyinin yeterli olmadığını göstermektedir. Toplumda her an astımlı bir birey ile karşılaşma, ortak yaşama olasılığımız olduğundan astımın iyi kontrolü için tüm bireyle- rin semptomlar, tetikleyici faktörler ve koruyucu önlemler açısından bilgi düzeylerinin artırılması ge- rektilmektedir. Astımlı çocuğu olan ebeveynlere has- talık ve tedavinin önemi konusunda yeterli eğitim verilmelidir.

KAYNAKLAR

1. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2018 update) GINA*, <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/2018-GINA.pdf>
2. Ober C. *Perspectives on the past decade of asthma genetics. J Allergy Clin Immunol* 2005;116:274-8.
3. Holgate ST. *Genetic and environmental interaction in al- lergy and asthma. J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1139-46.
4. *Türk Toraks Derneği Astım Tanı ve Tedavi Rehberi 2016*, <https://www.toraks.org.tr/uploadFiles/book/file/1082017T-TD-Astim-Tani-ve-Tedavi-Rehberi-2016.pdf>
5. Propp P, Becker A. *Prevention of asthma: where are we in the 21st century? Expert Rev Clin Immunol* 2013;9:1267-78.
6. Lau S. *What is new in the prevention of atopy and asth- ma? Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013;13:181-6.
7. Arshad SH. *Primary prevention of asthma and allergy. J Allergy Clin Immunol* 2005;116:3-14.
8. Sheikh SI, Chrysler M, Ryan-Wenger NA, Hayes D Jr, McCoy KS. *Improving Pediatric Asthma Care: A Partnership between Pediatric Primary Care Clinics and a Free-Standing Children's Hospital. J Asthma* 2015:1-26.
9. DeWalt D, Dilling N, Rosenthal M, Pignone M: *Low pa- rental literacy is associated with worse asthma care measures in children. Ambul Pediatr* 2007, 7:25–31.
10. Lavoie KL, Bouchard A, Joseph M, Campbell TS, Favre- au H, Bacon SL: *Association of asthma self-efficacy to asthma control and quality of life. Ann Behav Med* 2008, 36:100–106.
11. Owton H, Allen-Collinson J, Siriwardena AN. *Using a narrative approach to enhance clinical care for patients with asthma. Chest* 2015:288-93.
12. Andrews, KL, Jones SC, Mullan J. *Asthma self manage- ment in adults: A review of current literature. Collegian: Aust- ralian J Nursing Practice, Scholarship and Research* 2013
13. Laforest L, El Hasnaoui A, Pribil C, Ritleng C, Os- man LM, Schwalm MS, et al. *Asthma patients' self-repor- ted behaviours toward inhaled corticosteroids. Respir Med.* 2009;103(9):1366–75.
14. Hedenrud T, Jakobsson A, El Malla H, Håkonsen H. *I did not know it was so important to take it the whole time” – self-reported barriers to medical treatment among individuals with asthma. BMC Pulm Med.* 2019;18;19(1):175.
15. Simba J, Marete I, Waihenya R, Kombe Y, Mwangi A, Mburugu P, Ogaro F. *Knowledge and perceptions on childhood asthma among care-takers of children with asthma at a Nati- onal Referral Hospital in Western Kenya: a descriptive study. Afri Health Sci.* 2018;18(4): 965-971.
16. García-Luzardo MR, Aguilar-Fernández AJ, Rodrigu- ez-Calzines N, Pavlovic-Nesic S. *Conocimientos acerca del asma de los padres de niños asmáticos que acuden a un servi- cio de urgencias. Acta Pediatr Esp.* 2012;70(5):196–203.
17. Roncada C, Cardoso TA, Buganca BM, Bischoof LC, Soldera K, Pitrez PM. *Levels of knowledge about asthma of parents of asthmatic children. Einstein (Sao Paulo)*2018; 7 ;16 (2)

Tubal Geçirgenlik Değerlendirilmesinde Histerosalpingografi mi? Laparoskop mi?: İnfertil Olguların Retrospektif Analizi

Hysterosalpingography or Laparoscopy in the Diagnosis of Tubal Permeability? : Retrospective Analysis of Infertile Cases

Dilşad HERKİLOĞLU ¹, Şefik GÖKÇE ²

1. Yeniüzyıl Üniversitesi Özel Gaziosmanpaşa Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Histerosalpingografi (HSG), infertil kadınlarda tuba uterinallerin yapısını, açıklığını ve uterus anomalilerini değerlendirmede en sık kullanılan tetkiktir. İnfertil kadınlarda tubaların yapısı ve açıklığının tanısı HSG ve laparoskop (L/S) ile konmaktadır. L/S günümüzde infertilitenin tubal nedenlerinin tanımlanmasında en güvenilir yoldur. Çalışmamızda tubal geçirgenliğin değerlendirilmesinde HSG ve L/S'nin tanı koymadaki yerini göstermeyi amaçladık.

Gereçler ve Yöntem: Çalışmaya 1 Ağustos 2015 ile 1 Nisan 2017 tarihleri arasında hastanemizin kadın doğum polikliniklerine infertilite nedeni ile başvuran HSG'de bilateral tubal geçirgenlik saptanmayan 64 hasta dahil edildi. Bilateral tubal tıkanıklık ön tanısı ile L/S uygulanan hastalarda tubal serbest metilen mavisi geçişi değerlendirildi.

Bulgular: HSG sonucunda bilateral tubal geçirgenlik olmayan 64 infertil hastaya yapılan L/S sonucunda 22 (%34,38) hastanın her iki tüpünün açık olduğu, 26 (%40,63) hastanın her iki tüpünün kapalı olduğu, 16 (%25) hastanın bir tüpünün açık olduğu izlendi. 64 hastadan 26'sının HSG ve L/S bulguları korele idi.

Sonuç: HSG, kadın infertilitesinin araştırılmasında kullanılan ilk basamak tanı yöntemidir. HSG sonucunda bilateral tubal tıkanıklık izlenen hastalarda kesin tanı için ikinci basamak olarak tanısal L/S yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: histerosalpingografi, infertilite, laparoskop

ABSTRACT

Objective: Hysterosalpingography (HSG) is the most commonly used test in the investigation of the structure and patency of the tube uterine and uterine anomalies in infertile women. The structure and patency of tuba in infertile women is diagnosed by HSG and laparoscopy (L / S). L / S is currently the most reliable way to identify tubal causes of infertility. In this study, we aimed to show the role of HSG and L / S in the diagnosis of tubal permeability.

Material and Methods: Between August 1, 2015 and April 1, 2017, 64 patients who admitted to the obstetrics and gynecology outpatient clinics of our hospital with the request of a child who had no bilateral tubal permeability were included in the study. Free methylene blue passage to both tubes was evaluated in patients who underwent L / S for tubal permeability indication.

İletişim

Sorumlu Yazar: Dilşad HERKİLOĞLU

Adres: Yeniüzyıl Üniversitesi Özel Gaziosmanpaşa Hastanesi, Kadın Hast. ve Doğum, Merkez Mah. Çukurçeşme Cad. İstanbul, Türkiye

Tel: +90 (542) 842 3742

E-Posta: dilsadherkiloglu@hotmail.com

Makale Geliş: 26.02.2020

Makale Kabul: 29.05.2020

DOI: http://dx.doi.org/10.16948/zktipb.694701

Results: L / S was performed on 64 infertile patients without bilateral tubal permeability at HSG. Both tubes were open in 22 (%34,38) patients, both tubes were closed in 26 (%40,63) patients and one tube was open in 16 (%25) patients. Of the 64 patients, 26 had correlated HSG and L / S findings.

Conclusion: Conclusion:HSG is the first line diagnostic method used in the investigation of female infertility. L / S is the gold standard method for the detection and treatment of tubal factor. If bilateral obstruction is observed as a result of HSG, diagnostic L / S should be performed.

Keywords: hysterosalpingography, infertility

GİRİŞ

Histerosalpingografi (HSG) kadın infertilitesinin araştırılmasında uterus ve tubaların değerlendirilmesi açısından önemli bir incelemedir. İlk basamak tetkik olarak HSG, infertil kadınlarda tuba uterinallerin yapısını, açıklığını ve uterus anomalilerini araştırmada en sık kullanılan tetkiktir (1). İnfertil kadınlarda tubaların yapısı ve açıklığı HSG ve laparoskop (L/S) ile değerlendirilmektedir (2).

Kadın infertilitesinde tubal faktörün en sık nedenleri endometriyozis, enfeksiyon ya da operasyona bağlı adezyonlardır. L/S günümüzde infertilitenin tubal nedenlerinin tanımlanmasında en güvenilir yoldur (3). Tanısal L/S ile tüm pelvis incelendiğinde peritubal lezyonlar ve tubal fonksiyonlar değerlendirilerek eş zamanlı tedavide yapılabilmektedir (4). Diğer patolojik bulguları da saptaması, L/S'yi üstün kılan yöntem haline getirmiştir (2).

Bu çalışma ile kadın infertilitesinde önemli yeri olan tubal geçirgenliğin değerlendirilmesinde HSG ve L/S'nin sonuçlarını göstermeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya 1 Ağustos 2015 ile 1 Nisan 2017 tarihleri arasında hastanemizin kadın doğum polikliniklerine infertilite nedeni ile başvuran HSG sonuçlarında bilateral tubal geçirgenlik saptanmayan 64 hasta dahil edildi. 40 yaş üstü, endometrioma, uterin faktör ve tek taraflı geçirgenliği olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. 21 ile 40 yaş arası, düşük over rezervi olmayan, HSG sonucunda bilateral tubal tıkanıklık saptanan primer ve sekonder infertil hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik bilgileri için dosyaları retrospektif olarak tarandı. Her hastadan çalışma öncesi onam alındı. Histerosalpingografi, adet döneminin 7. ila 10. günleri arasında radyoloji polikliniğinde yapıldı.

Yağ bazlı bir radyoaktif opak malzeme (Lipidol ultra grip, 480 mg / 10 mi) kullanılarak lokal anestezi altında gerçekleştirildi. Uterus boşluğu ve tüpler opak malzeme ile doldurulduğunda ve tüplerin her iki tarafında bir taşma görüldüğünde veya herhangi bir taşma olmadan tüplerin maksimum dolumu gözlemlendiğinde grafi çekildi. HSG bulguları; hiçbir tubal oklüzyon saptanmayan, tek taraflı tubal oklüzyon veya iki taraflı tubal oklüzyon saptanan (kısmi veya total oklüzyon) hastalar olarak sınıflandırıldı. Uterin kavite anormallikleri de kaydedildi. HSG sonrası, sadece bilateral tubal oklüzyon tanısı konulan hastalara laparoskopi planlandı. Laparoskopi, menstrüel siklusun foliküler fazında genel anestezi altında yapıldı. Bilateral overler, fallop tüpü, uterus ve diğer pelvik yapıların değerlendirilmesinden sonraki laparoskopik gözlem sırasında, tubal açıklık kromopertubasyon ile değerlendirildi; pelvik adezyonlar, endometriozis varlığı ve diğer patolojilerin varlığı belirlendi. L/S sonucu ile HSG'nin tanısı doğrulandı. L/S sonucunda tek taraflı tubal oklüzyon olması ve her iki tüpün açık olması HSG teşhisi yanlış olarak kaydedildi. L/S'de her iki tubanın oklüzyonunun izlenmesi durumunda HSG teşhisi doğru olarak kabul edildi. Bu çalışma Helsinki Bildirgesi uyarınca yapıldı ve kurumsal etik komitesinin onayı alındı. İstatistiksel analizde Windows için SPSS paket programı kullanıldı (SPSS 10, Chicago, IL, ABD). Verilerin analizinde ki-kare testi kullanıldı. P <0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

HSG sonucunda bilateral tubal geçirgenlik olmayan 64 infertil hastaya yapılan L/S sonucunda 22 (%34,38) hastanın her iki tüpünün açık olduğu, 26 (%40,63) hastanın her iki tüpünün kapalı olduğu, 16 (%25) hastanın bir tüpünün açık olduğu izlendi. 64 hastadan 26'sının HSG ve L/S bulguları korele idi (Tablo 1).

Tablo 1: HSG sonrası L/S yapılan hastaların sonuçları.

Laparoskopi	HSG Teşhisi		
	Yanlış Teşhis	Doğru Teşhis	Total
	n(%)	n(%)	n(%)
Bil Tubal açık	22 (57,89)	0 (0)	22 (34,38)
Bil Tubal Geçiş İzlenmedi	0 (0)	26 (100)	26 (40,63)
Sağ (+) Sol (-)	9 (23,68)	0 (0)	9 (14,06)
Sol (+) Sağ (-)	7 (18,42)	0 (0)	7 (10,94)

Tablo 2: HSG sonuçlarının primer ve sekonder infertilite ile ilişkisi.

	HSG Teşhisi			P Değeri
	Yanlış Teşhis	Doğru Teşhis	Total	
	n(%)	n(%)	n(%)	
Infertilite				
Primer	34 (89,47)	21 (80,77)	55 (85,94)	0,467
Sekonder	4 (10,53)	5 (19,23)	9 (14,06)	
Sonuç (Gebe)				
Gebelik Yok	32 (84,21)	22 (84,62)	54 (84,38)	1
Gebelik Var	6 (15,79)	4 (15,38)	10 (15,63)	

Hastaların 55'i (%85,94) primer infertil, 9'u (%14,06) sekonder infertil idi. 64 hastadan 38'ine bakıldığında bilateral tubal oklüzyon olmadığı, dolayısıyla HSG'de yanlış teşhis konduğu izlendi. Yanlış teşhis olarak değerlendirilen bu hastaların 34'ü (%89,47) primer infertil, 4'ü (%10,53) sekonder infertil idi (Tablo 2). Hastaların yaş ortalamaları 31,1 yıl idi.

Çalışmaya göre 28 yaşından sonra HSG'nin yanlış teşhis koyma oranında artma izlendi (p<0,05) (Tablo 3).

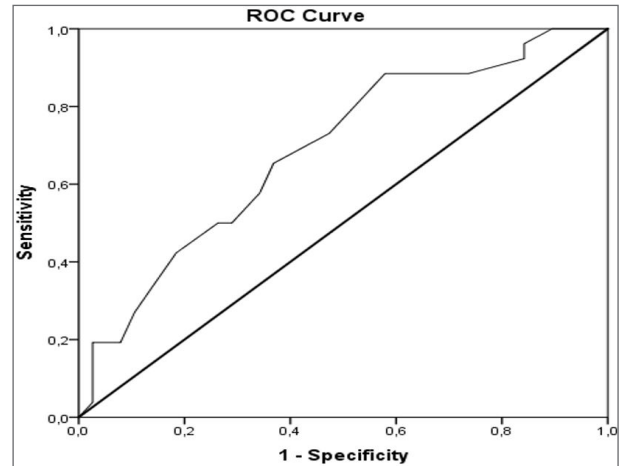
Tablo 3: HSG sonuçlarına yaş faktörünün etkisi.

Cut off	HSG Yanlış Teşhis	HSG Doğru Teşhis	AUC±SE.	Odds Ratio (%95 G.A)	P Value
	n(%)	n(%)			
Yaş					
>28	16 (42,11)**	3 (11,54)	0,688±0,067	5,6 (1,4 - 21,8)	0,011
≤28	22 (57,89)	23 (88,46)*			

Roc (Receiver Operating Curve) Analysis (Honley&Mc Nell - Youden index J) AUC: Area under the curve / **C.I:** Confidence interval **SE:** Standart Error *Sensitivity **Specificity

28 yaş üstü 19 hastanın 16'sına HSG ile bilateral tubal oklüzyon tanısı konulurken sonrasında yapılan L/S'de en az bir tüpünün açık olduğu izlendi. 28 yaş altı 45 hastanın 23'ünde L/S ile de bilateral tubal oklüzyon izlendi (Şekil 1).

Şekil 1: HSG sonuçlarına yaş faktörünün etkisi ROC eğrisi analizi.



TARTIŞMA

HSG, kadın infertilitesi araştırılırken uterus ve tubaların değerlendirilmesinde ilk basamak tanı yöntemidir (2,4). Birçok çalışmanın sonucunda infertilite tanısında HSG'nin önemli bir yeri olduğu ileri sürülmüştür (5). L/S'nin, HSG'de tek veya çift taraflı tıkanıklık olan ya da HSG bulgularının şüpheli olduğu vakalarda ve nedeni açıklanamayan vakalarda yapılması gerektiğini belirtilmiştir (5). İnfertil olgularda yapılan bir çalışmada hastaların HSG'si yapıldıktan sonra L/S'leri yapılmış ve HSG'nin tubal açıklık saptanmasında duyarlılığı % 64.1 iken özgüllüğü % 67.7 olarak hesaplanmıştır (6). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde 64 hastadan 26'sının (%40,63) HSG ve L/S sonucu korele izlendi. Tshabu-Aguemon ve ark yaptığı çalışmada tubal oklüzyonda HSG-L/S uyumu % 46.84 izlenmiştir (7). Bu sonuçlara göre, her iki tanısal yöntem arasındaki uyumsuzluk, HSG ile bazı proksimal obstrüksiyonların tubal spazm olarak değerlendirilmesi ile açıklanabilir.

HSG'de saptanan ve spazm sonucu yanlış proksimal tubal obstrüksiyon tanısı konması nedeniyle, tanıyı doğrulamak için L/S gerekli hale gelmektedir.

Broeze ve arkadaşlarının tubal patolojilerin, HSG ile tanısı konulu meta-analizinde, bilateral tubal patoloji görülme prevalansının % 15 olduğu ve çalışmalarda % 9 ile % 21 arasında değiştiği belirtilmiştir (8). Sağda % 8.8 solda % 7.6 oranında tubal tıkanma izlenmesi üzerine sağda daha sık olduğu belirtilmiştir (8). Sağ fallop tüpünün tutulumunun yüksek sıklığı, daha önce geçirilmiş apandisit ve cerrahi komplikasyonları ile ilişkilendirilmiştir (9). Bizim çalışmamızda, L/S sonrası 64 hastanın 7'sinde (%18,42) sağda tıkanıklık, 9'unda (%23,68) solda tıkanıklık izlenmiştir. Bizim çalışmamızda görece solda tıkanıklığın daha fazla izlenmesi hasta sayısının diğer çalışmalara göre daha az olması, önceden geçirilmiş cerrahi öyküsü ve operatör farklılıkları ile ilişkilendirilebilir.

İnfertil kadınlarda, primer infertilitenin HSG için en yaygın endikasyon olduğu gözlenmiştir (9). Bizim de çalışmamızda 64 hastanın 55'i (%85,94) primer infertil, 9'u (%14,06) sekonder infertil idi. İnfertil hastalarda HSG'nin tanı koymadaki yerini değerlendiren 20 çalışmalık meta analizde 4000 infertil kadın incelenmiştir (10). Metaanaliz sonucunda bazı yazarlar HSG'nin tubal tıkanıklık tanısını koymada yeterli olduğunu, sonrasında L/S gerekmediğini, ancak normal bir HSG'nin normal tubal yapıyı, peritoneal faktörleri ve diğer pelvik patolojileri kanıtlamakta yetersiz olduğunu bildirmişlerdir (10). Yuval Lavy ve ark. yaptıkları çalışmada HSG sonucunda bilateral tubal oklüzyon bulunan hastalara L/S önerilmesi gerektiğini belirtmişlerdir. Bu hastaların %30'unda tüpler açık bulunabilmektedir (4). Bu durumun önemi in vitro fertilizasyon (IVF) aşamasına geçmeden önce infertilite tedavisi olasılığıdır. Özellikle olumsuz sonuçlarda HSG'nin geçerliliği yüksektir. IVF ile doğrudan devam etmek yerine L/S yapmak hamilelik süresini geciktirebilse de, HSG'de bilateral tubal oklüzyonlu hastaların önemli bir kısmı L/S sonrası yönetim planı değişikliği nedeniyle IUI'ye yönlendirilebilir (11). Aynı şekilde diğer bir çalışmada da HSG bulguları, özellikle bilateral proksimal tubal oklüzyon için pozitif prediktif değer göstermekle birlikte, HSG'nin tubal açıklığı doğru bir şekilde tanımlamak için sınırlı bir değeri olduğu görülmüştür. Bu nedenle, anormal HSG bulguları olan hastalarda infertilite nedenleri olarak peritubal adezyonların ve hafif-orta endometriozisin varlığını ekarte etmek için L/S 'nin gerekli olduğu belirtilmiştir (12). Çalışmamızda HSG'de kapalı görülen 64 vakanın 22'sinin (%34,38) tubalarını açık olarak saptadık. Biz de verilerimiz sonucunda bilateral tubal tıkanıklık saptanan hastalarda L/S yapılmasını önermekteyiz. İnfertil hastalarda özellikle L/S ile adezyon ve diğer patolojik durumlar açısından da aynı anda tedavi edilmesiyle maliyet ve zaman kaybı azalacaktır.

L/S günümüzde tubal oklüzyonu değerlendirmede en son tanı yöntemi olarak belirlenmiştir (9). Ben W ve ark. yaptıkları çalışmada L/S'lerin %24'ünde oklüzyon saptamışlardır. İki taraflı oklüzyonun fertilitiyi ciddi olarak, tek taraflı patolo-

jilerin fertilitiyi daha az etkilediğini göstermişlerdir (9). L/S'nin tubal faktör tanısı koymada HSG'ye göre daha üstün kabul edilmesine rağmen minimal noninvaziv bir yöntem olması nedeniyle ilk seçenek HSG olmalıdır (9).

SONUÇ

HSG, kadın infertilitesinin araştırılmasında kullanılan ilk basamak tanı yöntemidir. L/S ise tubal faktörün saptanmasında ve tedavisinde en önemli yöntemdir. HSG sonuçları ve L/S sonuçları infertilite tubal faktör değerlendirmesinde birbirlerini tamamlayıcı niteliktedir. L/S ile her ne kadar kesin tanı konulsada HSG minimal invaziv olduğundan dolayı, tanı amacıyla ilk yapılmasının doğru olacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Balasch J. Investigation of the infertile couple: investigation of the infertile couple in the era of assisted reproductive technology: a time for reappraisal *Hum Reprod* 2000; 15: 2251-2257.
2. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Female Infertility. Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Clinical Gynecologic Endocrinology And Infertility* Copyright Lippincott Williams & Wilkins, 1999; 1014.
3. Mol BW, Collins JA, Burrows EA, van der Veen F, Bossuyt PM. Comparison of hysterosalpingography and laparoscopy in predicting fertility outcome. *Hum Reprod* 1999; 14: 1237-1242.
4. Lavy Y, Lev-Sagie A, Holtzer H, Revel A, Hurwitz A. Should laparoscopy be a mandatory component of the infertility evaluation in infertile women with normal hysterosalpingogram or suspected unilateral distal tubal pathology? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 114: 64-68.
5. Duraker, Rafet & demir, Berfu & Dilbaz, Berna & Akkurt, Mehmet & Kocak, Muberra & Tasci, Yasemin & Goktolga, Umit. (2011). Comparisons of Hysterosalpingography and Laparoscopy Results in the Diagnosis of Tubal Occlusion. *Journal of Turkish Society of Obstetric and Gynecology*. 8. 40-43. 10.5505/tjod.2011.89266.
6. Öndeş BO, Dilbaz B, Koçak M, Demir B, Haberal A. The use of chlamydial serology to improve the diagnostic value of hysterosalpingography in the evaluation of tubal patency *Turkiye Klinikleri J Gynecol Obsi* 1999;9(3):193-8
7. Tshabu-Aguemon C, Ogoudjobi M, Obossou A, King V, Takpara I, Alihonou E. Hysterosalpingography and laparoscopy in evaluating fallopian tubes in the management of infertility in Cotonou, Benin Republic. *J West Afr Coll Surg*. 2014 Apr-Jun;4(2):66-75.
8. Broeze KA, Opmeer BC, Van Geloven N, Coppus SF, Collins JA, Den Hartog JE, et al. Are patient characteristics associated with the accuracy of hysterosalpingography in diagnosing tubal pathology? An individual patient data meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2011;17:293-300.
9. Okafor CO, Okafor CI, Okpala OC, Umeh E. The pattern of hysterosalpingographic findings in women being investigated for infertility in Nnewi, Nigeria. *Niger J Clin Pract*. 2010;13:264-7.
10. Corson SL, Cheng A, Gutmann JN. Laparoscopy in the "normal" infertile patient: a question revisited. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2000; 7: 317-324.
11. Berker B, Şükür YE, Aytaç R, Atabekoğlu CS, Sönmezer M, Özmen B. Infertility work-up: To what degree does laparoscopy change the management strategy based on hysterosalpingography findings? *J Obstet. Gynaecol. Res*. Vol. 41, No. 11: 1785-1790, November 2015 doi:10.1111/jog.12803
12. Goynumer G, Yetim G, Gokcen O, Karaaslan I, Wetherilt L, Durukan B. Hysterosalpingography, Laparoscopy or Both in the Diagnosis of Tubal Disease in Infertility. *World Journal of Laparoscopic Surgery*.1(2): 23-26.May 2008. DOI: 10.5005/jp-journals-10007-1054.

Profilaktik Serklaj ve Acil Serklaj Operasyonlarının Perinatal Sonuçlarının Karşılaştırılması: 10 Yıllık Deneyim

Comparison of Perinatal Outcomes of Prophylactic and Emergency Cerclage: Ten Years of Experience

Adile Yeşim AKDEMİR¹, Büşra AYNALI¹, Mustafa Çağatay BÜYÜKUYSAL¹, Görker SEL¹
İnan İlker ARIKAN², Aykut BARUT¹, Ülkü ÖZMEN¹, Müge HARMA¹, Mehmet İbrahim HARMA¹

1. Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Zonguldak, Türkiye

2. Beykent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Preterm doğumu önlemek amacıyla servikal yetmezlik saptanıp profilaktik serklaj ve acil serklaj operasyonu yapılmış olan olguların perinatal sonuçlarını karşılaştırmak.

Gereçler ve Yöntem: Ocak 2009 - Ocak 2019 arasında Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde serklaj yapılmış olan hastaların medikal bilgileri retrospektif olarak incelendi. Servikal yetmezlik ile ilişkili bir veya daha fazla ikinci trimester gebelik kaybı hikayesi bulunan ya da servikal yetmezlik nedeniyle daha önce serklaj yapılmış olan hastalar profilaktik serklaj grubu olarak, ikinci trimesterde ağrısız servikal dilatasyon ve/veya membranların vajene prolabe olduğu saptanarak serklaj yapılan olgular ise acil serklaj grubu olarak ayrıldı. Gruplar arasında gebelik süresince gelişen komplikasyonlar, perinatal sonuçlar ve inflammatuar belirteçlerden lökosit (WBC), periferik kan nötrofil-lenfosit oranı (NLR) ve trombosit - lenfosit oranı (PLR) karşılaştırıldı.

Bulgular: Yirmi yedi olgudan oluşan profilaktik serklaj grubunda canlı doğum oranı %96,6 iken, 16 olgudan oluşan acil serklaj grubunda canlı doğum oranı yine oldukça yüksek bir oran olan %81,3 olarak saptandı. Profilaktik serklaj ve acil serklaj yapılan hastaların canlı doğum oranı, doğum haftası, preterm doğum oranı ve doğum kilosu her iki grupta da benzerdi ($p=0,137$; $p=0,179$; $p=0,085$; $p=0,602$). Acil serklaj yapılan olguların servikal dilatasyonları 1-4 cm arasında değişmekteydi. Beş olguda servikal dilatasyon ≥ 3 cm ve membranlar prolabe idi, bu olguların sadece biri (%20) canlı term doğumla sonuçlandı. Acil serklaj grubunda lökosit (WBC) sayısı profilaktik serklaj grubundan daha yüksek bulundu ($p=0,037$). Buna karşılık NLR, PLR, nötrofil, lenfosit ve trombosit sayısı ise her iki grupta farksız saptandı. Tüm olgular içinde preterm doğumlar ile term doğumlar arasında yapılan karşılaştırmada ise WBC, NLR ve PLR değerleri açısından fark saptanmadı.

Sonuç: Acil serklaj operasyonunun perinatal sonuçları profilaktik serklaj operasyonu ile benzer ve her iki grupta da canlı doğum ve term doğum oranları yüksek saptanmıştır. Bununla beraber acil serklaj yapılan grupta servikal dilatasyonun ≥ 3 cm olduğu olgularda ise neonatal mortalite, abortus ve preterm prematür membrane rüptürü oranı yüksektir. Bu bulgular özellikle acil serklaj yapılacak hastaların seçiminde dikkatli olmak gerektiğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: preterm doğum, servikal serklaj, servikal yetmezlik, nötrofil-lenfosit oranı, trombosit-lenfosit oranı

ABSTRACT

Objective: To compare perinatal outcomes of prophylactic cerclage and emergency cerclage operations in patients with cervical insufficiency to prevent preterm birth.

Material and Methods: A retrospective study was conducted between June 2009 and June 2019 in University of Bulent Ecevit, Obstetrics and Gynecology Department. All medical records were evaluated. Patients with history of one or more second-trimester pregnancy losses related to painless cervical dilation and in the absence of labor or abruptio placentae or history of prior cerclage due to painless cervical dilation in the second trimester were included to prophylactic cerclage group and patients with painless cervical dilation and/or prolapsed membranes at physical examination in the second trimester were included to emergency cerclage group. Pregnancy complications, perinatal outcomes and inflammatory markers such as WBC count, neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), platelet-lymphocyte ratio (PLR) were assessed.

Results: Live birth rate were 96,6% in prophylactic cerclage group which was consisted of 27 patients and 81,3% in emergency cerclage group which was consisted of 16 patients. Similarity were observed in comparison of live birth rate, gestational age at birth, preterm birth rates and birthweight between both groups ($p=0,137$; $p=0,179$; $p=0,085$; $p=0,602$). Cervical dilatation was between 1 and 4 cm in emergency cerclage group. Cervical dilatation were ≥ 3 cm and membranes were prolapsed in 5 patients. Only one of five patient's pregnancy was resulted with term birth. WBC count were higher in emergency cerclage group than prophylactic cerclage group ($p=0,037$). On the contrary, no difference was seen in comparison of NLR, PLR, neutrophil, lymphocyte, and platelet count between groups. Likewise, WBC, NLR and PLR were not different between the patients who were delivered preterm and term in all groups.

Conclusion: Our study suggests that, both prophylactic cerclage and emergency cerclage increases the live birth and term birth rates. However increased neonatal mortality, abortus and preterm premature membrane rupture rates were observed in patients with cervical dilatation ≥ 3 cm. Patients must be evaluated carefully before emergency cerclage operation.

Keywords: preterm birth, cervical cerclage, cervical insufficiency, neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio

GİRİŞ

Otuz yedinci gebelik haftası tamamlanmasından önce gerçekleşen doğumlar, preterm doğum olarak adlandırılır. Türkiye'de preterm doğum oranı %12 olarak bildirilmiş, neonatal mortalite ve morbiditenin önemli bir nedeni olduğu gösterilmiştir (1). Preterm doğuma yol açabilecek faktörlerden biri servikal yetmezliktir ve ikinci trimesterde kontraksiyon veya doğum belirti ve bulgularının yokluğunda serviksin gebeliği koruyamaması olarak tanımlanmıştır (2).

İletişim

Sorumlu Yazar: Dr Öğr. Üyesi Yesim AKDEMİR

Adres: Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD. 67600 Esenköy, Kozlu, Zonguldak, Türkiye

Tel: +90 (505) 497 04 07

E-Posta: yesimakdemir@yahoo.com

Makale Geliş: 22.04.2020

Makale Kabul: 12.06.2020

DOI: <http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.725239>

Preterm doğumu önlemek ve servikal yetmezliği tedavi etmek için yapılmış birçok çalışmada servikal serklaj, progesteron, vajinal pesser ve yatak istirahatinin etkilerini araştırılmıştır (3-8). Fakat çalışmaların heterojen olması ve çoğunluğunun retrospektif vaka serileri olarak yayınlanmış olması nedeniyle pek çok klinisyen servikal yetmezlik tedavisinde fikir birliğine varamamıştır.

Mc Donald tüm gebelerin %1'inde servikal yetmezliğe bağlı ağrısız servikal dilatasyon tespit etmiş, bu dönemde servikal serklaj sutürasyonunun preterm doğumu engelleyeceğini saptamıştır (9). Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği (ACOG) servikal serklaj endikasyonlarını üç grupta toplamıştır: Doğum eylemi veya plasenta dekolmanı yokluğunda, ağrısız servikal dilatasyonla ilişkili bir veya daha fazla ikinci trimester gebelik kaybı, ve ikinci trimesterde ağrısız servikal dilatasyon nedeniyle önceki serklaj hikayesi (Öykü endike – Prof-laktik serklaj), önceki gebelikte 34 hafta öncesinde spontan erken doğum varlığında, mevcut gebelikte gebeliğin 24. haftası öncesi servikal uzunluğun 25 mm ve altında olması (Ultrason endike serklaj) ve ikinci trimesterde ağrısız servikal dilatasyon saptanması (Fizik muayene endike serklaj - Acil serklaj) (2).

Prof-laktik serklaj sonrasında yüksek yenidoğan viabilitesi (%85-93) bildirilmiş fakat acil serklajın başarısı tartışma konusu olmuştur (10-12). Acil serklajın ekspektan yaklaşım ile karşılaştırıldığı çalışmalarda, acil serklajın erken doğum oranını azalttığı, yenidoğan sağ kalımını arttırdığı saptanmış olsa da (13,14), perinatal sonuçların prof-laktik serklaj kadar iyi olmadığı bildirilmiştir (15, 16). Buna karşılık Gluck ve ark. ise prof-laktik ve acil serklaj grupları arasında doğum haftası, doğum kilosu, preterm doğum oranı açısından fark olmadığını göstermişlerdir (17). Serklaj endikasyonlarının çok çeşitli olması ve acil serklaj yapılan hastaların fizik muayene bulgularındaki çeşitlilik, acil serklajın klinik pratikteki başarısı hakkında karar vermeyi güçleştirmektedir.

Biz de bu çalışmamızda Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Hastanesi'nde son 10 yıl içinde yapılmış olan prof-laktik serklaj ve acil serklaj operasyonu yapılmış olan olguları inceledik ve bu iki gruptaki olguların perinatal sonuçlarını karşılaştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra Ocak 2009 - Ocak 2019 arasında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde serklaj yapılmış olan hastaların medikal bilgileri retrospektif olarak incelendi.

Hastaların demografik özellikleri (yaş, gravida, parite, preterm doğum, 1. ve 2. trimester abortus ve serklaj hikayesi), klinik özellikleri (serklajdan sonra doğuma kadar geçen süre, bu sürede gelişen tokolitik, progesteron ve kortikosteroid tedavisi ihtiyacı), gebelik süresince gelişen komplikasyonlar [erken doğum tehdidi (EDT), preterm prematür membran rüptürü (PPMR), preeklampsi, gestasyo-

nel diabetes mellitus (GDM), koryoamnionit], doğum bilgileri ve neonatal sonuçları (doğum haftası, preterm doğum oranı, canlı doğum oranı, neonatal mortalite, doğum kilosu, 5. Dakika Apgar skoru ve umbilikal kord PH'sı) dosyalardan edinildi. Ayrıca serklaj öncesinde rutin araştırılmış olan hemogram parametreleri bilgileri kullanılarak daha öncesinde preterm doğum öngörüsünde tanınal ve prognostik faktör olduğu gösterilmiş olan periferik kan nötrofil-lenfosit oranı (NLR) ve trombosit-lenfosit oranı (PLR) hesaplandı (18,19).

Tüm serklaj işlemleri yapısal ve kromozomal fetal anomali saptanmamış, tekil gebeliklere uygulandı. Servikal yetmezlik ile ilişkili bir veya daha fazla ikinci trimester gebelik kaybı hikayesi bulunan ya da servikal yetmezlik nedeniyle daha önce serklaj yapılmış olan hastalar prof-laktik serklaj grubuna dahil edildi. İkinci trimesterde ağrısız servikal dilatasyon ve/veya membranların vajene prolabe olduğu saptanarak serklaj yapılan hastalar ise acil serklaj grubu olarak ayrıldı.

Toplam 52 serklaj olgusundan 9'u dışlandı. Dışlanan olguların 4'ü 24. gebelik haftası öncesi servikal uzunluğun 25 mm ve altında saptanıp ultrason endike serklaj yapılmış olan olgular, 2'si vajinal kanama veya ağrı şikayeti devam eden ve 3'ü perinatal ve neonatal sonuçlarına ulaşılamayan hastalardı.

Acil serklaj uygulanan hastalarda vajinal enfeksiyon saptanması durumunda uygun antibiyotik ile tedavileri yapıldı, prof-laktik serklaj grubunda ise işlem öncesinde antibiyotik uygulanmadı. Hastaların tümüne genel anestezi eşliğinde Trendelenburg pozisyonunda Mersilene tape (Ethicon, US) ile McDonald serklaj sutürasyonu yapıldı. Membranların prolabe olduğu hastalarda serklaj öncesinde mesane dolduruldu ve gerekli ise membranlar ince bir ıslak gazlı bez ile geriye itildi. Post operatif dönemde tokolitik, progesteron, antibiyotik, kortikosteroid tedavileri rutin olarak uygulanmadı. Serklaj sutürleri doğum eylemi başladığında açıldı.

Çalışmanın istatistikleri SPSS 19.0 paket programında yapıldı. Nitel değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler frekans ve yüzde ile, nicel değişkenler aritmetik ortalama, medyan, minimum ve maksimum değerleriyle verildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin 2 grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Nitel değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Yates ki-kare testi kullanıldı. Çalışmadaki tüm istatistiksel analizlerde p değeri 0,05 in altındaki sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Prof-laktik serklaj grubu 27 olgudan, acil serklaj grubu 16 olgudan oluşmaktaydı. Gruplar arasında yapılan karşılaştırmada yaş, parite, preterm doğum ve 1. trimester abortus sayısı, ve geçirilmiş serklaj sayısı açısından fark gözlenmezken, parite [4 (2-5) vs 3 (1-4), p=0,005] ve 2. trimester abortus sayısı (p=0, 029; Tablo 1) prof-laktik serklaj grubunda acil serklaj grubundan daha yüksekti.

Serkraj yapılan gebelik haftası acil serklaj grubunda 17,5 (12-26) iken, profilaktik serklaj grubunda 14 (10-19) idi ($p=0,001$). Profilaktik serklaj yapılan grupta servikal dilatasyon bulunmazken, acil serklaj grubunda servikal dilatasyon 1-4 santimetreydi ve profilaktik serklaj grubundan yüksekti ($p<0,001$; Tablo 1).

Tablo 1: Olguların demografik karakteristikleri ve obstetrik hikayeleri.

	Profilaktik serklaj n(27)	Acil serklaj n(16)	p
Yaş*	30 (21-39)	32 (23-38)	0,521
Gravida*	4 (2-5)	3 (1-4)	0,005
Parite*	1 (0-3)	1 (0-2)	0,434
Preterm doğum öyküsü n(%)			
0	16 (59,3)	12 (75)	0,290
1	9 (33,3)	4 (25)	
2	2 (7,4)	0 (0)	
1. Trimester abortus öyküsü			
0	15 (55,6)	9 (56,3)	0,377
1	3 (11,1)	4 (25)	
2	9 (33,3)	3 (18,8)	
2. Trimester abortus öyküsü			
0	9 (33,3)	12 (75)	0,029
1	11 (40,7)	2 (12,5)	
2	7 (25,9)	2 (12,5)	
Serkraj öyküsü			
0	21 (77,8)	12 (75)	0,930
1	5 (18,5)	3 (18,8)	
2	1 (3,7)	1 (6,3)	
Serkraj yapılan gebelik haftası*	14 (10-19)	17,5 (12-26)	0,001
Servikal dilatasyon (cm)*	0 (0-0)	1,5 (1-4)	<0,001

* Median (Min-Max)

Tablo 2’de olguların obstetrik ve perinatal sonuçları gösterilmiştir. Doğum haftası [36 gestasyonel hafta (GH) (24-39) vs 37 GH (23-40), $p=0,179$] ve serklajdan sonra doğuma kadar geçen süre [148 gün (21-96) vs 125 gün (7-190), $p=0,155$] her iki grupta da farksızdır. Profilaktik serklaj grubunda canlı doğum oranı %96,6 iken acil serklaj yapılan grupta canlı doğum oranı yine oldukça yüksek bir oran olan %81,3 olarak saptanmıştır ($p=0,137$). Acil serklaj grubunda 3 abortus gerçekleşmiştir. İlk olguda 17. GH’da 3 cm servikal dilatasyon ile acil serklaj yapılmasından 14 gün sonra PPMR gelişmiş, ikinci olguda 20. GH’da 3 cm dilatasyon ile acil serklaj yapılmasından 14 gün sonra PPMR saptanmış, üçüncü olguda ise 18. GH’da 4 cm dilatasyon ile acil serklaj yapılmasından 7 gün sonra PPMR gelişmiştir ve tüm olgular induksiyon ile doğurtulmuştur. Profilaktik serklaj grubunda, 39 yaşında 12. GH’nda serklaj yapılmasından 21 gün sonra missed

abortus saptanan bir olguya D&C yapılmıştır. Her iki grupta da koryoamnionit izlenmemiştir.

Postpartum ex, erken doğum tehdidi, gebelik süresince tokolitik ve kortikosteroid kullanım ihtiyacı oranları gruplar arasında farklılık göstermemiştir. Tüm haftalardaki preterm doğum oranı (%60 vs %30,8, $p=0,085$) ve 34-37 GH doğum oranları (%60 vs %25, $p=0,249$) profilaktik serklaj grubunda acil serklaj grubundan daha yüksek saptansa da istatistiksel olarak fark gösterilememiştir. Buna karşılık <34 GH doğum oranları ise istatistiksel olarak anlamsız olsa da acil serklaj grubunda profilaktik serklaj grubundan daha yüksektir (%75 vs %40, $p=0,249$). PPMR oranı her iki grupta da benzerdir ($p=0,329$). Gebelik komplikasyonlarından olan GDM ve preeklampsi, oranları gruplar arasında farksızdır. Doğum kilosu, kord PH’sı ve 5. Dakika Apgar skorları arasında da gruplar arasında fark gözlenmemiştir (Tablo 2).

Tablo 2: Obstetrik ve perinatal sonuçlar.

	Profilaktik serklaj n(27)	Acil serklaj n(16)	p
Doğum haftası (GH)*	36 (24-39)	37 (23-40)	0,179
Serkraj sonrası doğuma kadar geçen süre (gün)*	148 (21-96)	125(7-190)	0,155
Canlı doğum n(%)	26 (96,3)	13 (81,3)	0,137
Abortus n(%)	1 (3,7)	3 (18,7)	0,137
Postpartum ex n(%)	1 (3,8)	1 (7,7)	0,561
Preterm doğum <34 hafta	15 (60)	4 (30,8)	0,085
34-37 hafta	6 (40)	3 (75)	0,249
	9 (60)	1(25)	0,249
Erken doğum tehdidi n(%)	12 (50)	3 (25)	0,141
Tokolitik n(%)	11 (47,8)	4 (26,7)	0,168
Kortikosteroid n(%)	11 (47,8)	4 (28,6)	0,168
PPMR ^b n(%)			
Preeklampsi n(%)	1 (4,3)	0 (0)	0,657
GDM n(%)	1 (4,5)	0 (0)	0,647
Doğum kilosu (gr)*	2875 (890-3500)	2950 (680-3950)	0,602
Kord PH*	7,32 (7,20-7,49)	7,33 (7,29-8)	0,293
Apgar (5. dakika)*	10 (1-10)	10 (0-10)	0,641

* Median (Min-Max), aGestasyonel hafta, bPreterm prematür membran rüptürü

Tablo 3: Laboratuvar bulguları.

	Profilaktik serklaj n(27)	Acil serklaj n(16)	p
WBC*	10000 (1300-15100)	11600 (6700-22500)	0,037
Nötrofil*	7500 (3000-11600)	8015 (4700-19700)	0,068
Lenfosit*	1900 (100-2900)	1850 (900-3200)	0,890
Trombosit*	235 10 ³ (149 10 ³ -470 10 ³)	272 10 ³ (169 10 ³ -418 10 ³)	0,522
NLR*	3,76 (1,36-81)	4,26 (2,48-12,25)	0,159
PLR*	133,5 (59,6-2210)	147,69 (85,31-302,22)	0,615

* Median (Min-Max)

Her iki grupta hemogram parametreleri karşılaştırılmış, acil serklaj grubunda lökosit (WBC) sayısı profilaktik serklaj grubundan daha yüksek bulunmuştur [11600 (6700-22500) vs 10000 (1300-15100, p=0,037; Tablo 3). Buna karşılık NLR, PLR, nötrofil, lenfosit ve trombosit sayıları ise her iki grupta farksız saptanmıştır.

Tüm serklaj yapılan olgular içinde preterm doğum yapanlar ve term doğum yapanlar arasında inflamatuvar parametreler karşılaştırılmış ve WBC, NLR ve PLR değerleri benzer saptanmıştır [(10600 (1300-17500) vs 10100 (5400-22500), p=0,884; 3,73 (2,81-12,25) vs 4,18 (1,36-9,03), p=0,988; 135,79 (59,60-230,00) vs 144,70 (63,57-302,22), p=0,605, sırasıyla WBC, NLR ve PLR).

TARTIŞMA

Çalışmamızın sonucunda profilaktik serklaj ve acil serklaj yapılan hastaların canlı doğum oranı, doğum haftası, doğum kilosu her iki grupta da benzer olarak saptanmıştır.

Gluck ve ark. profilaktik ve acil serklaj operasyonlarının sonuçlarını karşılaştırdıkları retrospektif kohort çalışmalarında, bizim çalışmamıza benzer olarak her iki grupta ortalama doğum haftasını, preterm doğum oranını ve doğum kilosunu farksız saptamışlardır (17). Profilaktik serklaj grubunda %84 oranında canlı doğum gerçekleşmişken, acil serklaj grubunda canlı doğum oranı %78 olmuştur. Bizim çalışmamızda ise her iki grupta da canlı doğum oranları daha yüksektir (%96,3 ve %81,3). Buna karşın diğer çalışmalarda ise farklı sonuçlar bulunmuştur. Liu ve ark. 30 profilaktik serklaj ve 39 terapotik serklaj olgusunu karşılaştırdıkları çalışmalarında, doğum haftasının, canlı doğum oranının ve term doğum oranının profilaktik serklaj grubunda acil serklaj grubundan daha yüksek (%93 vs %69, p=0,014) olduğunu bildirmişlerdir (12). Bir olgu serisinde doğum haftası, term doğum oranı ve doğum kilosu profilaktik serklaj grubunda acil serklaj grubundan daha yüksek saptanmıştır (16).

Çalışmalar arası bu farklılıkların sebebi çalışmaya dahil edilme kriterlerindeki farklılıklar olabilmektedir. Özellikle acil serklaj yapılan olguların servikal dilatasyonları oldukça farklıdır. Chen ve ark. çalışmalarında, servikal dilatasyonun ≥ 3 cm olmasının 28 haftanın altındaki doğum oranını 9 kat arttıracığını, ve acil serklaj operasyonu sonrası preterm doğumu predikte edebileceğini saptamışlardır (10). Jung ve ark. servikal dilatasyonun ≥ 3 olduğu olgularda term doğum oranını %27 olarak bildirmiştir (19). Servikal dilatasyonun >4 cm olduğu durumlarda olgular ekspektan olarak izlendiklerinde 1 hafta içinde doğumun gerçekleşeceği bilinmektedir (20). Scheider ve ark. yayınladıkları 130 acil serklaj olgusunu içeren, retrospektif kohort çalışmalarında servikal dilatasyonun <5 cm olduğu grupta term doğum oranını %59,6, servikal dilatasyonun ≥ 5 cm olduğu grupta ise term doğum oranını %33,3 ve yine bu grupta koryoamnionit insidansını %22 olarak saptamışlardır (21). Servikal dilatasyonun ≥ 4 cm olması membranların vajinal

flora ile temasını arttırarak koryoamnionit gelişimine zemin hazırladığından, ve serklaj sütürüzyonunu teknik olarak zorlaştırdığından, prognoz kötüdür (22, 23). Cilingir ve ark. servikal dilatasyonun ≥ 4 cm ve membranların prolabe olduğu 9 olgunun acil serklaj sütürüzyonu sonrasında neonatal mortalite ve abortus oranlarının %90 olduğunu bildirmişlerdir (24). Bizim çalışmamızdaki acil serklaj yapılan olguların servikal dilatasyonları 1-4 cm arasında değişmekteydi. 5 olguda servikal dilatasyon ≥ 3 cm ve membranlar prolabe idi, bu olguların sadece biri (%20) canlı term doğumla sonuçlandı. Üç olguda PPMR görüldükten sonra indüksiyon ile doğum yaptırılmış, 1 olgu ise 24. GH' da 680 gr olarak doğmuş, postpartum 4. saatte ex olmuştur.

PPMR' nin profilaktik serklaj yapılan olgularda %38 oranında görülebileceği, serklaj operasyonunun, yüksek riskli olan hasta grubunda ek olarak PPRM olasılığını arttırmayacağı bildirilmiştir (25, 26). Profilaktik serklaj ile acil serklajın karşılaştırıldığı diğer çalışmalarda ise PPMR oranının benzer olduğu saptanmıştır (12, 19). Biz de çalışmamızda PPMR oranlarının her iki grupta da farksız olduğunu saptadık.

Acil serklaj operasyonu başarısızlığının sebeplerinden biri olan subklinik koryoamnionit sistemik inflamatuvar belirteçler olan C-reaktif protein (CRP) ve WBC ile saptanmaya çalışılmıştır. CRP >5 mg/L olmasının serklaj sonrası preterm doğumu predikte edebileceğini bildiren çalışmalar olmasına karşın, CRP'nin öngöründe anlamlı olmadığı, WBC değerinin preterm doğum yapan olgularda daha yüksek olduğunu saptayan çalışmalar da mevcuttur (10, 23, 27). Yakın zamanda NLR ve PLR' nin subklinik inflamasyonun göstergeleri olabileceği gösterilmiş (28,29), preterm doğum ve GDM'nin eşlik ettiği gebeliklerin prognozunda değerli olabileceği belirtilmiştir (18,30). Jung ve ark. acil serklaj sonrasında preterm doğum açısından takip süresince NLR'nin tanısal değerinin CRP' den daha yüksek olacağını ifade etmişlerdir (19). Biz çalışmamızda preterm doğum ve term doğumla sonuçlanan olgular karşılaştırdığımızda, inflamatuvar parametrelerinden WBC, NLR ya da PLR değerlerinde bir fark saptamadık.

Çalışmamızın sonucunda acil serklaj operasyonunun perinatal sonuçlarının profilaktik serklaj operasyonu ile benzer olduğunu ve her iki grupta da canlı doğum oranlarının ve term doğum oranlarının literatür ile uyumlu olarak yüksek olduğunu saptadık. Bununla beraber acil serklaj yapılan grupta servikal dilatasyonun ≥ 3 olduğu olgularda ise neonatal mortalite, abortus ve PPRM oranı yüksek idi. Bu bulgular özellikle acil serklaj yapılacak hastaların seçiminde ve takibinde yararlı olacağını düşünmekteyiz. Literatürdeki çoğu çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da olgu grubunun sayısının az olması, retrospektif karakterde olması ve kontrol grubunun bulunmaması limitasyonlar olarak değerlendirilebilir. Etik olarak randomize kontrollü çalışmaların yapılabilmesi güç olsa da, en azından prospektif planlanmış çalışmalar servikal yetmezliğin takibinde yol gösterici olacaktır.

KAYNAKLAR

- 1) https://www.who.int/pmnch/media/news/2012/201204_born_too_soon_country_ranking.pdf
- 2) ACOG Practice Bulletin No. 142: Cerclage for the management of cervical insufficiency. *Obstet Gynecol*, 2014 123 (2 pt 1): 372-9
- 3) Norman JE, Marlow N, Messow CM, et al. Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2016;387(10033):2106–2116.
- 4) Althuisius SM, Dekker GA, Hummel P, et al. Final results of the cervical incompetence prevention randomized cerclage trial (CIPRACT): therapeutic cerclage with bed rest versus bed rest alone. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;185(5):1106–1112.
- 5) Jarde A, Lutsiv O, Beyene J, McDonald SD. Vaginal progesterone, oral progesterone, 17-OHPC, cerclage, and pessary for preventing preterm birth in at-risk singleton pregnancies: an updated systematic review and network meta-analysis. *BJOG*. 2019 Apr;126(5):556-567.
- 6) Crowther CA, Ashwood P, McPhee AJ, Flenady V, Tran T, Dodd JM, et al. Vaginal progesterone pessaries for pregnant women with a previous preterm birth to prevent neonatal respiratory distress syndrome (the PROGRESS Study): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *PLoS Med* 2017;14:e1002390.
- 7) Sciscione AC. Maternal activity restriction and the prevention of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Mar;202(3):232.e1-5.
- 8) Dharan VBI, Ludmir J. Alternative treatment for a short cervix: the cervical pessary. *Semin Perinatol*. 2009 Oct;33(5):338-42. doi: 10.1053/j.semperi.2009.06.008.
- 9) McDonald IA. Cervical cerclage. *Clin Obstet Gynaecol*. 1980;7(3):461–479.
- 10) Chen R, Huang X, Li B. Pregnancy outcomes and factors affecting the clinical effects of cervical cerclage when used for different indications: A retrospective study of 326 cases. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2020 Jan;59(1):28-33.
- 11) A. Liddiard, S. Bhattacharya, L. Crichton. Elective and emergency cervical cerclage and immediate pregnancy outcomes: a retrospective observational study *JRSM Short Rep*, 2 (2011), p. 91
- 12) Liu Y, Ke Z, Liao W, Chen H, Wei S, Lai X, Chen X. Pregnancy outcomes and superiorities of prophylactic cervical cerclage and therapeutic cervical cerclage in cervical insufficiency pregnant women. *Arch Gynecol Obstet*. 2018 Jun;297(6):1503-1508.
- 13) Ehsanipoor RM, Seligman NS, Saccone G, et al. Physical examination-indicated cerclage: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2015;126:125–135.
- 14) Namouz S, Porat S, Okun N, et al. Emergency cerclage: literature review. *Obstet Gynecol Surv*. 2013;68:379–388
- 15) Guzman ER1, Forster JK, Vintzileos AM, Ananth CV, Walters C, Gipson K. Pregnancy outcomes in women treated with elective versus ultrasound-indicated cervical cerclage. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1998. 12(5): p. 323-7
- 16) Chan LL, Leung TW, Lo TK, Lau WL, Leung WC. Indications for and pregnancy outcomes of cervical cerclage: 11-year comparison of patients undergoing history-indicated, ultrasound-indicated, or rescue cerclage. *Hong Kong Med J*. 2015 Aug;21(4):310-7.
- 17) O. Gluck, Y. Mizrachi, S. Ginath, J. Bar, R. Sagiv. Obstetrical outcomes of emergency compared with elective cervical cerclage *J Matern Fetal Neonatal Med*, 30 (2017), pp. 1650-1654
- 18) Kim MA, Lee BS, Park YW, Seo K. Serum markers for prediction of spontaneous preterm delivery in preterm labour. *Eur J Clin Invest* 2011;41(7):773–80
- 19) Jung EY, Park KH, Lee SY, Ryu A, Joo JK, Park JW. Predicting outcomes of emergency cerclage in women with cervical insufficiency using inflammatory markers in maternal blood and amniotic fluid. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016 Feb;132(2):165-9.
- 20) Pereira L, Cotter A, Gomez R, et al. Expectant management compared with physical examination indicated cerclage (EM-PEC) in selected women with a dilated cervix at 14(0/7)–25(6/7) weeks: results from the EM-PEC international cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197(5):483.e1–483.e8.
- 21) Schneider K, Fimmers R, Jörgens M, Peter S, Pelzer V, Redlich T. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019 Dec 18:1-7. doi: 10.1080/14767058.2019.1702960. Emergency cerclage following a standardized protocol offers an effective and safe therapeutic option for women with high risk for prematurity - a retrospective monocentric cohort study on 130 pregnancies and 155 neonates.
- 22) Debby A, Sadan O, Glezerman M, et al. Favorable outcome following emergency second trimester cerclage. *Int J Gynaecol Obstet*. 2007;96: 16–19...
- 23) Gupta M, Emary K, Impey L. Emergency cervical cerclage: predictors of success. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010;23:670–674.
- 24) Cilingir IU, Sayin C, Sutcu H, Inan C, Erzincan S, Yener C, Varol F. Emergency cerclage in twins during mid gestation may have favorable outcomes: Results of a retrospective cohort. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2018 Nov;47(9):451-453.
- 25) Brown R, Gagnon R, Delisle MF. *Maternal Fetal Medicine Committee Cervical insufficiency and cervical cerclage. J Obstet Gynaecol Can*. 2013;35:1115–1127.
- 26) Lee KN, Whang EJ, Chang KH, Song JE, Son GH, Lee KY. History-indicated cerclage: the association between previous preterm history and cerclage outcome. *Obstet Gynecol Sci*. 2018 Jan;61(1):23-29.
- 27) Curti A, Simonazzi G, Farina A, et al. Exam indicated cerclage in patients with fetal membranes at or beyond external os: a retrospective evaluation. *J Obstet Gynaecol Res*. 2012;38: 1352–1357.
- 28) Buyukkaya E, Karakas MF, Karakas E, et al: Correlation of neutrophil to lymphocyte ratio with the presence and severity of metabolic syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost* 2014;20: 159-63
- 29) Turkmen K, Erdur FM, Ozcicek F, et al: Platelet-to-lymphocyte ratio better predicts inflammation than neutrophil-to-lymphocyte ratio in end-stage renal disease patients. *Hemodial Int* 2013;17: 391-6
- 30) Yilmaz H, Celik HT, Namuslu M, Inan O, Onaran Y, Karakurt F, et al. Benefits of the neutrophil-to-lymphocyte ratio for the prediction of gestational diabetes mellitus in pregnant women. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2014;122(1):39–43.

Evaluation of Thrombophilic Gene Mutation and Hyperhomocysteinemia in Children with Ischemic Stroke

İskemik İnmeli Çocuklarda Trombofilik Gen Mutasyonu ve Hiperhomosisteinemi'nin Araştırılması

Aslı KIBRIS ¹, Eda SÜNNETÇİ ¹, Betül Biner ORHANER ²

1. Clinics of Paediatrics, İstanbul Education and Research Hospital, İstanbul, Türkiye

2. Sect. of Pediatric Haematology and Oncology, Dept. of Paediatrics, Yüksek İhtisas Educ. and Res. Hosp., Univ. of Med. Sciences, Bursa, Türkiye

ABSTRACT

Objective: Although a variety of potential inherited and acquired aetiologies have been defined as a risk factor for ischemic stroke (IS) in paediatric patients, we aimed to revisit the influence of prothrombin G20210A (PT), methylenetetrahydrofolate reductase C677T (MTHFR-C677T) and hyperhomocysteinemia on the initial stroke episode.

Material and Methods: This retrospective cross-sectional survey was conducted between 2003-2004. Paediatric patients who had been admitted and/or followed up with the diagnosis of IS constituted the patient group (Group I). Nineteen children who were followed up in the healthy children policlinics were elected for control group (Group II). Thrombophilic gene mutation analysis was performed through enzymatic polymerase chain reaction. The homocysteine level was quantified through a chemical immunoassay method.

Results: There was no significant difference between the groups in terms of age [10 (1-18), $p=0.98$], gender ($p=1.0$), and ethnicity ($p=0.27$). The family history of IS that suggested hereditary thrombophilia was significantly higher in Group I ($p<0.001$). Additionally, it showed a 2,38 times greater risk of ischemic stroke. The rate of neither PT ($p=1.0$) nor MTHFR-C677T ($p=0.19$) were considerably higher in group I. While homocysteine level was higher in group I (12,6 versus 7.5 $\mu\text{mol/L}$, $p=0.014$), the rate of hyperhomocysteinemia was near-significant ($p=0.09$). In multi-variate analysis, none of the variables revealed a significant impact on the IS.

Conclusion: Limited number of patient count was the major limitation of the current study. The co-existence of clinical and genetic factors seems to be more determinant than that of a genetic mutation per se.

Keywords: methylenetetrahydrofolate reductase, prothrombin G20210A thrombophilia, hyperhomocysteinemia, cerebral stroke, hereditary thrombophilia

ÖZET

Amaç: Pediatrik hastalarda iskemik inme (İİ) için birçok kalıtsal ve kazanılmış sebepler potansiyel risk faktörü olarak tanımlanmış olsa da biz, protrombin G20210A (PT) ve metilentetrahidrofolat redüktaz C677T (MTHFR-C677T) ve hiperhomosisteinemi'nin ilk İİ atağına etkisini tekrar değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Bu geriye-dönük kesitsel araştırma 2003-2004 yılları arasında gerçekleştirildi. İİ tanısı ile başvuran veya takip altında olan pediatrik hastalar çalışma topluluğunu (Grup I) oluşturmaktadır. Sağlıklı Çocuk Polikliniği takibi altında olan 19 çocuk kontrol grubu (Grup II) için seçildi. Trombofilik gen mutasyon analizi enzimatik polimeraz zincir reaksiyonu ile gerçekleştirildi. Homosistein düzeyi kimyasal immünoesey metodu ile ölçüldü.

Contact:

Corresponding Author: Aslı KIBRIS, MD.

Adress: Clinics of Paediatrics, İstanbul Education and Research Hospital, Kasap İlyas Dst., Org. A. N. Gürman St., 34098, Fatih, İstanbul, Türkiye

e-Mail: aslikibris@gmail.com

Phone: +90 (212) 459 6000

Submitted: 13.04.2019

Accepted: 22.07.2019

DOI: <http://dx.doi.org/10.16948/zktipb.553407>

Bulgular: Gruplar arasında yaş [10 (1-18), $p=0.98$], cinsiyet ($p=1.0$) ve etnik köken ($p=0.27$) olarak anlamlı bir fark yoktu. Herediter trombofil'i işaret eden İİ için aile öyküsü grup I'de anlamlı olarak daha yüksek ($p<0.001$) olmasına ek olarak İİ için 2,38 kat risk artışı göstermekteydi. Ne PT ($p=1.0$) ne de MTHFR-C677T oranı grup I'de anlamlı olarak daha yüksekti. Homosistein düzeyi grup I'de daha yüksek iken (12,6 ila 7.5 $\mu\text{mol/L}$, $p=0.014$), hiperhomosisteinemi oranı yakın-anlamlı ($p=0.009$) idi. Çok-değişkenli analizde hiçbir değişken İİ üzerinde belirgin etki göstermedi.

Sonuç: Sınırlı hasta sayısı mevcut araştırmanın başlıca kısıtlılığıydı. Klinik ve genetik faktörlerin eş-zamanlı birlikte bulunmaları, tek başına genetik mutasyon varlığından daha belirleyici görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: metilentetrahidrofolat redüktaz, protrombin G20210A trombofil, hiperhomosisteinemi, serebral stroke, herediter trombofil

INTRODUCTION

Stroke is defined as a clinical condition characterized by a rapidly developing focal or global cerebral dysfunction that lasts more than 24 hours which may be lethal without any reason, except vascular pathologies (1). It is an important cause of severe morbidity and mortality affecting 4,3 – 13 cases per 100,000 children per annum (2, 3). With an almost 20% risk of recurrent episode, and a 10% risk of mortality despite appropriate treatment, 65% of the patients with an initial stroke suffer life-long complications including neurologic deficit and seizure (4).

Although a variety of potential inherited and acquired aetiologies have been defined (2, 4-7) as a risk factor for ischemic stroke in paediatric patients, the leading cause of it in the young is unknown in more than one third of patients (6). Based on the role of thrombophilia and hyperhomocysteinemia in paediatric ischemic stroke, which were poorly characterised, we aimed to revisit the influence of prothrombin G20210A, methylenetetrahydrofolate reductase C677T and hyperhomocysteinemia on the initial paediatric ischemic stroke.

MATERIAL AND METHOD

Design

This retrospective cross-sectional survey was conducted in the Departments of Paediatric Neurology and Haematology, CENTRE between

2003 and 2004. The ethical approval was obtained from Ethical Committee of Non-invasive Clinical Research at Trakya University Faculty of Medicine on 16 December 2004 (Protocol Nr: TUTFEK-2004/163). Paediatric patients who had been admitted and/or followed up with the diagnosis of ischemic stroke constituted the patient group (Group I). Along with the patients who have had a history of cardiac surgery, the patients in whom the ischemic stroke episode developed in the neonatal period were excluded from the study. Additionally, neonates born with neonatal asphyxia or spastic palsy were excluded. The cerebral arterial infarct area was confirmed by means of a computed tomography and/or a magnetic resonance imaging in all patients in group I. On the other side, 19 children who were followed up in the healthy children policlinics were elected for group II. The election of group II was mainly based on a one-to-one correspondence fashion. The informed consent was taken either from the parents or the legal guardian. The predesignated demographic and clinical data were obtained from the medical achieve. The patients in both groups were compared in term of demographics, ethnicity, family history of ischemic stroke attributable to predisposition to thrombosis, PT G20210A mutation, MTHFR C677T mutation, and homocysteine level.

Blood sampling and analysis method

After venous blood sampling through an antecubital superficial vein, the serum was separated by a centrifuge. The obtained serum was collected in a 2 ml of Eppendorf tubes under -80°C . The homocysteine level was quantified through a chemical immunoassay method using a homocysteine kit Immulite One (BIO-DPC, USA). For Immulite One kit, the designated reference value of homocysteine in adults was given as $5\text{--}15\ \mu\text{mol/L}$, and levels above $15\ \mu\text{mol/L}$ was considered as hyperhomocysteinemia. In contrary, because these reference values are designated for adults, the reference values in the current study was based on the study of Akar et al.(8) in which hyperhomocysteinemia as for the age of 1 – 6 years, 7 – 11 years and 12 – 17 years were determined as $3,87\pm 1,44\ \mu\text{mol/L}$, $8,70\pm 1,40\ \mu\text{mol/L}$ and $13,54\pm 1,49\ \mu\text{mol/L}$, respectively. Based upon these data, the threshold level of homocysteine in the current study for patients who were 1 – 6 years, 7 – 11 years and 12 – 17 years were determined as $6,75\ \mu\text{mol/L}$, $11,5\ \mu\text{mol/L}$, and $16,52\ \mu\text{mol/L}$, respectively. The obtained venous blood was collected in tubes with acid citrate under $+4^{\circ}\text{C}$. These bloods were analysed for thrombophilic gene mutation through enzymatic polymerase chain reaction; using the Pronto Diagnostics

9909-01M Prothrombin 20210 kit and Pronto Diagnostics 9910-01M MTHFR C677T kit.

STATISTICAL ANALYSIS

The statistical analysis was performed using a licensed Microsoft Excel 2018, version 16.20. The continuous variables were presented as frequency and percent. Because none of the variables revealed normal distribution, the continuous variables were compared using Mann-Whitney U test. For categorical variables, the comparisons were made through Pearson's chi-square test or Fischer's exact test with continuity correction. A forward logistic regression analysis was performed to evaluate the risk factors associated with ischemic stroke. A p value of less than 0.05 was considered significant.

RESULTS

The demographic and clinical characteristics of the patients were presented in Table 1.

Table 1: The demographic and clinical characteristics of the patients.

Characteristics	Overall (n=38)	Group I (n=19)	Group II (n=19)	p value Group I vs. II
Age, years	10 (1 – 18)	10 (1 – 18)	10 (1 – 18)	0.98 ^a
Male	18 (47,4)	9 (47,4)	9 (47,4)	1.0 ^b
Ethnicity				0.27 ^c
Thracian	28 (73,7)	12 (63,2)	16 (84,2)	
Balkans	7 (18,4)	7 (36,8)	–	
Anatolian	3 (7,9)	–	3 (15,8)	
Family history	11 (28,9)	11 (57,9)	–	<0.001 ^c
PT-G20210A	1 (2,6)	1 (5,3)	–	1.0 ^c
MTHFR C677T	22 (57,9)	9 (47,4)	13 (68,4)	0.19 ^b
Homozygous	3 (7,9)	2 (10,5)	1 (5,3)	1.0 ^c
Heterozygous	19 (50)	7 (36,8)	12 (63,2)	0.11 ^b
Homocysteine, $\mu\text{mol/L}$	10,3 (2 – 50)	12,6 (2 – 50)	7,5 (4,3 – 24,2)	0.014 ^a
Hyperhomocysteinemia	14 (36,8)	10 (52,6)	4 (21,1)	0.04 ^c
TGM + Hyperhomocysteinemia	14 (36,8)	10 (52,6)	4 (21,1)	0.04 ^c

Abbreviations: MTHFR: methylenetetrahydrofolate reductase, PT: prothrombin. a Mann-Whitney U test, b Pearson's chi-square test, c Fischer's exact test with continuity correction.

The median age of the cohort was 10 years (1 – 18 years). No significant difference was detected between the groups in terms of age ($p = 0.98$). The age of the patients in group I at the time of initial stroke episode was one year (6 months – 11 years). In overall, 18 (47.4%) patients were male, and 20 (52.6%) patients were female. There was no difference between the groups in regard to the distribution of gender ($p = 1.0$). Most of the patients (73.3%) were Thracian. When the patients whose origin were Balkan and Anatolian and migrated to Thrace ($n=7$) were united and compared with the native Thracian patients, there was no significant difference between the groups in regard to ethnicity ($p = 0.27$). Eleven (28.9%) patients had a family history of stroke of which all were within group-I. In comparison to group II, the rate of patients with a family history of ischemic stroke was considerably higher in group-I [$\chi^2 = 15,48$, $p < 0.001$]. Additionally, in univariate analysis, patients with a family history of thrombosis that suggested hereditary thrombophilia showed a 2,38 times greater risk of ischemic stroke (Odds ratio 2,38, 95% confidence interval 1,4 – 4,0).

Overall, there was one (2,6%) patient with PT-G20210A mutation, who was in group I. While 22 (57,9%) patients had MTHFR mutation in overall, two (10,5%) patients in group I and one (5,3%) patient in group II was homozygous for MTHFR mutation. Neither PT-G20210A ($p = 1.0$) nor MTHFR mutation ($p = 0.19$) revealed significant difference between the groups. While the median serum homocysteine level was 10,3 $\mu\text{mol/L}$ (2 – 50 $\mu\text{mol/L}$), the homocysteine level in group I was significantly higher than that of group-II [12,6 $\mu\text{mol/L}$ (2 – 50 $\mu\text{mol/L}$) versus 7,5 $\mu\text{mol/L}$ (4,3 – 24,2 $\mu\text{mol/L}$); $z = -2,45$, $p = 0.014$]. Additionally, the rate of the patients with hyperhomocysteinemia was higher in group-I, and the difference was significant (52,6% vs. 21,1%, $p = 0.04$). In further subgroup analysis between the age groups (Table 2), the homocysteine level was higher in group 1 but could not reach to a significant level.

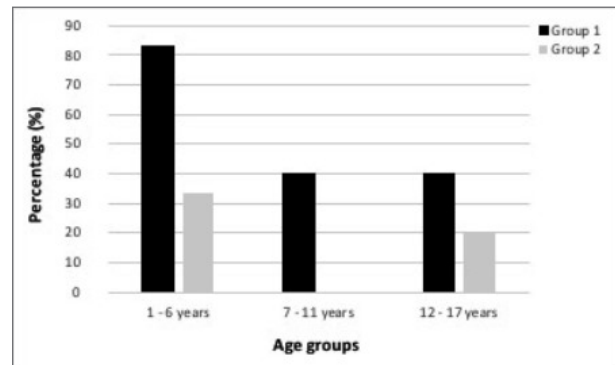
Table 2: The subgroup analysis of homocysteine levels ($\mu\text{mol/L}$) between the age groups.

Age groups	Group 1	Group 2	p value ^a
1 – 6 years (n = 12)	10,5 (2 – 50)	6,4 (5 – 23,9)	0.485
7 – 11 years (n = 10)	10,3 (4,4 – 19,2)	8,3 (4,5 – 11)	0.421
12 – 17 years (n = 10)	13 (12,3 – 31,8)	7,5 (4,3 – 24,2)	0.056

^a Mann-Whitney U test.

As revealed in Figure 1, the distribution of hyperhomocysteinemia did not reveal significant difference between the groups in patients who were 1 – 6 years old (83,3% vs. 33,3%, $p = 0.242$), 7 – 11 years old (40% vs. 0%, $p = 0.429$) and 12 – 17 years old (40% vs. 20%, $p = 1.0$). The median homocysteine level between the groups was no significantly different [Group I: 9,45 (2,0 – 31,8) vs Group-II= 11,1 (4,3 – 50); $p = 0.584$]. The rate of hyperhomocysteinemia in patients with and without MTHFR mutation (31,8% versus 43,8%) did not reveal a significant difference ($\chi^2 = 0,58$, $p = 0.452$).

Figure 1: The distribution of hyperhomocysteinemia between the age groups.



In subgroup analysis based on ethnicity (Table 3), none of the TGMs distribution between the ethnicities revealed significant difference. Additionally, hyperhomocysteinemia was not considerably differed ($p = 0.89$) between the ethnicities. In logistic regression analysis (Table 4), although being Thracian was almost approaching to a level of significance (Odds ratio 3,76, $p = 0.052$), none of the variables was found as a significant risk factor for ischemic stroke.

Table 3: Subgroup analysis results of the distribution of genetic mutation and hyperhomocysteinemia based on ethnicity.

Variable	Thrace (n=28)	Others* (n= 10)	p value
Family history	8 (28,6)	3 (30)	1.0 ^c
PT G20210A	1 (3,6)	0 (0)	1.0 ^c
MTHFR	16 (57,1)	6 (60)	1.0 ^c
Homozygous	2 (7,1)	1 (10)	1.0 ^c
Heterozygous	14 (50)	5(50)	1.0 ^c
Hyperhomocysteinemia	11 (39,3)	3 (30)	0.89 ^c

* Others implies the patients whose ethnicity is Balkans and Anatolian.
^c Fischer's exact test with continuity correction

Table 4: Multivariate logistic regression analysis for ischemic stroke.

Variable	Beta	Exp (B)	Odds ratio	p value
Thracian ethnicity	2,18	0,113	3,76	0.052
Family history	21,95	<0,001	<0,001	0.999
PT-G20210A	1,66	0,189	<0,001	1.0
MTHFR C677T	0,84	2,306	0,62	0.433
Hyperhomocysteinemia	1,59	0,205	2,27	0.132
TGM + Hyperhomocysteinemia	1.48	0.24	3.86	0.049

Abbreviations: CI: confidence interval.

DISCUSSION

The prevalence of PT G20210A mutation differs in various regions of the world. While it is reported to be between 0 – 2,9% in the healthy population in the Northern Europe, the rate in Southern Europe is 0,7 – 8% (9). It is around 2,7% in Turkish population (10). Akar et al. (11) reported in their study among 32 paediatric patients with cerebral infarction that the rate of PT G20210A was 21,8% and suggested PT G20210A as an important risk factor for cerebral infarction with a hazard ratio of 8,2 in the paediatric age range. Barreirinho et al. (12) showed that the relative risk of ischemic stroke in patients with PT G20210A was 11,8%. In all these studies, the prevalence was shown to be higher in patients who experienced ischemic stroke (11-13). In contrary, in the prospective case-control study of Physician's Health Study involving 259 patients with stroke, no association was found between PT G20210A and stroke (14). Prothrombin G20210A may be more prevalent among paediatric stroke patients than in control subjects, but the data are conflicting and prospective studies are lacking (11-14). In contrary to the literature (11-13), the PT G20210A was not found to be a significant risk factor for ischemic stroke in the current study. On the other hand, it should be taken into account that PT G20210A was detected only one (2,6 %) patient. In our opinion, this expected result was in great part due to the limited number of patients in the study population which weakens the critics made herein. At this point, we believe that a significant level of difference would have been reached if the total number of patients in group 1 was higher.

The existence of MTHFR C677T mutation alone as a risk factor for thrombosis is under debate. Akar et al. (15) did not found a correlation between MTHFR C677T and cerebral infarction in children. In the study of Barreirinho et al. (12), the rate of thermolabile variant of the homozygous MTHFR variant was almost equal between the groups. Other than being a risk factor per se, the coexistence of it with Factor V Leiden or prothrombin G2021A mutation is reported to be an accelerator for the development of thrombosis (7, 16, 17). Furthermore, there is no prospective study that linked MTHFR C677T and stroke, either in paediatric or adult patients (7). In the current series, more than half of the study population (57,9%) had MTHFR C677T mutation in which neither homozygous nor heterozygous trace of the mutation was found to be considerably higher in group 1. Although this outcome supports the literature in terms of having an insignificant effect on ischemic stroke (16), again the insufficient pa-

tient count would have an influence on it. From this point of view, supporting the literature, the association of clinical risk factors seem to be more determinant than TGM alone (7, 12, 16).

The literature includes a conflicting evidence regarding a genetic predisposition to hyperhomocysteinemia and ischemic stroke, in which the homogenous form of MTHFR C677T was highlighted (7, 18-21). In their cohort of 64 pediatric patients with stroke, Konanki et al. (20), showed that 11 (17%) patients had hyperhomocysteinemia. Eltayeb et al. (19) supported that the homocysteine level was considerably higher in patients in whom ischemic stroke developed. In the current series, the homocysteine level was significantly higher in group I ($p=0.09$), which finding supported the literature. From this point of view, this study highlights the importance of identification of the risk factors, including homocysteine level in order to determine the prognosis, the recurrent risk of ischemic stroke, and secondary prophylactic measures (19). Another point of view that should be considered was homocysteine level and the rate of hyperhomocysteinemia in patients with MTHFR mutation. Supporting the literature (7, 20), neither the homocysteine level nor the rate of hyperhomocysteinemia was significantly higher in patients with MTHFR mutation in the current series. On the other hand, Prengler et al. (21) showed the association of ischemic stroke and raised homocysteine levels with MTHFR homozygosity.

The prevalence of PT G20210A in Southern Europe including Serbia, Greece, and Turkey is 0,7 – 8% (9). Thrace region is located in the southern-east of Europe, and it is a region in the Balkans. The result that no significant difference was found between the groups, may reflect the nested ethnic structure of the region of Thrace. The region of Thrace is a cross-continental zone of transition, and when this nested ethnic structure was considered, it would be very difficult to find a significant association between the TGM rates that's because determination of the precise ethnic source in patients living in the Thrace would be so difficult, and furthermore needs to much scrutinising.

Being a retrospective survey and constitution of a small number of patients were the major limitation of the current study. In addition, thrombophilic gene analysis for Factor V Leiden mutation could not be performed due to the funding limitations which we view it as another major limitation. From this point of view, this cannot exclude these mutations as a potential variable. In conclusion, as well as a family history of thrombosis, the presence of different frequency of thrombophilia risk factors in different ethnic groups is essential for demonstra-

ting the presence of hereditary thrombophilia as a risk factor of ischemic stroke in childhood. Further evaluation seems to be beneficial for thrombophilic genetic mutation and hyperhomocysteinemia in not all but selected patients who have influential risk factors, such as family history for ischemic stroke. Additionally, the co-existence of clinical and genetic factors seems to be more determinant than that of a genetic mutation per se.

REFERENCES

1. Ciccone S, Cappella M, Borgna-Pignatti C. Ischemic stroke in infants and children: practical management in emergency. *Stroke Res Treat.* 2011;2011:736965.
2. Zahuranec DB, Brown DL, Lisabeth LD, Morgenstern LB. Is it time for a large, collaborative study of pediatric stroke? *Stroke.* 2005;36:1825-9.
3. Giroud M, Lemesle M, Gouyon JB, Nivelon JL, Milan C, Dumas R. Cerebrovascular disease in children under 16 years of age in the city of Dijon, France: a study of incidence and clinical features from 1985 to 1993. *J Clin Epidemiol.* 1995;48:1343-8.
4. Brankovic-Sreckovic V, Milic-Rasic V, Jovic N, Milic N, Todorovic S. The recurrence risk of ischemic stroke in childhood. *Med Princ Pract.* 2004;13:153-8.
5. Kenet G, Lutkhoff LK, Albisetti M, Bernard T, Bonduel M, Brandao L, et al. Impact of thrombophilia on risk of arterial ischemic stroke or cerebral sinovenous thrombosis in neonates and children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circulation.* 2010;121:1838-47.
6. Lippi G, Franchini M, Montagnana M, Salvagno GL, Targher G, Guidi GC. Inherited and acquired risk factors for arterial ischemic stroke in childhood. *J Thromb Thrombolysis.* 2009;27:239-48.
7. Van Cott EM, Laposata M, Prins MH. Laboratory evaluation of hypercoagulability with venous or arterial thrombosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2002;126:1281-95.
8. Altuntas N, Soylu K, Suskan E, Akar N. Homocysteine levels in Turkish children. *Turk J Haematol.* 2004;21:79-82.
9. Jadaon MM. Epidemiology of Prothrombin G20210A Mutation in the Mediterranean Region. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2011;3:e2011054.
10. Akar N, Misirlioglu M, Akar E, Avcu F, Yalcin A, Sozuoz A. Prothrombin gene 20210 G-A mutation in the Turkish population. *Am J Hematol.* 1998;58:249.
11. Akar N, Akar E, Deda G, Sipahi T, Ezer U. Coexistence of two prothrombotic mutations, factor V 1691 G-A and prothrombin gene 20210 G-A, and the risk of cerebral infarct in pediatric patients. *Pediatr Hematol Oncol.* 1999;16:565-6.
12. Barreirinho S, Ferro A, Santos M, Costa E, Pinto-Basto J, Sousa A, et al. Inherited and acquired risk factors and their combined effects in pediatric stroke. *Pediatr Neurol.* 2003;28:134-8.
13. Akar N, Akar E, Deda G, Sipahi T, Orsal A. Factor V1691 G-A, prothrombin 20210 G-A, and methylenetetrahydrofolate reductase 677 C-T variants in Turkish children with cerebral infarct. *J Child Neurol.* 1999;14:749-51.
14. Ridker PM, Hennekens CH, Miletich JP. G20210A mutation in prothrombin gene and risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in a large cohort of US men. *Circulation.* 1999;99:999-1004.
15. Akar N, Akar E. Methylenetetrahydrofolate-dehydrogenase 1958 G-A (R653 Q) polymorphism in Turkish patients with venous thromboembolism. *Acta Haematol.* 1999;102:199-200.
16. Şişli E, Oto O. The Influence of Thrombophilic Gene Mutation on Recurrence of Venous Thromboembolism: A Retrospective Cross-Sectional Study. *Osmangazi Journal of Medicine.* 2019;41:72-80.
17. Ozmen F, Ozmen MM, Ozalp N, Akar N. The prevalence of factor V (G1691A), MTHFR (C677T) and PT (G20210A) gene mutations in arterial thrombosis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2009;15:113-9.
18. Komitopoulou A, Platokouki H, Kapsimali Z, Pergantou H, Adamtziki E, Aronis S. Mutations and polymorphisms in genes affecting hemostasis proteins and homocysteine metabolism in children with arterial ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2006;22:13-20.
19. Eltayeb AA, Askar GA, Abu Faddan NH, Kamal TM. Prothrombotic risk factors and antithrombotic therapy in children with ischemic stroke. *Ther Adv Neurol Disord.* 2015;8:71-81.
20. Konanki R, Gulati S, Saxena R, Gupta AK, Seith A, Kumar A, et al. Profile of prothrombotic factors in Indian children with ischemic stroke. *J Clin Neurosci.* 2014;21:1315-8.
21. Prengler M, Sturt N, Krywawych S, Surtees R, Liesner R, Kirkham F. Homozygous thermolabile variant of the methylenetetrahydrofolate reductase gene: a potential risk factor for hyperhomocysteinemia, CVD, and stroke in childhood. *Dev Med Child Neurol.* 2001;43:220-5.

Increased Fetuin-B Levels are Associated with Carotid Intima Media Thickness and Hormonal-Metabolic Disturbances in Women with Polycystic Ovary Syndrome

Artan Fetuin-B Seviyeleri, Polikistik Over Sendrom'lu Kadınlarda Karotis İntima Media Kalınlığı ve Hormonal Metabolik Bozukluklarla İlişkilidir

Aslı GULER ¹, Gokcen Unal KOCABAS ², Cetin IMAMOGLU ³, Yasemin ALAN ⁴

1. Department of Family Physician, Izmir Bozyaka Training and Research Hospital, 35170 Bozyaka, Izmir, Turkiye

2. Division of Endocrinology and Metabolism, Dept. of Internal Medicine, Bozyaka Training and Research Hosp., Izmir, Turkiye

3. Department of Radiology, Izmir Bozyaka Training and Research Hospital, 35170 Bozyaka, Izmir, Turkiye

4. Department of Obstetrics and Gynecology, Izmir Metropolitan Municipality Eşrefpaşa Hospital, 35110, Izmir, Turkiye

ABSTRACT

Objective: Fetuin-B is a novel peptide hormone involves in energy metabolism, atherosclerosis and reproductive system. Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a reproductive and metabolic disorder associated with increased cardiovascular risk factors. We aimed to ascertain whether circulating fetuin-B levels were altered in women with PCOS and whether there was any association between fetuin-B and hormonal-metabolic parameters as well as carotid intima media thickness (CIMT).

Material and Methods: Eighty women with PCOS and 80 age- and BMI-matched controls without PCOS were recruited to this cross-sectional study. Circulating fetuin-B levels were measured by ELISA. Metabolic- hormonal parameters and CIMT of recruited subjects were also determined.

Results: Circulating fetuin-B levels were significantly elevated in women with PCOS compared to controls (409.54 ± 32.51 vs. 325.53 ± 26.86 ng/ml, P<0.001). PCOS subjects with insulin resistance showed significantly elevated circulating fetuin-B levels compared to those PCOS subjects without insulin resistance (416.03 ± 30.41 vs. 399.27 ± 33.56 ng/ml, P = 0.024). Overweight/obese women had significantly higher circulating fetuin-B levels than lean subjects in PCOS groups (416.32 ± 30.99 vs. 400.82 ± 32.77 ng/ml, P = 0.033). Fetuin-B levels positively correlated with BMI, homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), free-androgen index (FAI), high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), triglycerides and CIMT in PCOS subjects whereas fetuin-B negatively correlated with high density lipoprotein cholesterol (HDL-C). Moreover, binary logistic regression analysis revealed that the risk of having PCOS was increased in parallel with elevation of fetuin-B levels.

Conclusion: Circulating fetuin-B levels were significantly increased in PCOS subjects and fetuin-B levels were closely related to cardiovascular risk and hormonal-metabolic disturbances in women with PCOS.

Keywords: polycystic ovary syndrome, fetuin-B, insulin resistance, body mass index, carotid intima media thickness

ÖZET

Amaç: Fetuin-b enerji metabolizması, ateroskleroz ve üreme sisteminde rol oynayan yeni bir peptid hormonudur. Polikistik over sendromu (PKOS) üreme ve metabolik sistemleri içeren artmış kardiyovasküler risk taşıyan bir hastalıktır. Bu çalışmada PKOS'lu kadınlarda dolaşımdaki Fetuin-b düzeyinde değişiklik olup olmadığını ve Fetuin-b düzeyi ile hormonal-metabolik parametreler ile Karotis intima media kalınlığı (CIMT) arasında bir ilişki olup olmadığını tespit etmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Kesitsel çalışmamıza 80 PKOS'lu kadın alınmıştır. Kontrol grup olarak 80 tane yaş ve BMI uyumlu kadın çalışmaya alınmıştır.

Contact:

Corresponding Author: Yasemin ALAN, MD.

Adress: Department of Obstetrics and Gynecology, Izmir Metropolitan Municipality Eşrefpaşa Hospital, 35110 Konak, Izmir, Turkiye

e-Mail: jasminalan@hotmail.com

Phone: +90 (533) 395 20 68

Submitted: 23.01.2020

Accepted: 30.04.2020

DOI: http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.679178

Dolaşımdaki Fetuin-b seviyeleri ELISA yöntemi ile ölçüldü. Ayrıca deneklerin metabolik hormonal parametreleri ve CIMT'si de belirlenmiştir.

Bulgular: Dolaşımdaki Fetuin-b düzeyleri PKOS'lu kadınlarda kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulundu (409.54 ± 32.51 vs. 325.53 ± 26.86 ng/ml, P<0.001). İnsülin direncine sahip PKOS denekleri, insülin direncine sahip olmayan PCOS öznelerine göre anlamlı derecede yüksek dolaşım Fetuin-B seviyeleri gösterdi (416.03 ± 30.41 vs. 399.27 ± 33.56 ng/ml, P = 0.024).

Aşırı kilolu / obez kadınlarda PKOS gruplarında düşük kilolu deneklerden anlamlı derecede daha yüksek dolaşımdaki Fetuin-b düzeyleri vardı (416.32 ± 30.99 vs. 400.82 ± 32.77 ng/ml, P = 0.033). Fetuin-B düzeyleri BKİ, insülin direncinin homeostaz modelinin değerlendirilmesi (HOMA-IR), free-androgen index (FAI), high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) trigliseritler ve CIMT ile pozitif korelasyon gösterir iken yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-C) ile negatif korelasyon göstermektedir. Ayrıca ikili lojistik regresyon analizi, PKOS olma riskinin Fetuin-B seviyelerinin yükselmesine paralel olarak arttığını ortaya koydu.

Sonuç: Dolaşımdaki Fetuin-B düzeyleri PKOS'lu hastalarda anlamlı olarak artmış olup Fetuin-B düzeyleri PKOS'lu kadınlarda kardiyovasküler risk ve hormonal metabolik bozukluklarla yakından ilişkilidir.

Anahtar Kelimeler: polikistik over sendromu , Fetuin-B, insülin direnci , beden kitle indeksi, Karotis intima media kalınlığı

INTRODUCTION

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a complex metabolic and reproductive disease, commonly occurred in women with reproductive age with the prevalence of 6-18% [1]. Ovulatory dysfunction, polycystic ovaries, biochemical (elevated androgens) and/or clinical (hirsutism and/or acne) hyperandrogenisms are characteristic features of PCOS. PCOS subjects are associated with a variety of metabolic abnormalities including insulin resistance, type 2 diabetes mellitus (T2DM), obesity and dyslipidemia. Moreover, affected women tend to have increased risk of cardiovascular disorders [2]. Insulin resistance and consequently developed hyperinsulinemia are known to play important roles in development of PCOS although the pathogenesis of the disorder is not fully understood yet [3, 4].

Fetuin-B is a novel pluripotent peptide hormone which is a member of the cystatin super family of cysteine protease [5]. It is secreted from various tissues such as liver and adipose tissue [6]. Growing evidence suggest that fetuin-B plays a crucial role in glucose metabolism. In a preclinical study, it was reported that fetuin-B impaired insulin action in hepatocytes and it also decreased insulin-stimulated glucose uptake in myotubes in a time and

dose dependent manner. Moreover, it was demonstrated that fetuin-B decreased insulin-mediated suppression of gluconeogenesis in hepatocytes [7]. Various clinical studies suggested that there was a link between fetuin-B and metabolic disorders associated with insulin resistance. Fetuin-B levels were found to be elevated in subjects with T2DM, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and gestational diabetes mellitus (GDM) [8]. In another study, subjects with T2DM had increased levels of fetuin-B compared to controls and elevated levels of fetuin-B were associated with first-phase glucose-stimulated insulin secretion, insulin resistance as well as lipid metabolism [9]. Moreover, the link between atherosclerosis and fetuin-B has been reported [10]. Fetuin-B increases migration of monocytes and macrophages in the vascular plaque and it also increases vascular plaque vulnerable [10]. In addition, the role of fetuin-B in reproductive system has also been reported [11].

Due to the lack of sufficient data regarding to the link between fetuin-B and PCOS, we aimed to discover altered levels of fetuin-B in PCOS women. Furthermore, we aimed to investigate the association between fetuin-B and hormonal-metabolic disturbances as well as carotid intima media thickness (CIMT).

MATERIAL AND METHOD

Ethics statement

The local ethics committee of Bozyaka Training and Research Hospital approved this study (No: 8 / 21.06.2016). We took the subjects' oral and written informed consent. The study fitted to the Declaration of Helsinki Principles (revised in 2008).

Subjects and study design

The trial was planned as a cross-sectional study and was lasted from August 2016 to March 2017 in the Department of Endocrinology, Bozyaka Training and Research Hospital, Izmir, Turkey. We recruited 80 subjects with PCOS and 80 age- and body mass index (BMI)-matched subjects with normal menstrual cycles who had visited our clinic and met the inclusion and exclusion criteria. A single expert evaluated clinical and anthropometric variables of all subjects.

PCOS group

PCOS was diagnosed in this study according to the 2003 Rotterdam consensus criteria [12]. We only selected those patients with all three following criteria in the PCOS group for reaching a proper homogeneity (after excluding other causes of hyperandrogenism and ovulatory dysfunction): 1) Oligo- and/or anovulation, 2) Clinical and/or biochemical signs of hyperandrogenism – The Ferriman-Gallwey [FG] method was used to determine hirsutism [13]. Subjects were considered hirsute with FG score of ≥ 8 . Biochemical hyperandrogenism was defined as an increase (greater than the normal range) in the serum concentrations of free-testosterone (normal values: 2.9-31.8 ng/dl) and/or total testosterone (normal values: 0.15-0.7 ng/ml), and/or a dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-SO₄; normal values:

10-248 μ g/dl), 3) Typical ultrasonographic finding of polycystic ovaries (with one ovary being sufficient for diagnosis), defined as the presence of ≥ 12 follicles measuring 2-9 mm in diameter or an ovarian volume of >10 ml (without a cyst or dominant follicle in either ovary).

Control group

Control subjects were chosen from healthy women who had visited the gynecology or endocrinology department for routine checkup or from hospital employees and university students. All volunteers for the control group had regular menstrual cycles and they had no connected health problems or signs of hirsutism or acne or hyperandrogenism.

Exclusion criteria

The exclusion criteria were 1) other causes of irregular menstrual cycles and/or androgen excess (i.e. Cushing's syndrome, hyperprolactinemia, congenital adrenal hyperplasia, or other diseases of the adrenal gland, thyroid disorders, galactorrhea, breastfeeding and pregnancy); 2) impaired glucose tolerance or type 1/type 2 diabetes (a 75 g oral glucose tolerance test was performed for all participants); 3) hypertension, hyperlipidemia, active or chronic liver or renal failure, or congestive heart failure; 4) a history of coronary artery disease, GDM, or acute infection (within the preceding 14 days); 5) presence of any chronic inflammatory and autoimmune disease; 6) known malignancy; 7) hormonal contraception and/or anti-androgen therapy (within the preceding 6 months); and 8) BMI < 18.5 kg/m² or BMI ≥ 35 kg/m², age < 18 or > 35 years; 9) subjects having NAFLD (diagnosed with ultrasound) and 8) The use of medications for dyslipidemia, hypertension, hyperglycemia, insulin resistance or obesity.

Anthropometric evaluation

A detailed history was taken from the individuals included in the study. Anthropometric measurements were performed (age, weight, height and waist circumference) following general physical examinations of the subjects; height (centimeter) and weight (kilogram) of the barefoot subject were measured as they were in daily clothes. BMI was calculated using the following formula: weight (kg)/square meter of height (m²). Waist circumference (cm), midway between the lower rib margin and the iliac crest at the end of a gentle expiration was measured. After a rest period of at least 15 minutes, blood pressure of the subjects was also measured in their sitting position. The average of three measurements was calculated.

Biochemical evaluation

Venous blood samples were gathered from all participants in the early follicular phase (day 3 to 5) of spontaneous or progesterone-induced menses, in the morning (between 08:00-09:00) after at least a 10-hour fasting period. The blood samples were put at room temperature for at least 30 minutes to be clotted. The samples were then centrifuged for at 2000 \times g for 15 minutes and serum aliquots were at -80°C for fetuin-B analysis. Moreover, fasting blood glucose (FBG), glycated hemoglobin A1C (HbA1C), serum insulin, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), total triglyceride, cholesterol and testosterone, DHEA-S, luteinizing hormone

(LH), sex hormone of binding-globulin (SHBG), follicle-stimulating hormone (FSH), estradiol (E2), 2-h plasma glucose following 75-g OGTT (2-h OGTT) and high-sensitivity of CRP levels were measured. Serum FBG, 2-h OGTT and hs-CRP, total cholesterol, triglycerides and HDL-C were measured using an auto-analyzer (Olympus AU 2700 Beckman Coulter Inc, CA, USA) with its dedicated kits (Beckman Coulter Inc, CA, USA). The levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were measured using the following formula: $LDL-C = \text{total cholesterol} - (\text{HDL-C} + \text{triglycerides}/5)$. Serum insulin levels were measured using chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA) with its dedicated kits (Beckman Coulter Inc, CA, USA) and an auto-analyzer (UniCel DxI 800, Beckman Coulter Inc, CA, USA). High-performance liquid chromatography (Variant II Turbo, Bio-Rad, CA, USA) was used to measure HbA1C levels. The levels of total testosterone, SHBG LH, FSH, E2, DHEA-S, were also measured using CMIA (UniCel DXI 800, Beckman Coulter Inc., CA, USA). We calculated FAI by the following formula: $(\text{total testosterone} / \text{SHBG}) \times 100$. We used the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) to calculate insulin resistance as follows: $\text{fasting insulin} (\mu\text{U/ml}) \times \text{fasting glucose} (\text{mg/dL}) / 405$ [14].

CIMT Measurement

CIMT of all subjects was measured using high-resolution ultrasound (Toshiba Aplio 300, Toshiba medical systems Corporation, Tokyo, Japan) with 12-MHz linear type B-mode probe. A single specialized doctor, who was blind to the patient's clinical data, performed ultrasound analyses. The CIMT was measured in the prone position (with head extended and turned to the opposite direction) as the distance between the leading edges of the lumen interface and the media-adventitia interface at 10 mm proximal to the bifurcation in a plaque-free wall of the left and right common carotid arteries was considered. The CIMT value was expressed as an average of maximal CIMT from both common carotid arteries [15].

Measurement of circulating fetuin-B by ELISA

Serum fetuin-B levels (Sunred Bio, Shanghai, China) following the manufacturer's protocol were measured using commercially available ELISA kits, the intra-assay CV was <6% and the inter-assay CV was <8%. All samples were analyzed in duplicate. The assays were highly sensitive and specific to human fetuin-B with no significant cross-reactivity or interference.

STATISTICAL ANALYSIS

Power analysis

The power analysis was performed using G Power 3.0.10 for Windows (Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Germany) [16]. According to the results of circulating fetuin-B levels in our pilot study, the required size of the study population was calculated to be 71 subjects per group ($\alpha=0.05$ and the study power=0.90).

All analyses were performed using the Sta-

tistical Package for the Social Sciences software version 18.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA). Normal distribution of the variables was tested using the Kolmogorov-Smirnov test. Normally distributed continuous variables were presented as mean \pm standard deviation (SD). Demographic and laboratory characteristics of the studied women with and without PCOS were compared using independent samples t-test. Pearson's correlation analysis was used to discover the relation of fetuin-B with other variables. To identify independent relationships between fetuin-B levels and correlated parameters, multiple linear regression analyses were performed. All independent variables in the multiple linear regression were tested for multicollinearity. If the variance inflation factor (VIF) exceeded 2.5, the variable was considered to be collinear. Therefore, waist circumference, FBG, insulin, total testosterone and SHBG were not included in the model. We calculated odds ratio (OR) to explore whether there was a link between fetuin-B levels (tertile) and having PCOS using multivariate logistic regression analysis. We added potential confounders such as age, BMI, HOMA-IR and FAI into the model for a proper adjustment. Model compatibility was analyzed using the Hosmer and Lemeshow test in all cases and the analysis revealed that the models were compatible ($P > 0.05$). All reported confidence interval (CI) values were calculated at the 95% level. A two-sided P value < 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Clinical and laboratory characteristics of the study population

The comparative demographic and laboratory parameters of the studied women, with and without PCOS, are given in Table 1.

Circulating fetuin-B levels were significantly elevated in women with PCOS compared to controls (409.54 ± 32.51 vs. 325.53 ± 26.86 ng/ml, $P < 0.001$) (Figure 1A).

We divided PCOS patients into two subgroups as being insulin resistant or not ($\text{HOMA-IR} > 2.71$ and $\text{HOMA-IR} \leq 2.71$) [17]. (27). Out of 80 subjects, 49 subjects were diagnosed as being insulin resistant. As shown in Figure 1B, PCOS subjects with insulin resistance had significantly elevated circulating fetuin-B levels compared to those PCOS subjects without insulin resistance (416.03 ± 30.41 vs. 399.27 ± 33.56 ng/ml, $P = 0.024$). We next divided PCOS subjects into two subgroups according to their BMI levels (< 25 kg/m² and ≥ 25 kg/m²). There were 35 subjects with BMI < 25 kg/m² and 45 subjects with BMI ≥ 25 kg/m². We compared fetuin-B levels in PCOS subjects according to their BMI. As shown in Figure 1C, overweight/obese women had significantly higher circulating fetuin-B levels than lean women in PCOS groups (416.32 ± 30.99 vs. 400.82 ± 32.77 ng/ml, $P = 0.033$). Insulin levels, FBG, HOMA-IR, hs-CRP, triglycerides were found to be elevated whereas HDL-C levels were found to be decreased in PCOS subjects with respect to controls. Moreover, CIMT was higher in subjects with PCOS compared to controls.

Correlation of fetuin-B with clinical parameters

We next analyzed the relationship between circulating fetuin-B levels and other parameters using Pearson's correlation (Table 2).

Circulating fetuin-B Levels positively correlated with BMI, waist circumference and hs-CRP in both control and PCOS groups. Moreover, fetuin-B levels positively correlated with insulin, FBG, HOMA-IR, triglycerides, total testosterone, FAI and

Table 1: Comparison of the demographic and laboratory characteristics of the subjects.

Variables	PCOS n=80	Controls n=80	P ^a
Age, years	27.07 ± 4.53	26.50 ± 4.43	0.429
BMI, kg/m ²	27.45 ± 4.41	27.13 ± 4.27	0.635
Waist circumference, cm	89.45 ± 10.20	87.80 ± 9.46	0.290
SBP, mmHg	108.37 ± 12.58	106.63 ± 11.51	0.361
DBP, mmHg	73.65 ± 6.88	73.17 ± 5.60	0.632
Ferriman-Gallwey score	14.44 ± 2.85	4.28 ± 1.20	<0.001*
FBG, mg/dl	85.17 ± 7.83	81.90 ± 6.30	0.004*
2-h OGTT, mg/dl	122.65 ± 9.48	120.61 ± 10.67	0.203
A1c, %	5.28 ± 0.17	5.26 ± 0.16	0.341
Insulin, µIU/ml	18.92 ± 6.57	11.48 ± 4.70	<0.001*
HOMA-IR	3.98 ± 1.42	2.30 ± 0.93	<0.001*
Total cholesterol, mg/dl	209.55 ± 33.38	205.01 ± 45.39	0.471
LDL-C, mg/dl	138.73 ± 28.13	133.20 ± 28.53	0.219
HDL-C, mg/dl	41.02 ± 9.33	49.52 ± 11.20	<0.001*
Triglycerides, mg/dl	143.97 ± 32.69	111.40 ± 31.70	<0.001*
hs-CRP, mg/l	1.24 ± 0.54	0.68 ± 0.21	<0.001*
FSH, mIU/ml	7.10 ± 1.71	7.45 ± 1.87	0.224
LH, mIU/ml	12.34 ± 3.87	7.58 ± 2.67	<0.001*
Estradiol, pg/ml	51.11 ± 11.93	49.55 ± 8.25	0.340
Progesterone, ng/ml	1.09 ± 0.22	1.14 ± 0.24	0.221
Total-testosterone, nmol/l	2.92 ± 0.41	1.71 ± 0.35	<0.001*
SHBG, nmol/l	37.88 ± 11.34	69.25 ± 15.21	<0.001*
FAI, %	8.14 ± 1.69	2.49 ± 0.15	<0.001*
DHEA-SO ₄ , µg/dl	178.01 ± 59.65	156.53 ± 38.11	0.008*
cIMT, mm	1.01 ± 0.43	0.61 ± 0.29	<0.001*

Results are given in mean ± SD. ^aIndependent samples t-test was used. A P value of <0.05 was considered significant (*). A1c: Glycosylated hemoglobin; BMI: Body mass index; cIMT: Carotid intima media thickness; DHEA-S: Dehydroepiandrosterone sulfate; DBP: Diastolic blood pressure; FAI: Free androgen index; FBG: Fasting blood glucose; FSH: follicle-stimulating hormone; HDL-C: High density lipoprotein cholesterol; HOMA-IR: Homeostasis model assessment of insulin resistance; hs-CRP: High sensitivity C-reactive protein; LDL-C: Low density lipoprotein cholesterol; LH: Luteinizing hormone; PCOS: Polycystic ovary syndrome; SBP: Systolic blood pressure; SHBG: Sex hormone-binding globulin; 2-h OGTT: 2-hour oral glucose tolerance test.

CIMT whereas fetuin-B negatively correlated with HDL-C and SHBG in women with PCOS only. Fetuin-B levels did not show any correlation with age, blood pressure, lipids profile, A1c, 2-h OGTT and other hormonal parameters.

Multivariate regression analysis

To verify independent associations between fetuin-B and correlated parameters, multiple linear regression analysis was performed in the whole study population (Table 3).

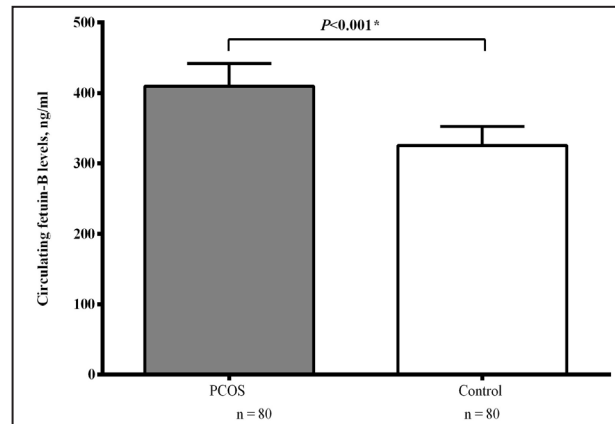


Figure 1A

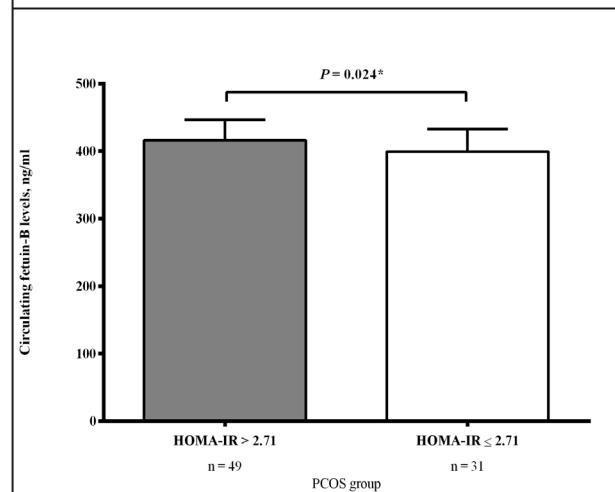


Figure 1B

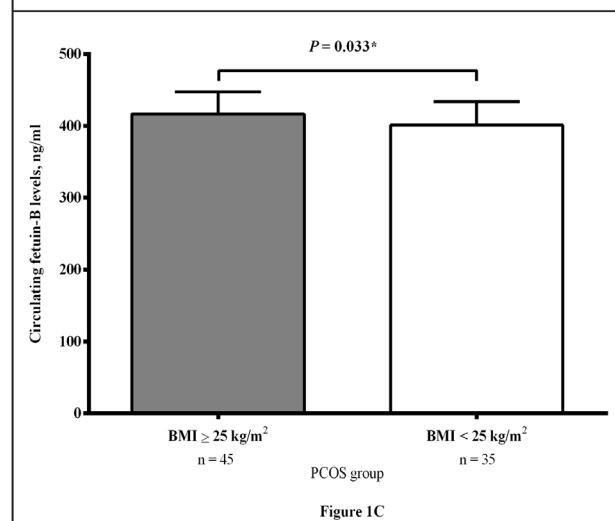


Figure 1C

Figure 1: Circulating fetuin-B levels in PCOS and control groups. Figure 1B: Circulating fetuin-B levels in PCOS women with and without insulin resistance. Figure 1C: Circulating fetuin-B levels in PCOS women according to BMI (normal-weight: BMI<25 kg/m²; overweight/obese: BMI ≥ 25 kg/m²). A P value of <0.05 was considered significant (*).

Multiple linear regression analysis revealed that fetuin-B levels were positively associated with BMI, HOMA-IR, FAI and triglycerides whereas fetuin-B levels were negatively associated with HDL-C. The link between fetuin-B and hs-CRP was disappeared following adjustment with other correlated parameters.

Table 2: Correlation coefficient between fetuin-B levels and clinical parameters.

	Fetuin-B			
	PCOS		Control	
	r	P	r	P
Age	0.101	0.313	0.092	0.342
BMI	0.214	0.007*	0.193	0.010*
Waist circumference	0.198	0.011*	0.176	0.013*
SBP	0.112	0.134	0.109	0.287
DBP	0.093	0.246	0.087	0.289
Insulin	0.324	0.003*	0.112	0.055
FBG	0.142	0.024*	0.101	0.061
2-h OGTT	0.114	0.268	0.109	0.311
HOMA-IR	0.209	0.015*	0.103	0.058
A1c	0.095	0.157	0.089	0.186
FSH	0.067	0.387	0.072	0.312
LH	0.125	0.078	0.106	0.119
Estradiol	0.113	0.217	0.094	0.138
Progesterone	0.117	0.201	0.103	0.242
DHEA-SO ₄	0.121	0.066	0.084	0.125
Total-testosterone	0.319	0.005*	0.107	0.071
SHBG	-0.108	0.038*	-0.067	0.088
FAI	0.178	0.027*	0.067	0.091
hs-CRP	0.145	0.032*	0.083	0.044*
CIMT	0.380	<0.001*	0.132	0.059
Total cholesterol	0.115	0.083	0.107	0.127
LDL-C	0.104	0.086	0.098	0.112
HDL-C	-0.151	0.038*	-0.113	0.061
Triglycerides	0.137	0.041*	0.102	0.058

Pearson's correlation analysis was used. r: Pearson's correlation coefficient. A P value of < 0.05 was considered significant (*). A1c: Glycosylated hemoglobin; BMI: Body mass index; cIMT: Carotid intima media thickness; DHEA-S: Dehydroepiandrosterone sulfate; DBP: Diastolic blood pressure; FAI: Free androgen index; FBG: Fasting blood glucose; FSH: follicle-stimulating hormone; HDL-C: High density lipoprotein cholesterol; HOMA-IR: Homeostasis model assessment of insulin resistance; hs-CRP: High sensitivity C-reactive protein; LDL-C: Low density lipoprotein cholesterol; LH: Luteinizing hormone; PCOS: Polycystic ovary syndrome; SBP: Systolic blood pressure; SHBG: Sex hormone-binding globulin; 2-h OGTT: 2-hour oral glucose tolerance test

Table 3: Multiple linear regression analysis of correlated variables with fetuin-B levels in all study population (R²=0.416).

Variables	β	95% CI		P
		Lower	Upper	
BMI	2.264	0.453	4.075	0.019*
HOMA-IR	2.489	0.307	4.671	0.015*
Triglycerides	0.654	0.078	1.230	0.046*
HDL-C	-0.471	-0.712	-0.231	0.040*
FAI	2.678	0.515	4.841	0.022*
CIMT	2.805	0.494	5.116	0.011*
Hs-CRP	1.032	-0.152	2.216	0.065

Multiple linear regression analysis was used. β: Unstandardized regression coefficient; CI: Confidence interval; A P value of <0.05 was considered significant (*). BMI: Body mass index; CIMT: Carotid intima media thickness; FAI: Free androgen index; HDL-C: High density lipoprotein cholesterol; HOMA-IR: Homeostasis model assessment of insulin resistance; hs-CRP: High sensitivity C-reactive protein

Multivariate Binary Logistic Regression Analysis

A logistic regression analysis was used to determine the link between fetuin-B levels and having PCOS risk (Figure 2).

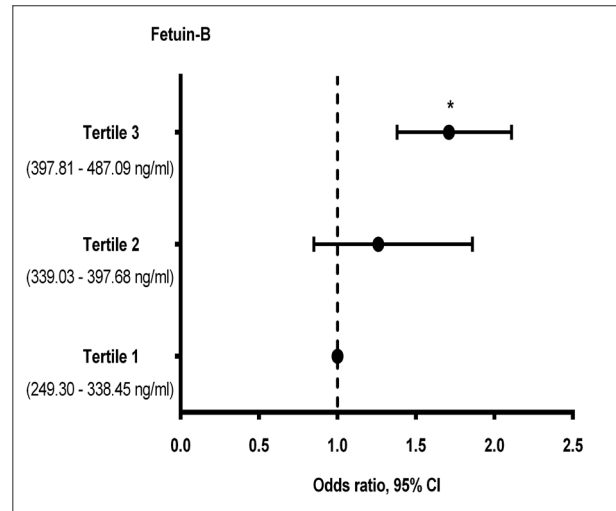


Figure 2: Association of fetuin-B with PCOS in adjusted models. Multivariate adjusted OR for having PCOS according to the tertiles of fractalkine (reference, the lowest tertile). OR: Odds Ratio; CI: Confidence Interval. A P value of <0.05 was considered significant (*).

The obtained results showed that the subjects with the highest tertile of fetuin-B tended to have increased possibility of having PCOS risk compared to those subjects with the lowest tertile of fetuin-B (OR = 1.71, 95 % CI = 1.38 – 2.11, P = 0.004*) while participants with the second and the lowest tertiles of fetuin-B did not show any remarkable difference (OR = 1.26, 95 % CI = 0.85 – 1.86, P = 0.103).

DISCUSSION

In the present study, we found that circulating fetuin-B levels were significantly elevated in PCOS subjects with respect to the controls. PCOS subjects with insulin resistance had significantly increased circulating fetuin-B levels compared to those PCOS subjects without insulin resistance. Moreover, overweight/obese PCOS women had significantly higher circulating fetuin-B levels than lean PCOS women. Circulating fetuin-B levels showed an independently positive association with BMI, insulin resistance, FAI, CIMT and triglycerides whereas fetuin-B displayed an independently negative association with HDL-C. In addition, logistic regression analysis revealed that elevated levels of fetuin-B were associated with increased risk of having PCOS. Subjects with the highest tertile of fetuin-B levels showed 1.7 times more increased risk of having PCOS compared to those subjects with the lowest tertile of fetuin-B levels after adjusting for potential confounders.

Many women with PCOS have some degree of insulin resistance. Although, insulin resistance plays an important role in the pathogenesis of PCOS, the underlying mechanism remains incompletely understood. In the current study, we also found that insulin resistance was significantly elevated in women with PCOS compared to controls. A variety of molecules play crucial roles for

the development of insulin resistance in women with PCOS [1, 2]. Fetuin-B is introduced as a novel peptide hormone and preclinical and clinical data suggest that the peptide has a role in development of insulin resistance [4, 5]. In the present study, we found that circulating levels of fetuin-B were significantly elevated in PCOS subjects with respect to controls. Circulating fetuin-B levels were significantly higher in PCOS subjects with insulin resistance than in those PCOS subjects without insulin resistance. Moreover, we found an independently positive association between fetuin-B and insulin resistance. In accordance with our study, circulating fetuin-B levels were also found to be elevated in PCOS subjects compared to controls [18]. They also found that fetuin-B showed a positive correlation with insulin resistance and indices of liver steatosis in PCOS women. It was reported that elevated levels of fetuin-B associated with insulin resistance in NAFLD subjects [5]. PCOS subjects tend to have development of NAFLD [1, 2]. Therefore, we excluded both the controls and PCOS subjects having NAFLD to avoid the effect of NAFLD on the discovery of the relationship between PCOS and fetuin-B. We clarified that the relation of PCOS and fetuin-B was independent from NAFLD. Consistently, we found that fetuin-B displayed independent association with FAI. Moreover, having PCOS risk was increased in parallel with elevation of fetuin-B independently. Although the physiological roles of fetuin-B in the ovulation system have not been elucidated yet, based on these observations, it is reasonable to speculate that fetuin-B may contribute to the development of PCOS independently. In addition, the relation of fetuin-B and reproductive system has been reported [11, 19]. In a study by Fang et al., they reported that fetuin-B levels in serum and follicular fluid were correlated with fertilization rate in IVF cycles [19]. These data suggest that fetuin-B may involve in reproductive system via diverse pathophysiological pathways.

PCOS subjects tend to have an increased risk of developing cardiovascular diseases [20, 21]. It is essential to define the individual cardiovascular risks for PCOS women. For this reason, many biomarkers have been identified to predict risk of cardiovascular events in women with PCOS [22, 23]. CIMT is a good indicator of cardiovascular risk and is strongly associated with conventional cardiovascular risk factors [5, 6]. In the present study, we found that CIMT was increased in PCOS subjects compared to controls. Growing evidence suggest that there is a link between fetuin-B and cardiovascular disorders [9, 24]. Moreover, fetuin-B increases inflammation in vascular plaque and also causes vascular plaque vulnerable [10]. In a study by Zhu et al., serum fetuin-B levels were found to be significantly elevated in patients with coronary artery disease compared to healthy controls. Moreover, they reported that fetuin-B showed an independent association with the presence of coronary artery disease and acute coronary syndrome [9]. In another study by Jung et al., they demonstrated that serum fetuin-B levels were significantly higher in subjects with acute myocardial infarction than in

subjects with stable angina pectoris [10]. Herein, we found an independent relationship between fetuin-B and CIMT. In the light of these data, it is reasonable that fetuin-B may play an important role in atherosclerotic process of women with PCOS.

Disturbance of lipid metabolism is commonly appeared in PCOS subjects, HDL-C levels are decreased and triglycerides levels are increased in PCOS subjects [1,2]. We found that circulating HDL-C levels were lower whereas triglycerides levels were higher in PCOS women than in controls consistently. Moreover, we demonstrated that fetuin-B levels showed an independently positive link with triglycerides whereas the peptide levels displayed an independently negative link with HDL-C. Consistently, a link between fetuin-B and lipid metabolism was reported previously [9]. Elevation of fetuin-B in PCOS women may contribute to disturbances of lipid metabolism.

There are some limitations to the current study. We used the less invasive HOMA-IR method, although it is inferior to the clamp technique. We came across with some limitations in our study. Although there is uncertainty with not obtaining causality using cross-sectional designed study, it opens a novel approach toward understanding whether there is a link between molecules and disorders. Circulating levels of fetuin-B were not measured during menstrual cycle to clarify whether there was altered levels of fetuin-B in women with normal menstrual cycle.

In conclusion, elevated levels of fetuin-B were associated with hormonal-metabolic disturbance and cardiovascular risk in women with PCOS. Fetuin-B may contribute to the development of cardiovascular events and metabolic disturbances in PCOS patients. Nevertheless, the underlying mechanisms explaining the present results require further investigation.

Abbreviations

BMI: Body mass index; CI: Confidence interval; CIMT: carotid intima media thickness; CV: Coefficient of variability; DHEA-S: Dehydroepiandrosterone sulfate; DBP: Diastolic blood pressure; FAI: Free androgen index; FBG: Fasting blood glucose; FG: Ferriman-Gallwey; FSH: follicle-stimulating hormone; HDL-C: High density lipoprotein cholesterol; HOMA-IR: Homeostasis model assessment of insulin resistance; Hs-CRP: High sensitivity C-reactive protein; LDL-C: Low density lipoprotein cholesterol; LH: Luteinizing hormone; NAFLD: Non-alcoholic fatty liver disease; OR: Odds ratio; PCOS: Polycystic ovary syndrome; SBP: Systolic blood pressure; SHBG: Sex hormone-binding globulin, T2DM: Type 2 diabetes mellitus.

REFERENCES

1. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2004 Jun [cited 2014 Mar 2];89(6):2745–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15181052>*

2. Stepto NK, Cassar S, Joham AE, Hutchison SK, Harrison CL, Goldstein RF, et al. Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemic-hyperinsulaemic clamp. *Hum Reprod* [Internet]. 2013 Mar 1;28(3):777–84. Available from: <http://humrep.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/humrep/des463>
3. Hoffman LK, Ehrmann DA. Cardiometabolic features of polycystic ovary syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* [Internet]. 2008 Apr [cited 2014 Aug 9];4(4):215–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18250636>
4. Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, Azziz R. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7(4):219–31.
5. Meex RC, Hoy AJ, Morris A, Brown RD, Lo JCY, Burke M, et al. Fetuin B Is a Secreted Hepatocyte Factor Linking Steatosis to Impaired Glucose Metabolism. *Cell Metab* [Internet]. 2015 Dec;22(6):1078–89. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1550413115004805>
6. Olivier E, Soury E, Ruminy P, Husson A, Parmantier F, Daveaum, et al. Fetuin-B, a second member of the fetuin family in mammals. *Biochem J* [Internet]. 2000 Sep 1;350(2):589–97. Available from: <http://www.biochemj.org/cgi/doi/10.1042/bj3500589>
7. Li Z, Lin M, Liu C, Wang D, Shi X, Chen Z, et al. Fetuin-B links nonalcoholic fatty liver disease to type 2 diabetes via inducing insulin resistance: Association and path analyses. *Cytokine* [Internet]. 2018 Aug;108:145–50. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1043466618301091>
8. Kralisch S, Hoffmann A, Lössner U, Kratzsch J, Blüher M, Stumvoll M, et al. Regulation of the novel adipokines/ hepatokines fetuin A and fetuin B in gestational diabetes mellitus. *Metabolism* [Internet]. 2017;68:88–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28183456>
9. Zhu K, Wang Y, Shu P, Zhou Q, Zhu J, Zhou W, et al. Increased serum levels of fetuin B in patients with coronary artery disease. *Endocrine* [Internet]. 2017 Oct;58(1):97–105. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28822077>
10. Jung SH, Won K-J, Lee KP, Kim H-J, Seo E-H, Lee HM, et al. The serum protein fetuin-B is involved in the development of acute myocardial infarction. *Clin Sci* [Internet]. 2015 Jul 1;129(1):27–38. Available from: <http://www.clinsci.org/cgi/doi/10.1042/CS20140462>
11. Dietzel E, Floehr J, Van de Leur E, Weiskirchen R, Jahn-Dechent W. Recombinant fetuin-B protein maintains high fertilization rate in cumulus cell-free mouse oocytes. *Mol Hum Reprod* [Internet]. 2017;23(1):25–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27733489>
12. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* [Internet]. 2004 Jan 1;19(1):41–7. Available from: <http://humrep.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/humrep/deh098>
13. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1961 Nov [cited 2014 Jun 18];21:1440–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13892577>
14. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* [Internet]. 1985 Jul [cited 2014 Jul 13];28(7):412–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3899825>
15. Sidhu PS, Desai SR. A simple and reproducible method for assessing intimal-medial thickness of the common carotid artery. *Br J Radiol*. 1997;70(JAN.):85–9.
16. Faul F, Erdfelder E, Lang A-G, Buchner A. G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods* [Internet]. 2007 May;39(2):175–91. Available from: <http://www.springerlink.com/index/10.3758/BF03193146>
17. Geloneze B, Repetto EM, Geloneze SR, Tambascia MA, Ermetice MN. The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixed population. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2006 May;72(2):219–20. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168822705004213>
18. Adamska A, Polak AM, Krentowska A, Lebkowska A, Hryniewicka J, Leśniewska M, et al. Increased serum fetuin-B concentration is associated with HOMA-β and indices of liver steatosis in women with polycystic ovary syndrome: a pilot study. *Endocr Connect* [Internet]. 2019 Jul 1; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31307012>
19. Fang L, Hu X, Cui L, Lv P, Ma X, Ye Y. Serum and follicular fluid fetuin-B levels are correlated with fertilization rates in conventional IVF cycles. *J Assist Reprod Genet* [Internet]. 2019 Jun;36(6):1101–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31073723>
20. Christian RC, Dumesic DA, Behrenbeck T, Oberg AL, Sheedy PF, Fitzpatrick LA. Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(6):2562–8.
21. Aziz M, Sidelmann JJ, Faber J, Wissing M-LM, Naver K V, Mikkelsen A-L, et al. Polycystic ovary syndrome: cardiovascular risk factors according to specific phenotypes. *Acta Obstet Gynecol Scand* [Internet]. 2015 Oct;94(10):1082–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26123797>
22. Toulis KA, Goulis DG, Mintzioti G, Kintiraki E, Eukarpidis E, Mouratoglou S-A, et al. Meta-analysis of cardiovascular disease risk markers in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* [Internet]. 2011 Nov 1;17(6):741–60. Available from: <http://humupd.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/humupd/dmr025>
23. Polak JF, Szklo M, Kronmal RA, Burke GL, Shea S, Zavodni AEH, et al. The Value of Carotid Artery Plaque and Intima-Media Thickness for Incident Cardiovascular Disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2013 Apr 8;2(2):e000087–e000087. Available from: <http://jaha.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/JAHA.113.000087>
24. Li Z, He C, Liu Y, Wang D, Lin M, Liu C, et al. Association of Fetuin-B with Subclinical Atherosclerosis in Obese Chinese Adults. *J Atheroscler Thromb* [Internet]. 2019; Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/jat/advpub/0/advpub_49619/_article

Does 75-g OGTT Influence Maternal and Fetal Doppler Parameters in Healthy Pregnancies? A Cross-Sectional Observational Study

75 gr Oral Glukoz Tolerans Testi Sağlıklı Gebelerde Maternal ve Fetal Doppler Parametrelerini Etkiler mi? Kesitsel-Gözlemsel Bir Çalışma

Gürcan TÜRKÜYLMAZ¹, Emircan ERTÜRK¹
Şebnem TÜRKÜYLMAZ², Onur KARAASLAN²

1. Van Education and Research Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Van, Türkiye

2. Van Yüzüncü Yıl University, Department of Obstetrics and Gynecology, Van, Türkiye

ABSTRACT

Objective: Oral glucose challenge test (OGTT) is widely used around the world screening for gestational diabetes mellitus (GDM). In our study, we aimed to evaluate the effect of 75 g OGTT on maternal and fetal Doppler parameters.

Material and Methods: Measurements of umbilical artery PI, RI, S/D, middle cerebral artery (MCA) PSV, PI, RI and mean PI, RI S/D of uterine arteries assessed 1 hour before OGTT and 1 hour following the test in 46 pregnancies between 24-28 weeks of gestation. The chi-square test was employed to compare variables. Statistical significance was established at $p < 0.05$.

Results: The mean age of pregnant women was 24.6 ± 5.4 , the mean gravity status was 2.3 ± 0.8 , the mean BMI was 25.5 ± 5.5 kg/m, and the mean gestational age was 26.5 ± 1.6 Mean umbilical artery PI: 1.14 ± 0.26 , RI: 0.71 ± 0.14 , S/D ratio 2.24 ± 0.73 calculated 1 hour before test and mean PI: 1.04 ± 0.43 , RI: 0.58 ± 0.21 , S/D ratio 2.01 ± 0.44 and there was no significance ($p: 0.64, 0.56, 0.71$). Mean MCA PSV: 30.4 ± 11.3 cm/sn, PI: 1.89 ± 0.36 , RI: 0.81 ± 0.19 measured 1 hour before test and 1 hour following test Mean MCA were PSV: 38.4 ± 13.2 cm/sn, PI: 2.11 ± 0.24 , RI: 0.68 ± 0.21 and there was no difference ($p: 0.83, 0.66, 0.82$). Mean uterine arteries PI: 1.13 ± 0.21 , RI: 0.69 ± 0.11 , S/D ratio 2.03 ± 0.34 measured before the test and mean PI: 1.24 ± 0.11 , RI: 0.74 ± 0.16 , S/D ratio 1.87 ± 0.22 calculated after the test and these results were similar ($p: 0.72, 0.79, 0.56$).

Conclusion: There was no significant effect on maternal and fetal Doppler parameters of 75 g OGTT among healthy pregnancies.

Keywords: doppler, diabetes, fetus

ÖZET

Amaç: Oral glukoz tolerans testi (OGTT) gestasyonel diyabet (GDM) taramasında tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada Van Bölge Eğitim ve Araştırma hastanesine başvuran ve 75 gr OGTT yapılan ve GDM saptanmayan gebelerde testin maternal ve fetal Doppler parametrelerine etkisini inceledik.

Gereç ve Yöntemler: Kliniğimizde takip edilen, 24-28 gebelik haftaları arasında 75 gr OGTT uygulanan ve GDM saptanmayan 46 sağlıklı gebede OGTT'den 1 saat önce ve testin tamamlanmasından 1 saat sonra umbilikal arter PI, RI, ve S/D, MCA PSV, PI, RI ve her iki uterin arterin ortalama PI, RI, S/D değerleri kaydedildi. Veriler SPSS-16 programı ve Mann Whitney-U testi kullanılarak analiz edildi ve p değeri < 0.05 anlamlı kabul edildi.

Contact:

Corresponding Author: Gürcan TÜRKÜYLMAZ, MD.

Adress: Department of Obstetrics and Gynecology, Maternal Fetal Medicine Unit, Van Education and Research Hospital, Van, Türkiye

e-Mail: gurcanturkyilmaz@gmail.com

Phone: +90 (554) 310 28 03

Submitted: 03.02.2020

Accepted: 04.02.2020

DOI: <http://dx.doi.org/10.16948/zktipb.683420>

Bulgular: Olguların ortalama yaşı 24.6 ± 5.4 yıl, ortalama gebelik sayısı 2.3 ± 0.8 , ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) 25.5 ± 5.1 kg/m² ve ortalama gebelik haftası 26.5 ± 1.5 bulundu. Testten 1 saat önce ortalama umbilikal arter PI: 1.14 ± 0.26 , RI: 0.71 ± 0.14 ve S/D oranı 2.24 ± 0.73 saptandı. Testin tamamlanmasından 1 saat sonra ise ortalama umbilikal arter PI: 1.04 ± 0.43 , RI: 0.58 ± 0.21 ve S/D oranı 2.01 ± 0.44 saptandı ve bu fark istatistiksel anlamlı değildi ($p: 0.64, 0.56, 0.71$). Testten 1 saat önce ortalama MCA PSV 30.4 ± 11.3 cm/sn, ortalama PI: 1.89 ± 0.36 ve RI: 0.81 ± 0.19 saptandı. Testin tamamlanmasından 1 saat sonra ise ortalama MCA PSV 38.4 ± 13.2 cm/sn, ortalama PI: 2.11 ± 0.24 ve RI: 0.68 ± 0.21 saptandı ve bu fark istatistiksel anlamlı değildi ($p: 0.83, 0.66, 0.82$). Test öncesi her iki uterin arter ortalama PI: 1.13 ± 0.21 , RI: 0.69 ± 0.11 ve S/D oranı 2.03 ± 0.34 bulundu. Test sonrası ise her iki uterin arter ortalama PI: 1.24 ± 0.11 , RI: 0.74 ± 0.16 ve S/D oranı 1.87 ± 0.22 saptandı ve bu fark anlamlı bulunmadı ($p: 0.72, 0.79, 0.56$).

Sonuç: 75 gr OGTT normal saptanan sağlıklı kadınlarda OGTT maternal ve fetal kan akımı üzerine anlamlı etkisi bulunmamaktadır.

Anahtar Kelimeler: dopler, diyabet, fetus

INTRODUCTION

Gestational diabetes mellitus (GDM) is one of the most frequent complications of pregnancy, which is as high as %15 in high-risk ethnic groups (1). GDM causes numerous fetal and maternal complications, including macrosomia, birth trauma, increased risk of cesarean delivery and hypertensive disorders, etc. (2). Around the World majority of national guidelines suggest universal screening of GDM with either one-step, two-step oral glucose tolerance test (OGTT). In Turkey, one-step 75-g OGTT is a generally accepted method to screen GDM. Glucose is the primary energy source of the fetus, and fetal glucose levels depend on maternal blood glucose levels and placental blood flow. Glucose across the placenta by facilitated diffusion via glucose transport proteins (GLUT) (3). Acute hyperglycemia enhances endothelium-dependent vasodilatation, increases insulin levels, and decreases catabolic hormones (4, 5). In recent years Doppler assessment of various vessels of the fetus was widely used to evaluate high-risk pregnancies. Also, fetal circulation hemodynamics were evaluated in diabetic pregnancies in literature. However, there is no robust evidence to show the effect of OGTT on placental and fetal hemodynamics. We, therefore, performed this study to evaluate the association between 75-g OGTT and Doppler parameters of the fetus in healthy low-risk pregnancies.

MATERIAL AND METHOD

This cross-sectional study was performed in the departments of obstetrics and gynecology in Van Educational and Research Hospital and Van yüzüncüyıl University Hospital, Van, Turkey, between June-October 2019. 66 low risk, healthy pregnant women have recruited for the study. All of the participants were selected randomly, who had between 24-28 weeks of gestation with a singleton pregnancy. Women who had a history of gestational diabetes mellitus, preeclampsia, renal diseases, blood disorders were excluded. Furthermore, the mothers with any other condition affecting fetal blood Doppler parameters such as fetal anomaly, intrauterine growth restriction (IUGR), macrosomia, polyhydramnios or oligohydramnios were not accepted for the study.

Following the enrollment of appropriate cases, 66 low-risk women underwent 75-g OGTT. The cut of values was determined according to the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) threshold as fasting glucose value ≥ 92 and 1-hour postprandial glucose value ≥ 180 and 2-hour postprandial glucose value ≥ 153 (6). If one of these values were exceeded, GDM was diagnosed, and these patients were excluded. If all of the values under the threshold GDM were excluded and those pregnant women were recruited for our study. Maternal characteristics such as maternal age, number of gravity, a gestational week at OGTT was performed, and body mass index (BMI) also recorded. All ultrasound Doppler examinations were performed by one physician (G.T). The same equipment (Voluson E8-Expert, MW, USA) was used for all cases, and a curve-faced probe (4 MHz) was applied for Doppler evaluation. Doppler blood flow measurements were performed 1 hour before OGTT and 1-hour following completed OGTT (180 minutes after administration of 75-g glucose solution).

Doppler measurements were performed when pregnant women placed in a recumbent or semirecumbent position according to the ISUOG practice guideline (7). Both color and pulsed Doppler flow velocimetry of the various vessel was achieved. The pulsed Doppler gate was chosen according to the diameter of the vessel examined, and the position angle was below 30 in all the cases. Umbilical artery Doppler measurement was performed while a free-floating portion of the cord is identified and the Doppler sample volume is placed over an artery, and the vein and assessment were avoided during fetal breathing. Pulsatility index (PI), resistance index (RI) and Systolic/diastolic (S/D) ratio was calculated. The middle cerebral artery (MCA) was visualized using color flow mapping in a transverse view of the fetal brain. The Doppler beam was focused along the MCA, and the sample volume was placed over the proximal section, where the MCA emerges from the circle of Willis. The measurement was performed in the absence of fetal breathing or fetal movements over at least three regular heart cycles acquired. Pulsatility index (PI), resistance index (RI) and Peak systolic velocity (PSV) were calculated. For the measurement of uterine arteries, the

probe is placed longitudinally in the lower lateral quadrant of the abdomen and angled medially. Color flow mapping was applied to identify the uterine artery as it appears to cross the external iliac artery and sample volume is placed around 1 cm downstream from the crossover point. Both uterine arteries PI, RI, and S/D were calculated, and the mean values were recorded.

Data analysis was performed using the statistical software program SPSS version 18.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA). The values were expressed as mean \pm SD. The data were analyzed with the ki-square test. A p-value of <0.05 was considered significant.

RESULTS

We enrolled 66 healthy patients for his study. The mean age of patients was 24.6 ± 5.4 (range, 19.3-33.2) years, and the mean gravity status was 2.3 ± 0.8 (range, 1-4). The mean gestational age was 26.5 ± 1.5 (range, 24-28) weeks when OGTT was performed and the mean BMI was 25.5 ± 1.5 (range, 22-28.5). All the participants completed the study and 132 sonographic examinations were performed. The demographic features of the participants were shown in Table-1.

Table 1: Demographic features of 66 healthy pregnant women.

	n:66
Mean age	24.6 \pm 5.4
Mean gravity	2.3 \pm 0.8
Mean gestational weeks	26.5 \pm 1.6
BMI	25.5 \pm 5.5

75-g OGTT results were normal in all the pregnant women as defined by IADPSG consensus values: fasting <92 , 1 hour <192 , and 2 hours <153 . Mean umbilical artery PI: 1.14 ± 0.26 , RI: 0.71 ± 0.14 , S/D ratio 2.24 ± 0.73 were calculated 1 hour before the test and mean PI: 1.04 ± 0.43 , RI: 0.58 ± 0.21 , S/D ratio 2.01 ± 0.44 following OGTT. All the parameters were in normal range either before and after OGTT; no statistically significant differences were found for umbilical artery Doppler values.

Mean MCA PSV: 30.4 ± 11.3 cm/sn, PI: 1.89 ± 0.36 , RI: 0.81 ± 0.19 measured 1 hour before test and 1 hour following test Mean MCA were PSV: 38.4 ± 13.2 cm/sn, PI: 2.11 ± 0.24 , RI: 0.68 ± 0.21 . There was no significant difference before and after OGTT.

Mean uterine arteries PI: 1.13 ± 0.21 , RI: 0.69 ± 0.11 , S/D ratio 2.03 ± 0.34 measured before the test and mean PI: 1.24 ± 0.11 , RI: 0.74 ± 0.16 , S/D ratio 1.87 ± 0.22 calculated after the test. Similar to the umbilical artery and MCA doppler results mean uterine artery Doppler values were in normal ranges before and after OGTT, and we did not show a significant difference. Blood flow velocimetry results of women before and after 75-g OGTT weresummarized in Table-2.

Table 2: Blood flow velocimetry results of 66 healthy pregnant women before and after 75 gr OGTT (OGTT: oral glucose tolerance test).

	Variable	Before 75 gr OGTT	After 75 gr OGTT	p
Umbilical artery	PI:	1.14±0.26	1.04±0.43	0.64
	RI:	0.71±0.14	0.58±0.21	0.56
	S/D	2.24±0.73	2.01±0.44	0.71
Middle cerebral artery	PSV:	30.4±11.3	38.4±13.2	0.83
	PI:	1.89±0.36	2.11±0.24	0.66
	RI:	0.81±0.19	0.68± 0.21	0.82
Mean uterin artery	PI:	1.13±0.21	1.24±0.11	0.72
	RI:	0.69±0.11	0.74±0.16	0.79
	S/D	2.03±0.34	1.87±0.22	0.56

DISCUSSION

Doppler velocimetry has considered very useful tool for investigating fetal complications such as intrauterine growth restriction or anemia, but its value in association with other complications of pregnancy is still doubtful. Historically, its well known that fetal circulation can be affected by external stimuli, probably by altering blood flow. Patrick et al. showed that increased fetal breathing time after maternal meals is apparently due to the elevated maternal glucose concentrations (8). Senoh et al. evaluated the effects of a 75-g OGTT in 15 women whose fetuses were of a size appropriate for gestational age (AGA) and 19 women whose fetuses were small for gestational age (SGA). They assessed MCA, splenic, renal, femoral and umbilical arteries. They showed reduced RI in middle cerebral artery in AGA fetuses but this alteration was not detected in SGA fetuses. Furthermore, they did not demonstrate any significant change in the other vessels either in AGA or SGA fetuses (9). Pardo et al. measured MCA and umbilical artery parameters before and after 50 g OGTT in 21 pregnant women and showed significant decrease of MCA RI, but not in umbilical artery (10). Gillis et al. evaluated the effects of 50-g OGTT on fetal umbilical and cerebral arteries at 36-40 weeks of gestation and showed significant lower cerebral vessel RI following maternal glucose ingestion (11). Haugen et al. assessed umbilical vein and fetal liver blood flow in 113 low-risk pregnancies at 30-32 weeks of gestation before and after 75-g OGTT. They revealed that changes in umbilical vein and fetal liver blood flow were positively correlated to fetal abdominal circumference and they suggested that in the larger fetuses maternal glucose intake increases blood flow from placenta to the fetal liver (12). Furthermore, Haugen et al. evaluated umbilical and MCA blood flow following OGTT in 105 low risk pregnancies. They measured umbilical and MCA waveforms before and after 75-g OGTT and found that MCA PI was significantly reduced following OGTT but umbilical artery values were not changed. Also, they revealed that the effect of OGTT was independent of fetal size (13). We showed that all Doppler waveforms

were in normal range before and after OGTT and there was no significant difference.

Fetal hemodynamic changes in gestational diabetes studied widely in the literature. Zanjani et al. evaluated fetal cerebral hemodynamics in 33 gestational diabetic and 33 healthy pregnancies. They measured blood flow velocity in umbilical and MCA three times between 24-39 weeks. They showed that MCA PI was significantly higher in gestational diabetic group but cerebro-placental ratio (CPR) were not different. Also; umbilical artery values were similar between two groups (14). To et al. compared umbilical artery and umbilical vein waveforms in 84 diabetic and 62 non-diabetic patients within 10 days before delivery. They found that the mean PI values for the umbilical artery and the mean total umbilical venous flow (TUVF) and TUVF per unit birth weight did not differ significantly between diabetic and nondiabetic pregnancies (15). Leung et al. investigated correlation between Doppler parameters in the umbilical and MCA and pregnancy outcome in women with (GDM). They evaluated 169 gestational diabetic pregnancies and measured umbilical and MCA Doppler parameters every 4 weeks until delivery and showed that neither MCA nor umbilical artery Doppler measurements were effective to predict abnormal pregnancy outcome in GDM (16). Wong et al. evaluated Ductus venosus (DV) Doppler in 82 diabetic pregnancies and showed that abnormal DV Doppler may be a useful tool to predict adverse perinatal outcome in diabetic pregnancies (17).

Pathophysiological changes in vascular bed of placenta fundamentally functional in diabetes; not structural contrast to IUGR. Hyperglycemia could potentially increase thromboxane/prostacyclin ratio which may contribute to functional increase in placental vascular resistance in GDM (18). Thus, the abnormal umbilical and MCA Doppler waveforms may not occur which were observable in IUGR. Moreover, in pregnancies complicated by GDM, hyperglycemia may cause acute fetal acidosis and fetal death. Unfortunately, this acute consequence can not be identified routine fetal well-being tests such as non-stress test or biophysical profile. Similar to diabetes acute hyperglycemia due to OGTT have no any effect on blood stream in fetus.

Our data revealed that 75-g OGTT have no effect on maternal or fetal Doppler parameters in whom test results were normal and this finding was compatible with previous studies. Our study had numerous limitations. Most importantly our patient number was small and we did not analyzed outcome of pregnancies. Also, we did not performed venous Doppler measurement additional to arterial Doppler parameters. Nevertheless, our study is one of the few papers which compare fetal and maternal hemodynamics before and after OGTT in low-risk healthy pregnancies.

CONCLUSION

In summary, our findings indicate that 75-g OGTT is not associated with significant changes in blood flow in low risk healthy pregnancies.

REFERENCES

1. Lao TT, Tam KF. Gestational diabetes diagnosed in third-trimester pregnancy and pregnancy outcomes. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001; 80:1003-8
2. Society of Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Publications Committee. SMFM Statement: Pharmacological treatment of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218:B2.
3. Catalano PM, Tyzbir ED, Wolfe RR. Longitudinal changes in basal hepatic glucose production and suppression during insulin infusion in normal pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 1992; 167:913-9
4. William SB, Goldfine AB, Timimi FK. Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilatation in humans in vivo. *Circulation.* 1998; 97:1695-9
5. Marfalle R, Nappo F, De Angelis L. Hemodynamic effects of acute hyperglycemia in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000; 23:658-63
6. Sacks DA, Hadden DR, Maresh M, et al. Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel-recommended criteria: the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Diabetes Care* 2012; 35:526.
7. Bhide A, Acharya G, Bilardo CM, Brezinka C, Cafici D, Kalache K, Le B, et al. ISUOG Practice Guidelines: use of Doppler ultrasonography in obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 233-239.
8. Patrick J, Natale R, Richardson B. Patterns of human fetal breath activity at 34 to 35 weeks gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 132:507-11
9. Senoh D, Hata T, Kitao M. Effect of maternal hyperglycemia on fetal regional circulation in appropriate for gestational age and small for gestational age fetuses. *Am J Perinatal* 1995; 12:223-6
10. Pardo J, Orvieto R, Rabinerson D, Bar J, Hod M, Kaplan B. Fetal middle-cerebral and umbilical artery flow assessments after glucose challenge test. *Int J Gynecol Obstet* 1999; 65:255-9
11. Gillis S, Connors G, Poots P, Hunse C, Richardson B. The effect of glucose on Doppler flow velocity waveforms and heart rate pattern in the human fetus. *Early Hum Dev* 1992; 30:1-10
12. Haugen G, Bollerslev J, Henriksen T. Human fetoplacental and fetal liver blood flow after maternal glucose loading: a cross-sectional observational study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014; 93:778-85
13. Human umbilical and fetal cerebral blood flow velocity waveforms following maternal glucose loading: a cross-sectional observational study. Haugen G, Bollerslev J, Henriksen T. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016; 95:683-9
14. Zanjani MS, Nasirzadeh R, Fereshtehnejad S, Asi LY, Pooya SA, Askari S. Fetal cerebral hemodynamic in gestational diabetic versus normal pregnancies: a Doppler velocimetry of middle cerebral and umbilical arteries. *Acta Neurol Belg* 2014; 114:15-23
15. To WW, Mok CK. Fetal umbilical arterial and venous Doppler measurements in gestational diabetic and nondiabetic pregnancies near term. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009; 22:1176-82
16. Leung WC, Lam H, Lee CP, Lao TT. Doppler study of the umbilical and fetal middle cerebral arteries in women with gestational diabetes mellitus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004; 24:534-7
17. Wong SF, Petersen SG, Idris N, Thomae M, McIntyre HD. Ductus venosus velocimetry in monitoring pregnancy in women with pregestational diabetes mellitus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36:350-4
18. Rakoczi I, Tihanyi K, Gero G, Csech I, Rozsa I. Release of prostacyclin (PGI₂) from trophoblast in tissue culture: the effect of glucose concentration. *Acta Physiol Hung* 1998; 71:545-9

Vulva Yerleşimli Ektopik Meme Dokusundan Gelişen Primer Meme Kanseri

Primary Breast Cancer Developing from the Vulva Located Ectopic Breast Tissue

Sami AÇAR ¹, Sibel GÜRDAL ¹

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

2. Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tekirdağ, Türkiye

ÖZET

Giriş: Bilateral meme dokusu, embriyolojik açıdan ektodermal kökenli olup, inguinal bölge ile aksilla kıvrımının ventrali arasında gelişim gösterir. Ektopik meme dokusu primitif embriyonejenik süt çizgisi boyunca atrofinin oluşmadığı alanlarda, çoğunlukla da aksillada bulunur. İkinci sıklıkta vulvada görülür.

Olgu: Yazımızda, sağ vulva labia majusta yer alan ektopik meme dokusundan gelişen primer meme kanserine sahip 66 yaşında postmenapozal bayan hasta sunulmuştur. Uzun süredir vaginal bölgesinde var olduğunu bildiği kabarıklıkta başlayan ve tedavi ile düzelmeyen yara şikayeti ile polikliniğe başvurmuş, sistemik değerlendirmesinde patolojik bulgu saptanmamış ve tanısı yapılan cerrahi tedavi sonrasında konulabilmiştir.

Sonuç: Ektopik meme dokusu, meme kanseri gelişimi için risk faktörüdür. Vulvada yerleşimli kitlesel dokularda bu olasılık her zaman akılda bulundurulmalıdır. Genellikle uzun süredir iyileşmeyen cilt lezyonlarına neden olarak bulgu verir. Literatürde az sayıda olgu sunumu ile yer alması nedeniyle, tedavi algoritması henüz netleşmemiştir. Bu bilgiler ışığında hasta, bireysel olarak değerlendirilmeli ve tedavi planlaması multidisipliner ortamda yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: ektopik meme, vulvar meme karsinomu, ektopik meme karsinomu, sentinel lenf nodu

ABSTRACT

Introduction: Bilateral breast tissue is of an embryological ectodermal origin and develops between the inguinal region and the ventral fold. Ectopic breast tissue is found in areas where atrophy does not occur along the primitive embryonic milk line, mostly in the axilla. It is seen in the vulva in the second frequency.

Case Report: In this article, a 66-year-old postmenopausal woman with primary breast cancer developing from ectopic breast tissue in the right vulva labia majus is presented. She applied to the outpatient clinic with the complaint of the wound that started in the swelling that she knew existed in the vaginal area for a long time and did not improve with treatment. In her systemic evaluation, no pathological finding was detected and the diagnosis was made after the surgical treatment.

Conclusion: Ectopic breast tissue is a risk factor for breast cancer development. This possibility should always be kept in mind in mass tissues located in the vulva. It usually gives signs by causing skin lesions that have not healed for a long time. The treatment algorithm is not clear yet, since it is included in the literature with a small number of case reports. In the light of this information, the patient should be evaluated individually and treatment planning should be done in a multidisciplinary environment.

Keywords: breast neoplasms, mammary glands, sentinel lymph node biopsy, vulva

İletişim

Sorumlu Yazar: Sami AÇAR

Adres: Zeynep Kamil, Dr. Burhanettin Üstünel Sokağı No:10, 34668 Üsküdar/İstanbul

Tel: +90 (216) 391 06 80

E-Posta: acarsami@yahoo.com

Makale Geliş: 07.02.2020

Makale Kabul: 29.05.2020

DOI: <http://dx.doi.org/10.16948/zktipb.686543>

GİRİŞ

Fazla sayıda meme (polimasti) veya meme başı (politeli) görülme insidansı %0,1-1'dir. Polimasti, politeliden daha nadir görülür [1]. Aksesuar meme dokusunun insidansı % 2-6 'dır [2]. Genel popülasyonda nadir görülür. Aksesuar meme dokusu meme karsinomasını tetikleyen nadir bir olaydır. Ektopik meme dokusu tüm meme bileşenlerini içerebilir ve normal yerleşimli meme dokusu gibi fizyolojik stres ve hormonal uyarılara karşı benzer yollar ile yanıt verebilir. Sonuç olarak benign veya malign meme dokusu patolojisi gösterebilir. Vulvada yer alan ektopik meme dokusundan invaziv kanser gelişme insidansı % 4 düzeyindedir [3]. Batı literatüründe 1872 ile 2018 yılları arasında 28 vaka bildirilmiştir.

OLGU

66 yaşında postmenapozal kadın hasta, vulvasında düzelmeyen yara şikayeti ile polikliniğe başvurdu. Vulva inspeksiyonunda pedikülü bulunan, hafif derecede ülseröz lezyon saptandı. Çevredeki deri normal görünümdeydi ve tanı koydurucu ek patolojik bulgusu yoktu. Palpe edilebilen inguinal lenf nodu saptanmadı. Serviksin spekulum muayenesi doğal görünümdeydi. Ülseröz lezyondan alınan punch biyopsi tanı koydurucu özellikte değildi. İntravenöz kontrastlı bilgisayarlı tomografide karın ve pelvis görüntüsünde metastaz bulgusu görülmedi. Kolonoskopisi doğal, serum karsinoma antijen-125 (CA-125) düzeyi normal seviyedeydi. Metastatik gelişim göstermediği düşünülen lezyon, 1 cm'lik temiz cerrahi sınır sağlanacak şekilde eksize edildi. Frozen incelemede, cerrahi sınırların temiz olduğu ve anjiolenfatik invazyon bulunmadığı belirtildi. Pedikülü bulunan ülseröz lezyon için inguinal lenfadenektomi yapılmadı. Piyesin patolojik incelemesi sonrasında, 1,9*1,8*1,3 cm'lik kitle oluşturan ve 0,5 cm derinliği bulunan, grade-4 invaziv adenokarsinom varlığı raporlandı. Örneğe ait parafin dokularda immün peroksidaz çalışmaları, CK-7, ER ve GCDP-15 ve mammaglobin moleküllerine karşı antikorlar kullanılarak yapıldı. Tümör hücreleri CK-7, ER, mammaglobin antikorlarına karşı kuvvetli pozitif sonuç verdi. Tümör hücrelerinin morfolojisi ve immünoprofilisi meme kanseri için anlamlı bulundu. Ayrıca herhangi bir glandular yapı ile ilişkisi saptanmadı ve Paget's hastalığı dışlandı.

Hasta ameliyatı takip eden gün taburcu edildi. Bir aylık izlem sonrasında yaranın iyileşmiş olduğu ve başka bir lezyonun bulunmadığı gözlemlendi. Onkoloji konseyinde görüşülen hastaya adjuvan radyoterapi verilmesine karar verildi. Sistemik tedavi uygulanmadı.

TARTIŞMA

Embriyogenezisin altıncı haftasında epidermal hücreler, alttaki mezenkimal doku içine ilerler ve aksilladan inguinal bölgeye kadar uzanan ilk meme kabartısını oluştururlar. Bu oluşumun dördüncü interkostal alan üzerindeki kısmı gelişirken diğer bölümü atrofiye uğrayarak kaybolur. Bu gerileme meydana gelmezse ektoptik meme dokusu oluşur ve bu da primitif süt çizgisi boyunca herhangi bir noktada olabilir [3]. Ektoptik meme dokusu, normal meme dokusu gibi fizyolojik ve patolojik süreçlerden etkilenir. Dolayısıyla vakamızda olduğu gibi vulvada yer alan ektoptik meme dokusundan da invaziv kanser gelişebilir ve bugün için literatürde yaklaşık 28 vaka vardır. Al-Mansouri ve arkadaşlarının yaptığı derlemede bu vakaların en sık ağrısız kitle ya da ele gelen tek nodüler lezyon varlığı ile polikliniğe başvurduğu ifade edilmiştir. Ayrıca lezyonların en çok labium majusta bulunduğu, kitlelerin çaplarının 1,5-2 cm arasında değişim gösterdiği, hastaların 45-82 yaş aralığında ve ortalama 62 yaş düzeyinde olduğu belirtilmiştir. Patolojik olarak en sık invaziv duktal karsinom alt tipinin görüldüğü vurgulanmıştır [4]. Prognozun ve tedavi seçeneğinin netleştirilmesi amacıyla, mevcut lezyonun primer meme kanseri ile vulvaya metastaz yapmış ya da vulvada gelişen diğer kanser türlerinden ayrımının yapılması gerekmektedir. Bu amaçla lezyonun meme kanseri ile uyumlu histolojik paternde olup olmadığına bakılır. Ayrıca östrojen ve/veya progesteron reseptörlerinin durumu, immunohistokimyasal açıdan meme kanseri ile ilgili olan mammoglobulin, CK 7, GCDFP, CEA gibi belirteçleri ve lezyonun bulunduğu alanda normal meme dokusunun ya da karsinoma in situ varlığının bulunup bulunmaması değerlendirilir [5]. Hastamızda da eksizyon piyesinin komşuluğunda normal meme dokusunun varlığı patolojik incelemede gösterilmiştir. Ayrıca tanısal amaçlı ER (östrojen reseptörü), PR (progesteron reseptörü), gross cystic fluid protein (GCDFP), HER-2 neu, sitokeratin (CK7) ve müsün glikoprotein antikor, ve DAS-1 olarak adlandırılan moleküllerine karşı geliştirilen antikor testleri uygulanmıştır. Bu grupta östrojen, progesteron ve GCDFP, meme kanseri için son derece özgündür ve hastamızda pozitif, HER 2 sonucu negatiftir.

Bu tür lezyonların oldukça nadir görülüyor olması ve belirlenmiş bir tedavi algoritmasının olmaması sebebiyle, normal meme kanseri tedavi sürecinden ayrı olarak ele alınması faydalı olabilir. Cerrahi tedavi seçenekleri duktal karsinoma in situ varlığında geniş lokal eksizyondan, invaziv kanser varlığında radikal vulvektomi ile bilateral inguinal lenf nodu diseksiyonuna kadar geniş bir aralıkta yer alır [6,7]. Abbott ve Ahmed radikal cerrahi tedavi yöntemlerinin yerine, özellikle yaşlı bireylerde Mohs mikrografik cerrahisinin, deride yer alan tümörler için alternatif yöntem olabileceğini bildirmişlerdir [8]. Ishigaki ve arkadaşları, benzer bir durumda, bilateral inguinal lenf nodu diseksiyonunu takiben pelvik lenf nodu diseksiyonuna karar vermek adına sentinel lenf nodu çalışmışlar ve inguinal lenf nodlarının pozitif olması durumunda pelvik lenf nodlarının diseksiyonunu ve/veya pelvik rad-

yoterapi tedavisinin önerilmesi gerektiği sonucuna varmışlardır. Bu çalışma, benzer klinik durumlarda sentinel lenf nodu çalışılmasının rutin hale gelmesi adına ümit vericidir. Yine bu çalışmanın ilginç bir noktası da, aynı hastanın HER2 (+)'liği nedeniyle transtuzumab kullanılan ilk vaka olmasıdır [9]. ER pozitif olan hastalara ise aromataz inhibitörü kullanılması önerilir [7,9]. Kemoterapi rejimi hastanın evresine ve patoloji sonucuna göre bireyselleştirilmiş olarak verilir. Adjuvan tedavi almayan hastalarda ortalama sağ kalım 1-4 ay iken, invaziv duktal karsinomu patolojisi olan adjuvan tedavi almış vulva yerleşimli primer meme kanserinde en uzun sağ kalım 48 ay kadardır [10]. İngilterede 81 yaşındaki bayan hastada vulvada görülen primer lobuler meme kanseri için anastrozol kullanılmış ve postmenapozal kadınlarda uygulanan tamoksifen kadar etkili bir ilaç olduğu görülmüştür.

SONUÇ

Vulvada primer meme adenokarsinom tanısını, konuyla ilgili her klinisyen akılda bulundurmalıdır. Konu üzerine literatür bilgisi şu an için yetersizdir. Bu tür hasta gruplarının tedavisinin iyi bir şekilde yönlendirilmesi için günümüzde ne yazık ki güçlü kanıtlar ortaya konamamaktadır. Bununla beraber belirtilen histolojik veriler bu kanserlerin meme kanserlerine benzer olduğunu teyit etmektedir. Cerrahi tedavide etkili bulunan ve morbidite oranını düşürecek olan sentinel lenf nodu çalışılmasının rutin haline gelmesi beklenmelidir. Tedavi planının multidisipliner ortamda, hastaya göre bireyselleştirilmiş olarak verilmesi akılcı olacaktır.

KAYNAKLAR

- 1- Pryor LS, Lehman JA Jr, Workman MC. Disorders of the female breast in the pediatric age group. *Plast Reconstr Surg*.2009; 124:50e-60e.
- 2- Duvvur S, Sotres M, Lingam K, Srinivasan J. Ectopic breast tissue of the vulva. *J Obstet Gynaecol* 2007; 27: 530-531.
- 3- Fracchioli S, Puopolo M, Rigault de la Longrais I et al. Primary "breast-like" cancer of the vulva: A case report and critical review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16 (S1): 423-428.
- 4- Al-Mansouri L, Poursoltan P, Simons M, Muljono A, Boyages J. Primary breast cancer of the vulva: A case report and literature review. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2018; doi:10.1111/jog.13778
- 5- North J, Perez D, Fentiman G, Sykes P, Dempster A, Pearse M. Primary breast cancer of the vulva: Case report and literature review. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2007; 47: 77-79.
- 6- Benito V, Arribas S, Martínez D, Medina N, Lubrano A, Arencibia O. Metastatic adenocarcinoma of mammary-like glands of the vulva successfully treated with surgery and hormonal therapy. *J Obstet Gynaecol Res* 2013; 39: 450-454.
- 7- Baykal C, Dündar I, Turkmen I, Ozyar E. An unusual case of mammary gland-like carcinoma of vulva: Case report and review of literature. *Eur J Gynaecol Oncol* 2015; 36: 333-334.
- 8- Abbott J, Ahmed I. Adenocarcinoma of Mammary-Like Glands of the Vulva Report of a Case and Review of the Literature. *Am J Dermatopathol* 2006;28:127-133
- 9- Ishigaki T, Toriumi Y, Nosaka R, Kudou R, Imawari Y, Kamio M. Primary ectopic breast cancer of the vulva, treated with local excision of the vulva and sentinel lymph node biopsy: A case report. *Surg Case Rep* 2017; 3:
- 10- Lopes A, Louis JS, Balancin ML, Nogueira-Rodrigues A, Silva LC, Paulino E. A rare representation of primary breast carcinoma in the vulva: A case report and literature review. *Clin Breast Cancer* 2017; 18: e291-e294.

Gebelikte Uterin Anomaliye Yaklaşım: Olgu Sunumu ve Derleme

Management of Uterine Anomaly in Pregnancy: Case Report and Review

Mustafa TEKİN¹, Navdar Doğuş UZUN¹

1. Mardin Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Uzman Doktor, Türkiye

ÖZET

Fallop tüpleri, uterus, serviks ve vajinanın 2/3 proksimal kısmı Müllerian kanal yapılarından orjin almaktadır. Embriyogenez sırasında, Müllerian kanal gelişimindeki herhangi bir oluşacak duraklama yada bozukluk, "Müllerian Kanal Anomalileri" diye isimlendirilen uterovajinal yapısal bozukluklara neden olur. Tam olarak uterin anomalilerin popülasyon sıklığı net olarak bilinmemektedir. Overler, primitif yolk sak'tan ve üst vajina parçası, ürogenital sinüsten köken aldığı için Müllerian Kanal Anomalileri'de dış genitalerin ve overlerin gelişim bozukluklarına rastlanmaz. Bundan dolayıdır ki dış genitalyası normal ve düzenli menstrüel sıklusa sahip olan kadınlarda da uterin bozukluklar görülebilmektedir. Uterin anomaliye sahip popülasyonun gebelik gibi zor bir süreçte takip ve doğum planlanmasında zorluklar görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: uterin anomali, gebelik

ABSTRACT

The uterus, fallopian tubes, 2/3 proximal part of the cervix and vagina originate from the Mullerian canal structures. During embryogenesis, any pause or disorder in mullerian canal development causes uterovaginal structural disorders called "Mullerian Channel Anomalies." The population frequency (insidence) of uterine anomalies is not known exactly. Since the ovaries originate from primitive yolk sac and the upper vagina part originates from the urogenital sinus, development disorders of external genitals and ovaries are not encountered in the Mullerian Canal Anomalies. Therefore, uterine disorders can also be observed in women with normal and regular menstrual cycles. Several difficulties may be observed during the follow-up and birth planning of the pregnant women with uterine anomalies in a difficult period such as pregnancy.

Keywords: uterine anomaly, pregnancy

GİRİŞ

Tüm kadınların yaklaşık %10'unda konjenital uterin anomali görülmektedir. Konjenital uterin anomaliye sahip tüm kadınlar genel popülasyona göre tekrarlayan spontan düşükler ve olumsuz gebelik sonuçları açısından daha yüksek risk altındadır. Bu kadınlardan infertil olanlarına veya çok sayıda spontan düşük gerçekleştirenlerine cerrahi tedavi düşünülmelidir (1).

İletişim

Sorumlu Yazar: Navdar Doğuş UZUN, Uzm. Dr.

Adres: Mardin Devlet Hastanesi, Nur, Vali Ozan Cd., 47100 Artuklu, Mardin, Türkiye

Tel: +90 (536) 548 5145

E-Posta: duzun35@hotmail.com

Makale Geliş: 25.03.2020

Makale Kabul: 30.04.2020

DOI: <http://dx.doi.org/10.16948/zktipb.708002>

Müllerian kanal anomalileri, embriyogenez sırasında meydana gelen anormallikler veya uterin septum füzyonundaki yetersizlikten kaynaklanan anomalilerdir. Bu problem yüzyıllardır bilinmektedir. Eğer ileri düzeyde bir anomali yada uterus da yapısal bozukluk ileri derecede kaviteyi etkilemiyor ise gebelik genellikle doğum ile sonuçlanmaktadır. Ancak uterin anomalisi olan kadınların gebeliklerinin takip ve doğum şekilleri açısından plüşturulmuş net bir konsensus yoktur (2).

OLGU

21 yaşında, gravida 2, parite 1 bayan hasta 37 haftalık gebelik, her iki gebelik arasında 5 aylık bir süre mevcut, aktif amniyon mai gelişi ve eski sezaryen ön tanısı ile kliniğimize dış merkezden sevk ile refere edildi. Muayenesinde 4 cm servikal açıklık ve yaklaşık yüzde 40 – 50 efesman izlendi. Yapılan ultrasonografik incelemede 37 hafta ile uyumlu makat geliş canlı tek fetüs izlendi. Hastadan edinilen anamnez de ise ilk gebeliğinde yine 37 haftada makat geliş ve aktif amniyon mai gelişi olması üzerine gebeliği sezaryen ile sonlandırılmış. İlk gebeliğindeki fetüs hayatta ve herhangi bir hastalık ve sıkıntı yaşamamış. İnceksiyon da ise uterus sola deviyeye gergin olarak izlendi. Bu gebeliğinde düzenli olarak doktora gitmediği ve ek hastalığının olmadığı öğrenildi. Hastanın sekonder seks karakterleri doğal olarak değerlendirildi.

Hasta acil şartlarda sezaryene alındı. Hastaya acil şartlarda spinal anestezi uygulandı. Periton geçilip batına girildiğinde ise uterus dış morfolojik olarak "Unicornuate Uterus" olarak düşünüldüğü, sol laterale deviyeye olarak izlendi. El ile manipüle edilerek uterus orta hatta getirildi, Kerr insizyon ile uterus geçildikten sonra anhidroamniyos ve makat geliş hali izlendi.

Fetus uterus yan duvarlara kenetlenmiş el ile manipüle edilemedi. Fetus dışarı alınmış, o sırada sağ femur bölgesinden ses gelmesi üzerine doğum sırasında bebeği teslim alan pediatri hekimine durum bildirildi. Plasenta harice alındı. Plasenta yapısında ek bir patoloji ve morfolojik bozukluk izlenmedi. Uterin insizyon hattı dikildikten sonra her iki tuba ve overler değerlendirildi ancak sol tuba ve sol over ilk bakışta görülemedi. Ekartör ile görüş alanı artırılıp değerlendirildiğinde ise sol uterus yarımının rudimente olarak izlendiği sol tubanın, bu rudimente uterus yarımına bağlandığı, yapı olarak normal olduğu ve sol overin de tubanın distalinde doğal olarak izlendiği anlaşıldı. Rudimente sol uterus yarımının fibröz bir yapı ile diğer uterin yarıma serviks hizasından bağlı olduğu görüldü.



Resim 1: Uterus yarımının fibröz doku ile bağlantısı.

Sağ uterin yarımı ise sağ yana deviyeye normalden küçük olarak izlendi (Resim 1). Sol rudimente uterin yarımının ise vajene doğru kendi servikal çıkıntısı olduğu izlendi. Postpartum uterin kas kitlesi atonik değil idi ve uterotonik ajanlara doğal cevap verdi.

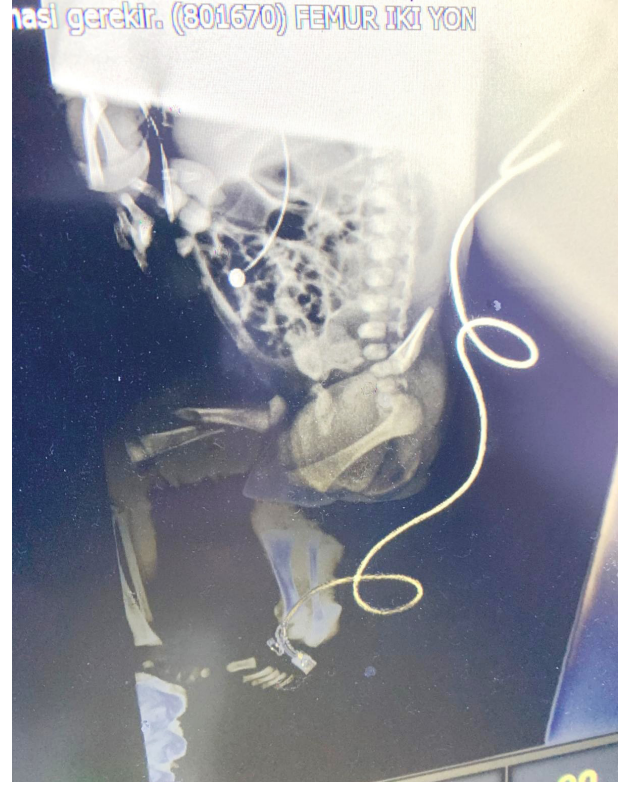
Post partum hastada kanama izlenmedi. Ancak yenidoğan bebek değerlendirildiğinde ise sağ femurda krepitasyon alınmakta idi. Çekilen direkt grafide ise femur shaft kırığı görüldü (Resim 2).

Yenidoğan bebek 20 dakika içinde ortopedi kliniğinde değerlendirilip, sağ bacağa alçı uygulandı.

Postpartum hastaya ilk ameliyatı sorulduğunda ise, ilk gebelikte geçirmiş olduğu sezaryen ile ilgili kendisine ek bilgi verilmediğini ve doğumundan 5 ay sonra tekrardan gebe kaldığını belirtti. Hasta evliliğinde herhangi bir infertilite sorunu yaşamadığı için ek tetkik yaptırılmamıştı. Hasta postpartum 48. saatte şifa ile taburcu edildi.

TARTIŞMA

Müllerian kanal birleşme anomalisi olan hastaların fertilitate ve gebelik sonuçlarının normal popülasyona göre daha sık sorunlar yaşadıkları bilinmektedir. Tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda normal toplum istatistiklerine bağlı olarak üç kat daha fazla uterin anomali görülmektedir. Prematür doğum, erken membran rüptürü, primer amenore, infertilite, endometriozis, tekrarlayan spontan düşükler, fetal intrauterin gelişim geriliği, fetal malpozisyon, erken doğum ve rest plasenta insidansı artmıştır (3). Bu uterin anomalilerde erken doğumu önlemek için servikal serklaj önerilmektedir ancak ilk gebeliklerde tanı alması zor olacağı için diğer gebeliklerinde bu karar verilebilir. Diğer anomalilere



Resim 2: Yenidoğanda sağ femur shaft kırığı.

göre uterin didelfisi olan hastalarda, reproduktif sonuçlar daha iyidir.

Menstruasyon düzensizlikler diğer anomalilerine göre daha azdır ve beklenilen aksine dismenoreik şikayetler şiddetli değildir. Ancak adolesan yaşta görülen endometriozis olgularında genital sistem anomalileri akla getirilmelidir.

Uterin anomaliler, gebelerde bir çok obstetrik ve jinekolojik komplikasyona sebep olmaktadır. Her iki over dokusunun embriyonal kaynağı müllerian kanallardan farklı olduğu için çoğunlukla, over dokusu korunmuş ve fonksiyonel olarak normaldir. Her ay olan mens döngüsünde doğal işlevini görmektedir. Uterusun orta hatta füzyonu ürogenital trakt ile birleşmesin de ya da uterin septumun rezorbsyonunda görülen duraklama – kesintiler ürogenital trakta anomali tablosu ile kendini klinikte göstermektedir. Görüntüleme yöntemleri ile bunların tanısı konulabilir. Bunun için Ultrasonografi (USG) ve Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG) kullanılabilir. Fetal iyilik hali gözetileceği için Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve kontrast madde kullanılmamaktadır. Müllerian kanal anomalisi olan kadınlarda ürogenital anomali görülme sıklığı arttığı için, böbrek ve üriner toplayıcı sistem kesinlikle araştırılmalıdır. Transvaginal ultrasonografi, özellikle üç boyutlu görüntüleme ile uterin anomalilerin saptanmasında kolaylık sağlamaktadır (4).

Uterin anomaliler nadir görülen, gebelerde birçok obstetrik komplikasyona neden olabilen bir malformasyon olup, gebelerin dikkatli takip ve tedavi edilmeleri gerekmektedir. Bu vaka özelinde olduğu gibi bir önceki cerrahisinde hastaya bilgi verilmediği ve hasta başka bir kurumda sezaryen olduğu için yapılan cerrahide riskler ve komplikasyonların oranı artmaktadır. Ayrıca rudimenter hornun ağrıya neden olabileceği ve eksizyona kadar gidebileceği

yönünde bir görüşte vardır. Rudimenter dokunun çoğunlukla afonksiyonel doku içermesinden dolayı çoğunlukla ağrı ve ek semptomlar sergilemez. Ancak bu vaka özelinde rudimenter bölge eksize edilmedi.

Anne ve fetal iyilik hali için anneye yapılan cerrahi hakkında bilgi verilmesi bir sonraki gebeliğinde takip ve doğumda görülebilecek komplikasyon oluşmasını azaltmakta ve doğum planlanmasında yön veren önemli bir detaydır.

Hastaların ilerleyen zaman diliminde tekrar uygulanacak ya da geçireceği acil cerrahiler öncesinde cerrahın bilmesi gereken durumlar böylece anlaşılacak ve yapılacak olan ameliyat daha sıhhatli ve komplikasyonsuz olacaktır. Türkiye sağlık sisteminde ortak bir paylaşım ve tüm hekimlerin kullandığı ortak bir hasta takip sistemi olması acil yapılacak cerrahi öncesinde doktora bilgi verecek detaylara ulaşımını sağlayacaktır.

Uterin anomalilerde kabul edilmiş ortak bir tedavi ve belirgin bir cerrahi önerisi yoktur. Hasta ve anomali tipine yönelik bireysel bir yaklaşım çoğunlukla yapılmaktadır.

Ayrıca bu olgu özelinde düşünüldüğünde ise yenidoğan döneminde doğum travmaları içerisinde femur kırığı nadir görülmektedir. Doğum travması gelişimi açısından risk faktörleri; fetusa - anneye ait ve diğer faktörler olarak gruplanabilir. Ayak prezentasyonu, malprezentasyon ya da çok nadir görülen Jarcho - Levin sendromu gibi hastalıklar, kas iskelet sistem hastalıkları femur kırığının oluşma riskini arttırmaktadır (5).

Sonuç olarak bu olgu ile uterin anomali ve doğumda görülebilecek olan komplikasyonlar açısından riskli doğumların önceden belirlenerek doğuma uygun şekilde hazırlık yapılması gerektiği vurgulanmak istendi.

KAYNAKLAR

1. Venetis CA, Papadopoulos SP, Campo R, Gordis S, Tarlatzis BC, Grimbizis GF. *Clinical implications of congenital uterine anomalies: a meta-analysis of comparative studies. Reprod Biomed Online. 2014 Dec;29(6):665-83.*
2. Mørk N, Lauszus FF, Agha Krogh RH. *Congenital uterine anomalies and their association with fertility and pregnancy outcomes Ugeskr Laeger. 2018 Oct 1;180(40)*
3. Simon C, Martinez L, Pardo F, Tortajada M, Pellicer A: *Mullerian defects in women with normal reproductive outcome. Fertil Steril. 56:1192-93, 1991.*
4. Ural ÜM, Gungör T, Neslihanoğlu R, Mollamahmutoğlu L: *Uterin didelfis olgusunda eş zamanlı gebelik ve RIA: Olgu Sunumu. Duzce Tıp Fakültesi Dergisi. 3:28-29, 2005.*
5. Alper Çıraklı, Murat Erdoğan, Sevgi Çıraklı, Hicabi Sezgin, Fatma Çakmak Çelik, Canan Aygün; *Bilateral Femoral Fractures in the Neonate with Jarcho-Levin Syndrome; JOPP Derg 5(3):145-147, 2013*

Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Role of Pediatric Nurse

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ve Padiatri Hemşiresinin Rolü

Selen Özakar AKÇA¹, Semra SÖNGÜT²

1. Doç. Dr. Hitit Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu, Çorum, Türkiye

2. Öğr. Gör. Hitit Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu, Çorum, Türkiye

ABSTRACT

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is a health problem that begins in childhood and treated as a common psychiatric problem among children/adolescents. ADHD is a common health problem; however, there has been no definite consensus on its frequency and prevalence because of the different methods and diagnostic criteria used in its assessment. When we look at the studies conducted across the world, prevalence rates among school children are observed to vary from as low as 0.2%- 0.4% to as high as 23.4%-27%. The incidence of ADHD in Turkey is 5% and four times more common in boys than girls. Pediatric nurses play a key role in identifying the children/ adolescents with ADHD and in the continuity of the support to be given to. As a result, pediatric nurses should arrange trainings for early diagnosis and treatment of children/ adolescents with ADHD in schools, arrange screening work for ADHD, and provide expert advice to the child, their family, teachers and social environment.

Keywords: attention deficit hyperactivity disorder, nurse, pediatry, symptom

ÖZET

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), çocuklukta başlayan bir sağlık sorunudur ve çocuk/ergenlerde ortak bir psikiyatrik problem olarak ele alınmaktadır. DEHB, sık görülen bir sağlık sorunu olmasına rağmen, kullanılan farklı yöntem ve tam koyma ölçütleri nedeni ile sıklık ve yaygınlık konusunda kesin bir görüş birliği sağlanamamıştır. Dünyada yapılan çalışmalar incelendiğinde; okul çağı çocuklarında %0,2-%0,4 gibi çok düşük değerlerden %23,4-%27 gibi daha yüksek değerler arasında oldukça farklı prevalans oranları görülmektedir. DEHB'nin Türkiye'deki insidansı ise %5 olup, erkeklerde kızlara göre dört kat daha fazladır. DEHB'li çocuk/ergenleri erken dönemde belirleyerek onlara verilecek desteğin sürekliliğinde pediatri hemşireleri anahtar kişi rolindedir. Sonuç olarak pediatri hemşireleri, DEHB'li çocukların erken dönemde tanılanabilmesi ve tedaviye yönlendirilmesi için okullarda eğitimler düzenlemeli, bu konuya yönelik tarama çalışmaları yapmalı, çocuğun, ailesinin, öğretmenin ve sosyal çevresine danışmanlık sağlamalıdır.

Anahtar Kelimeler: dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, hemşire, pediatri, semptom

INTRODUCTION

Attention deficit is the alterations in the central nervous system, characterized by developmentally inappropriate behaviors, and when it manifests itself with predominant hyperactivity, it is defined as attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) [1]. ADHD is a health condition that starts during childhood and treated as a common psychiatric problem in children/adolescents [2].

Studies suggested that attention deficit and hyperactivity were the most commonly diagnosed psychiatric disorder in childhood/adolescence [2-4]. The term, ADHD, was first issued to describe a mental disorder in Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) III where the causes of the disorder were left unidentified [5, 6].

Attention deficit hyperactivity disorder is a common health condition, however, no unanimous consensus on its frequency and prevalence has been reached thanks to the different methods and diagnostic criteria used in its assessment. According to the studies across the world, it is observed that there are quite different prevalence rates among school children, from as low as 0.2%- 0.4% to as high as 23.4%-27% [7]. The discrepancy between prevalence rates are due to diagnostic criteria, source of information, requirement of impairment for the diagnosis and geographic location [8]. Besides, it is likely that environmental, psychosocial and hereditary factors lead to the discrepancies, but it is poorly understood how these factors trigger the disorder and the symptoms [9].

ADHD is found in all cultures with variation in the prevalence rate. According to the epidemiological studies, it generally ranges from 4% to 12% in the general population at age group of 6 to 12 years, with boys four times more commonly diagnosed than girls [10]. It was reported that ADHD symptoms and signs persist in adolescence in 60-85% of children with ADHD [11].

ADHD symptoms in children and adolescents are inattentiveness, hyperactivity, behavioral and cognitive impulsivity [12]. These children are known to have difficulty in sitting still, giving attention to or controlling impulsive behavior, which significantly affects their daily lives [13]. Srignanasoundari et al. stated that early diagnosis and treatment of ADHD may soothe the symptoms and might also be greater help in the treatment of comorbidities [14]. It is indicated that unless learning difficulties are addressed at earlier stages and appropriate management

Contact:

Corresponding Author: Doç. Dr. Selen ÖZAKAR AKÇA

Address: Hitit Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu, Samsun Caddesi, 19000, Çorum, Türkiye

e-Mail: selenozakar@hotmail.com - selenozakar@hitit.edu.tr

Phone: +90 (364) 223 07 32 - 3513

Submitted: 03.05.2018

Accepted: 22.10.2018

DOI: <http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.420765>

strategies are accepted, it is likely that academic and social functionality of the child will deteriorate [15].

Since ADHD may significantly disrupt the child's academic success, affecting his/her social life and future education process, it is not only regarded as an individual concern but also seen as an issue that has an effect on health and education policies of countries. Accordingly, studies suggest that more attention be given to the children/ adolescents with ADHD and ADHD be identified and treated at early stages [14, 16, 17]. And, pediatric nurses have a key role in; identification of children/adolescents with ADHD and directing them to the right care centers, providing the necessary treatment and therapy, continuity of support for the children/adolescents adolescents and for the relationship between teachers, family and therapist. Considering ADHD prevalence among the children and adolescents, role of pediatric nurses in the early diagnosis of ADHD and the importance of the issue, in this paper, we aim to raise the awareness of pediatric nurses on above mentioned issues.

History

The diagnostic process of attention deficit/hyperactivity disorder has a long history. Diagnostics for the symptoms of the disorder have significantly changed over time [18].

Attention deficit/hyperactivity disorder was first described by the British pediatrician, George Still in 1902, who made reference to the presence of the children with attention deficit and behavioral problems. He reported that these children are fidgety, impulsive, and have mood disorder, physical defects and lack in sustained attention. He also established that these children have certain special learning difficulties in comparison to their peers [9].

In the early 20th century, hyperactive children were described to suffer from a disorder associated with the defect of moral control. In the 1930s, the concepts of minimal brain damage and minimal brain dysfunction were coined based on the observations of behavioral disorders seen in encephalitis pandemic or seen after a traumatic birthing in the 1920s. The term, ADHD, was first described as "hyperactive child syndrome" or "hyperkinetic reaction of childhood" before 1980, and referred as "attention deficit disorder" by DSM-III in 1980s [18]. Finally, a name that fits was released in DSM-IV [19] and DSM-V as "attention deficit hyperactivity disorder" [5]. Diagnosis of ADHD is made based on DSM-IV, however, it is treated according to DSM-V, the updated version of DSM-IV in 2013.

Etiology

The etiology of attention deficit hyperactivity disorder is not fully clear, but it was reported that genetic predisposition, neurobiological disorders and environmental factors play a role in ADHD [18]. Besides, child's prenatal and postnatal health state, premature birth, low APGAR score in birth, gender and exposition to certain toxins are described to be the ADHD risk increasing factors among children [14].

Genetic predisposition was indicated to play a major role in the manifestation of ADHD symptoms. The disorder is common to be seen in the first-degree relatives of the child diagnosed with ADHD. Correlatively, the fact that monozygotic twins suffer from co-occurring disorders more than dizygotic twins or siblings of hyperactive children are twice as potentially risky regarding ADHD suggests presence of genetic proofs [20]. In addition, it was reported that ADHD arises from the mutations of phenotype, the dopamine transporter gene and the mutations of dopamine D4 receptor genes and from the disorders in dopamine and noradrenalin metabolism and subcortical structure mediating neurotransmission in the prefrontal cortex [18].

When neurobiological factors as to attention deficit hyperactivity disorders are examined, one of the most remarkable results from neuroimaging studies is the foundation of low glucose use in the frontal region in ADHD. In neuroanatomical studies, it was determined that normal anatomic brain asymmetry did not exist in these children, but differences in various regions of the brain such as corpus callosum, nucleus caudatus, globus pallidus and putamen were observed. For instance, it was found that some regions of corpus callosum is smaller than normal and that no normal asymmetry exists in nucleus caudatus and its metabolism slows down with blood flow to it. Globus pallidus volume was again found smaller in cases with ADHD [21]. According to neurobiological imaging by Castellanos et al. brain regions of the persons with ADHD were found to be smaller than those of control group based on the volumetric measurement of all the regions of the brain and this discrepancy was reported to be more salient in the cases who did not previously get stimulation therapy [22].

Environmental factors were considered to be likely to cause ADHD, but this was not proven for sure. Environmental factors including Maternal stress, smoking during pregnancy, perinatal complications, premature birth, traumatic brain damage were stated to play role in ADHD etiology [18]. Besides, ADHD was also reported to be caused by intake of short-term breast milk in the post-natal period, lead, a variety of food additives, toxins and lack of vitamins [1]. And, the role of food additives and preservatives in causing ADHD in children has been considered as a controversial issue [18].

Diagnosis Criteria

Children with attention deficit hyperactivity disorder have difficult in focusing on a certain point; that is, they are inattentive. Their easy distraction by external stimuli, having difficulty in managing their routines, losing their stuff and toys frequently, forgetting the responsibilities and tasks they are given also suggest attention problems. Attention difficulty for these children particularly comes out in boring situations in which they, as reported, cannot pay attention to, have difficulty in keeping up, cannot become organized or lose their important objects [23]. Attention levels of the children with ADHD decreases in the situations like heavy loads of homework, but families report that they do not face

such a problem when kids watch television or play computer game.

Another problem with the children with ADHD is excessive mobility. In healthy children, mobility is accepted to be a natural developmental behavior; however, level of excessive mobility is observed to be remarkably higher in the children with ADHD in comparison to their peers. When it comes to excessive mobility which poses problems for friends, family, or teachers at the time of play, kindergarten and school- when it affects the functioning of the child, it is considered as behaviors that can be easily perceived by parents and teachers [24].

Besides, the problem of impulsivity is also confronted in children with ADHD. Impulsiveness is defined as behaviors such as difficulty in waiting for his/her turn, delaying gratification, responding before the question finishes, hastiness, interrupting people around them. These behaviors signal that the child's daily life is negatively affected and that the child has impulsivity problems [25].

In order to be able to diagnose attention deficit hyperactivity disorder, a list of 18 items in the DSM-IV diagnostic guideline has been identified that specifies inattention, hyperactivity and impulsivity [24].

ADHD Diagnostic Criteria by DSM-IV-TR

To possibly warrant a diagnosis of ADHD, at least six or more of the following inattentiveness and/or hyperactivity/impulsiveness symptoms must be present for at least six months to a degree that is considered to be inconsistent with the child's developmental level.

Inattentiveness;

- a) often fails to give close attention to details or homework, or makes mistakes during other activities.
- b) often has difficulty in sustaining focus in tasks or play activities.
- c) often fails to follow instruction properly or to complete homework, chores or duties in the workplace (not because of lack of understanding the instructions or oppositional defiant disorder).
- d) often does not seem to listen when spoken directly.
- e) often has difficulty in organizing tasks and activities.
- f) often avoids, dislikes and is reluctant to engage in tasks requiring sustained focus.
- g) often loses the things necessary for tasks or activities (e.g., toys, homework, pencils, books or tools).
- h) often loses focus and gets distracted by external stimuli.
- i) is often forgetful in daily activities.

Hyperactivity or Impulsiveness;

- a) is often "on the move" and acts as if "driven by a motor".
- b) often leaves their seat when remaining seated is expected.
- c) often runs about or climbs in situations where it is inappropriate (which may be limited to feeling

restless in adolescents or adults).

- d) mostly talks too much.
- e) is often fidgety, taps feet or squirms in their seat.
- f) often has difficulty in participating recreational activities or playing games.
- g) often gives an answer before a question is completed.
- h) often interrupts conversations or intrudes others.
- i) often has difficulty awaiting their turn

To diagnose;

- Some hyperactive-impulsive and inattentive symptoms that cause functional impairment should be present before age 7.
- Functional impairment caused by the symptoms should be observed in two or more settings (eg. at home, school).
- Clinically clear evidence that symptoms impair academic, social or occupational functions should be present. Symptoms do not occur during common developmental disorders, the course of schizophrenia or another psychotic disorder, and are not better explained by another mental disorder -e.g. mood disorder, anxiety disorder [5, 19, 24].

Updated in 2013, DSM-V, a modified version of DSM-IV, made some changes about the diagnosis of ADHD [5, 19, 26].

According to these changes;

- Onset of symptoms was changed from "prior to age 6" to "prior to age 12"
- "Evidence of impairment in two or more settings" was changed to "Evidence of symptoms in two or more settings".
- New descriptions were added to show what symptoms might look like at later stages and
- For adolescents and adults 17 and above, 5 symptoms are needed rather than 6 for young children.

Subtypes of ADHD

Subtypes of ADHD differ significantly based on age and sex. It is stated that understanding these differences will make remarkable contributions to the diagnosis and treatment of the disorder [27]. These types are; Combined Presentation, Predominantly Inattentive Presentation and Predominantly Hyperactive-Impulsive Presentation.

1. Combined Presentation; Inattentiveness and hyperactivity/impulsivity are both present for at least 6 months.
2. Predominantly Inattentive Presentation; For at least 6 months, inattentiveness is present but not hyperactivity/impulsivity.
3. Predominantly Hyperactive-Impulsive Presentation; For at least 6 months, hyperactivity/impulsivity symptoms are present but not those of inattentiveness

Symptoms may change over time and presentations may do so accordingly [26].

Other Psychiatric Problems

Psychiatric co-morbidities are likely to be often seen in patients with ADHD. Oppositional Defiant Disorder affecting 60% of and behavioral disorders affecting 25% of children/adolescents adolescents are among the most frequent co-morbidities which are reported to have a high incidence of co-morbidity [9, 18]. Similarly, ADHD is accompanied by learning disorders, anxiety, depression and tic disorders in these children [18].

According to the study by Xia et al. in which depression and anxiety levels of the children and adolescents were examined, it was reported that comorbid depression and anxiety disorders are frequent in ADHD cases and that depression and anxiety scores in this group are significantly higher than the control group [28]. According to the study by Herguner and Herguner who studied accompanying psychiatric disorders in the children and adolescents with ADHD, it was reported that certain psychiatric disorders with a high rate are present in the children/adolescents diagnosed with ADHD and that the most frequent accompanying disorders are destructive behavioral and anxiety disorders. Moreover, the study reported that substance abuse, conduct and mood disorders are more frequent in adolescents than children [29].

Treatment

ADHD, a serious health problem persisting from preschool period into school age, may influence the child's social and academic life negatively unless it is treated early enough [16]. Since ADHD affects a child's functionality in various respects, its treatment should be comprehensive. The purpose of the treatment is to solve the problems occurring in behavioral, mental, cognitive, social and familial areas. A comprehensive treatment of ADHD involves medication, psychotherapy, and psychosocial interventions. Which treatment will be administered and how to apply it is determined based on the person's age and the condition's severity [30].

Pharmacotherapy

The notion that pharmacotherapy including stimulants plays an important role in the treatment of ADHD has been accepted since the 1950s. Stimulants have been used over a short- or long-term in drug treatment as an effective way [31]. For certain reasons, non-stimulant treatment options are needed. This is because it was reported that stimulants proved to be effective in 70-80% of ADHD cases but not effective enough in 20-30% of ADHD cases or treatment cannot be continued due to side effects of the stimulants. In addition, families of children with ADHD may be prejudiced against the use of this drug, since the drug can only be taken with a red prescription. Again, some children with ADHD comorbid with alcohol-substance use disorder, anxiety or tic disorder may need to use non-stimu-

lant drugs [20].

It is stated that in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder, the most commonly used drugs approved by US Food and Drug Administration are amphetamine and methylphenidate as psychostimulants, and the non-stimulant drug is atomoxetine.

Psychosocial Approach and Non-pharmacological Treatments

Psychosocial approach in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder involves family, school and the child. The diagnosis of ADHD has an effect on both the children and their families. Because the prognosis of the disorder is a matter of concern to the family, the treatment should be planned with the family and the child [24].

One of the therapeutic interventions in ADHD is behavior change, which has been used to cure psychosocial disorders as a treatment method since the early 1990s. With this method, any undesired behavior of the child is aimed to be modified. To this end, social and psychological settings are tailored accordingly [32]. In addition, this program has an average of 1 to 2 hours of 10 to 20 training sessions for each family. In the sessions, families are informed about the disorder and trained about how to approach carefully to the child's misbehaviors [11].

Multidisciplinary Approach

This approach involves the examination of ADHD in three steps. In the first step where a medical treatment takes place, the subtype of ADHD is identified. In the second step, behavioral techniques are integrated into ADHD treatment. The third step aims to develop insight in terms of education. The children with ADHD and their families and teachers are informed. The aim here is to increase the efficacy and success of the treatment [16].

Role of The Pediatric Nurses

Signs and findings of attention deficit hyperactivity disorder can be confused with other health problems and the chance of misdiagnosis is high. Thus, a comprehensive evaluation is needed for early diagnosis and treatment [33]. Identifying the children with ADHD and providing early diagnosis and treatment are among the main roles of pediatric nurses. In fact, pediatric nurses are first and foremost professional to offer health services that can easily observe the behaviors of the children and adolescents and their responses to the treatment [34].

Pediatric nurses should identify the children under the risk of ADHD, offer early diagnosis and treatment, observe the child's growth and development, follow behavioral changes and make sure of the cooperation between the child's family, teachers and members of healthcare team during the treatment of the condition [35].

To this end, pediatric nurses;

- Should understand the effects of ADHD on children and their families.
- Should be careful collecting detailed history and direct observation of the child, because hyperactivity signs can also be seen in other behavioral disorders [36].
- Should offer care for the children with ADHD hospitalized for other diagnostic reasons like special health care need or a health problem as well as those who live in the environment where the children/adolescents adolescents with ADHD live, play and work [37].
- Should make sure of the communication between the school, family and the child.
- Should evaluate the children's domestic lives from the perspective of a parent by conducting family interviews and their actions in the classroom from a teacher perspective, and should conduct face-to-face interviews with the children.
- Should catch up with up-to-date studies to evaluate the children and use certain evaluation scales.
- Should consider cultural diversity among the individuals with ADHD and provide community-based trainings and information about ADHD [34,37].
- Should Facilitate social skills through role playing, small group games and setting model since establishing fiduciary relationship with the children with ADHD is important. For this, when children behave positively, they should be provided with positive feedback and they should be rewarded when they sit at the expected time and when they take their medication on time and help the procedures.
- Should offer consultations to the family about reducing the length of watching TV in children aged between 1-3.
- Should minimize the distractive environmental factors when a child with ADHD is hospitalized. For this, the child's room must be a maximum of two persons, the light of the room must be turned off at sleep time, and the sound, if there is any, should be minimised.
- Should recognize the reactions to the behavioral management program and accompanying signs as well as the evaluation and the diagnosis, and follow up the risky behaviors and complications of the drugs they use [36].

CONCLUSION

The fact that pediatric nurses give consultation to the children with ADHD, their families, teachers and social circles is conceived to increase the children's adaptation and success. Thus, with regular observations and consultation services that pediatric nurses offer, potential problems of the children with ADHD are to be diminished and prevented. Additionally, in order to diagnose the children with ADHD at an earlier stage and provide the necessary treatment, pediatric nurses should provide the school teacher with sufficient knowledge and awareness of ADHD and conduct screening for ADHD by collaborating with the teachers and other healthcare disciplines.

REFERENCES

1. Froehlich TE, Anixt JS, Loe IM, Chirdkiatgumchai V, Kuan L, Gilman RC. Update on environmental risk factors for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Current Psychiatry Reports* 2011;13; doi:10.1007/s11920-011-0221-3.
2. Aktepe E, Demirci K, Caliskan AM, Sonmez Y. Symptoms and diagnoses of patients referring to a child and adolescent psychiatry polyclinic. *The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences* 2010;23; doi:10.5350/DAJPN2010230204.
3. Lauth GW. ADHS in der Schule. Foliensum Übungsprogramm für Lehrer. Weinheim: Beltz. Available from <http://www.beltz.de/fileadmin/beltz/kostenlosdownloads/9783621281690.pdf>; accessed 19.11.2017.
4. Nathrath D, Wölfl E. Erfolgreicher schulanfang mit ADHS-Kindern: Theorie und praxis für den unterricht in der grundschule. Neuried: Bakum-Line. 2006; ISBN-10:3937252991.
5. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed. (DSM -5)*. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013.
6. Rodriguez A. Impact of prenatal risk factors in attention deficit and hyperactivity disorders: Potential for gene environment interactions, genes and environment. *Psychiatry* 2008;7; doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.mppsy.2008.10.004>.
7. Es E, Bilal Ö, Ozaslan UT, Ardic AU. Prevalence of psychiatric disorders among Turkish children: The Effects of impairment and sociodemographic correlates. *Child Psychiatry and Human Development* 2016; 47; doi:10.1007/s10578-015-0541-3.
8. Polanczyk G, De Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The Worldwide prevalence of ADHD: A systematic review and meta regression analysis. *The American Journal of Psychiatry* 2007;164;doi:10.1176/ajp.2007.164.6.942.
9. Deniz E, Oztop DB, Mustuk S. Attention deficit hyperactivity disorder. *Turkish Journal of Family Practice*. 2008;12; doi:10.2399/tahd.08.207.
10. Osman AM, Omer IM, Mohammed AA, Abdalla SE. The prevalence and factors affecting attention deficit hyperactivity disorder among school children in Khartoum State. *Sudanese Journal of Paediatrics* 2015;15; PMICD PMC4958659.
11. Pliszka S. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescent with Attention- Deficit/ Hyperactivity Disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2007;46; doi:<http://dx.doi.org/10.1097/chi.0b013e318054e724>.
12. Zare R, Jafari P, Ghanizadeh A. Do adult attention deficit hyperactivity disorder quality-life (AAQoL) scale and the SF-36 scale measure the same construct of health-related quality of life? *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders* 2017;9; doi:10.1007/s12402-016-0206-5.
13. O'Brien JM, Christner JG, Biermann B, Felt BT, Van Harrison R, Kochhar PK, Streetman D. Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. University of Michigan health system: Guidelines for clinical care ambulatory. Available from <http://www.med.umich.edu/1info/FHP/practiceguides/adhd/adhd.pdf>; accessed 10.12.2016.
14. Srignanasoundari E, Vijayalakshmi S, Kokilavani N. A study to assess the knowledge on attention deficit hyperactivity disorder among primary school teachers at selected schools of kancheepuram district, Tamilnadu. *International Journal of Nursing Education Scholarship* 2016;8; doi:10.5958/0974-9357.2016.00126.4.

15. Gentschel DA, Mc Laughlin TF. Attention deficit hyperactivity disorder as a social disability: Characteristics and suggested methods of treatment. *Journal of Development and Physical Disabilities* 2000;12; doi.org/10.1023/A:1009432130076.
16. Danciu EL. Multidisciplinary approach of the attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) between hope and reality. *Procedia-Social Behavioral Sciences* 2011;15; doi:10.1016/j.sbspro.2011.04.224.
17. Semiz UB, Basoglu C, Oner O, Munir K, Ates A, Algul A, et al. Effects of diagnostic comorbidity and dimensional symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder in men with antisocial personality disorder. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2008;42; doi:10.1080/00048670801961099.
18. Ougrin D, Chatterton S, Banarsee R. Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): Review for primary care clinicians. *London Journal of Primary Care* 2010;3; PMID3960698
19. American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. text rev: DSM-IV-TR.*
20. Ercan ES, Kose S, Kutlu A, Akyol Ö, Durak S, Aydın C. Treatment duration is associated with functioning and prognosis in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology*. 2012;22; doi:10.5455/bcp.20120412021635.
21. Singh A, Yeh CJ, Verma N, Das AK. Overview of attention deficit hyperactivity disorder in young children. *Health Psychology Research* 2015;3; doi:10.4081/hpr.2015.2115.
22. Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, Greenstein DK, Clasen LS, et al. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *JAMA* 2002;288; PMID1236595.
23. Molina M, Pelham W. Attention-deficit/hyperactivity disorder and risk of substance use disorder: Developmental Considerations, Potential Pathways, and Opportunities for Research. *Annual Review of Clinical Psychology* 2014;10; doi:10.1146/annurev-clinpsy-032813-153722.
24. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Attention Deficit and hyperactivity disorder: National clinical practice guideline 72. The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists.* 2009; ISBN: 978-1-85433-471-8
25. Kofler M, Rapport M, Bolden J, Sarver D, Raiker J, Alderson R. Working memory deficits and social problems in children with ADHD. *Journal of Abnormal Child Psychology* 2011;39; doi:http://dx.doi.org/10.1007/s10802-011-9492-8.
26. Centers for Disease Control and Prevention. *Attention-deficit / hyperactivity disorder (ADHD).* Available from <https://www.cdc.gov/ncbddd/adhd/index.html>, accessed 19.11.2017.
27. Ramtekkar UP, Reiersen AM, Todorov AA, Todd RD. Sex and age differences in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder symptoms and diagnoses: Implications for DSM-V and ICD-11. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2010;49; PMID3101894.
28. Xia W, Shen L, Zhang J. Comorbid anxiety and depression in school-aged children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and self reported symptoms of ADHD, anxiety, and depression among parents of school-aged children with and without ADHD. *Shanghai Archives of Psychiatry* 2015;27; doi:10.11919/j.issn.1002-0829.215115.
29. Herguner S, Herguner A. Psychiatric comorbidity in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Archives of Neuropsychiatry* 2012;49; doi:10.4274/npa.y6125.
30. Kooij SJ, Bejerot S, Blackwell A, Caci H, Casas-Brugué M, Carpentier PJ, et al. *European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD: The european network adult ADHD.* *BMC Psychiatry* 2010;10; doi:10.1186/1471-244X-10-67.
31. Biederman J, Monuteaux M, Spencer T, Wilens T, MacPherson H, & Faraone S. Stimulant therapy and risk for subsequent substance use disorders in male adults with ADHD: A naturalistic controlled 10-year follow-up study. *The American Journal of Psychiatry* 2008;165; PMID18316421.
32. Fabiano GA, Pelham Jr WE, Coles EK, Gnagy EM, Tuscano AC, O'Connor BC. A meta-analysis of behavioral treatments for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clinical Psychology Review* 2009;29; doi:10.1016/j.cpr.2008.11.001.
33. Dang MT, Warrington D, Tung T, Baker D, Pan RJ. A school based approach to early identification and management of students with ADHD. *The Journal of School Nursing* 2007;23; doi:10.1177/10598405070230010201.
34. Vlam SL. Attention-deficit/hyperactivity disorder: Diagnostic assessment methods used by advanced practice registered nurses. *Journal of Pediatric Nursing* 2006;32; PMID16572535
35. Dolgun G, Savaser S, Yazgan Y. Determining the correlation between quality of life and self-concept in children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing* 2014;21; doi:10.1111/jpm.12114.
36. Betz CL. Attention deficit hyperactivity disorder: nurses are important members of the team. *Journal of Pediatric Nursing* 2006;21; doi:10.1016/j.pedn.2006.03.001.
37. Lin M, Huang XY, Hung BJ. The experiences of primary care givers raising school-aged children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Nursing* 2009;18; doi:10.1111/j.1365-2702.2008.02604.x.