



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
Çiğdem Yayla ABİDE

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, Çiğdem Yayla ABİDE**Bölüm Editörleri ve Danışma Kurulu**

Section Editors and Advisory Board

Semra Kayataş ESER**Mustafa EROĞLU****Murat APİ****Baha ORAL****Selçuk ÖZDEN****Fuat DEMİRCİ****Cem FIÇICIOĞLU****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: 50 Yıl: 2019 Sayı: 2

Volume: 50 Year: 2019 Number: 2

ORİJİNAL ARAŞTIRMA (Original Research)

- Obez Olan ve Olmayan Polikistik Over Sendromlu Kadınlarda İnsulin Rezistansı ve İnsulin Rezistansının Hormonel Parametrelerle Korelasyonu** 1-4
Correlation of Insulin Resistance with Hormonal Parameters in Polycystic Ovary Syndrome Patients Regarding to Obesity
Hasan SÜT, Cem TERECE, Sevcan Arzu ARINKAN, Murat MUHCU.
- ThinPrep ve Konvansiyonel Yöntem ile Çalışılan Servikal Smear Sonuçlarının Değerlendirilmesi** 5-8
The Evaluation of Cervical Smear Results Assessed by ThinPrep and Conventional Methods
Resul ARISOY, Cihangir YILANLIOĞLU, Koray ÖZBAY, Altuğ SEMİZ, Alparslan DENİZ
- Karın Ağrısı Şikayetiyle Hastaneye Başvuran Çocuk ve Ergenlerde Fiziksel Sebep Bulunanlarla Bulunmayanlar Arasındaki Depresyon, Anksiyete ve Somatizasyon Değerlerinin Karşılaştırılması** 9-14
Comparison of Depression, Anxiety and Somatization Values Between Adolescents and Children who Presenting Stomach Pain
Merve TEKEN, Melek Gözde LUŞ, Şaziye Senem BAŞGÜL
- Sitolojisi HGSIL Gelen Olgularda Kolposkopik Biopsi ile Eksizyonel İşlem Sonuçlarının Korelasyonu: 10 Yıllık Tersiyer Merkez Deneyimi** 15-18
Correlation Between Colposcopic Biopsy and Excisional Procedure Results in Patients with HGSIL Cytology: 10-Years Experience of A Tertiary Referral Centre
Baki ERDEM, Osman AŞICIOĞLU, Gökçe TURAN, İlkbal Temel YÜKSEL, Osman Samet GÜNKAYA, İpek Yıldız ÖZAYDIN, Işıl Şafak YILDIRIM, Özgür AKBAYIR
- Preterm Prematür Membran Rüptürü Olgularında Spontan ve İndüklenmiş Eylemin Maternal ve Fetal Sonuçlara Etkisi** 19-23
The Influence of Spontaneous and Induced Labor in Maternal and Fetal Outcomes in Preterm Premature Rupture of Membranes
Gürcan TÜRKYILMAZ, Şebnem Erol TÜRKYILMAZ, Mesut POLAT, Enis ÖZKAYA, Murat APİ
- Gebelerde Tiroid Fonksiyon Testlerindeki Bozukluğun ve Erken Gebelikte Bakılan HbA1c Değerinin Gestasyonel Diyabet Mellitus Gelişimi ile İlişkisi** 24-27
Relationship of Development of Gestational Diabetes Mellitus Between HbA1c Value and Abnormal Thyroid Function Tests in Pregnant Women
Şengül Aydın YOLDEMİR, İsmet Çiğdem KILIÇ
- Fetal Minör Anomali Saptanan Olguların Prenatal ve Postnatal Sonuçlarının Değerlendirilmesi** 28-34
Prenatal and Postnatal Evaluation of Cases with Minor Fetal Abnormalities
Doğan VATANSEVER, Gözde YEŞİL, Burak GİRAY, Vedat DAYICIOĞLU
- Klinik Bir Çocuk-Ergen Örneklemesinde Dehb İlişkili Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi** 35-38
Evaluation of ADHD Related Quality of Life in a Clinical Sample of Children and Adolescents
Fahri ÇELEBİ, Dilek ÜNAL
- Pediyatri Polikliniğinden Ortopedi Bölümüne Danışılan 0-3 Yaş Arası Ardışık 100 Hastanın Analizi** 39-43
Analysis of Consecutive 100 Patients Aged Between 0-3 Years Who were Consulted with The Orthopedics Department by Pediatrics Outpatient Clinic
Recep ÖZTÜRK, Murat Yasin GENÇOĞLU, Ömer Faruk ATEŞ, Mahmut Nedim AYTEKİN, Orçun TOKTAŞ



İçindekiler

Contents

Cilt: 50 Yıl: 2019 Sayı: 2

Volume: 50 Year: 2019 Number: 2

ORIGINAL RESEARCH (Orijinal Araştırma)

- | | |
|--|---------------|
| Evaluation of Obesity and Metabolic Status in Polycystic Ovary Syndrome in Fertile and Infertile Groups | 44-48 |
| <i>Polikistik Over Sendromunda Obezite ve Metabolik Durumun Fertil ve İnfertil Gruplarda Değerlendirilmesi</i> | |
| Vuslat Lale BAKIR, Gül KARAHAN | |
| Perioperative and Postoperative Outcomes of Laparoscopy and Open Method for Surgical Staging of Endometrial Cancer | 49-53 |
| <i>Endometrium Kanseri Evrelemesinde Laparoskopik Yöntem ile Laparotomik Yöntemin Perioperatif ve Postoperatif Karşılaştırılması</i> | |
| Doğan VATANSEVER, Burak GİRAY, Yasemin ABOALHASAN. | |
| Retrospective Evaluation of Children Applying for Athlete Licenses | 54-58 |
| <i>Sporcu Lisansı İçin Başvuran Çocukların Retrospektif Değerlendirilmesi</i> | |
| Nilüfer ÇETİNER, İbrahim Hakan BUCAK, Habip ALMIŞ, Fedli Emre KILIÇ, Mehmet TURGUT | |
| Association Between Postpartum Depression and Synthetic Oxytocin Use for Postpartum Hemorrhage Prevention and Treatment | 59-63 |
| <i>Postpartum Kanamanın Önlenmesi ve Tedavisinde Kullanılan Sentetik Oksitosinin Postpartum Depresyon ile İlişkisi</i> | |
| Resul KARAKUŞ, Çiğdem PULATOĞLU | |
| Assesment of Female Sexual Function of Pregnant Women: Relation with Serum Androgens and Fetal Gender | 64-69 |
| <i>Gebelerde Cinsel Fonksiyon Değerlendirmesi: Serum Androjen ve Fetal Cinsiyet İlişkisi</i> | |
| Bahar Sarıbrahim AŞTEPE | |
| OLGU SUNUMU (Case Report) | |
| Çocukluk Çağında Vajinal Reflü: İki Olgu Sunumu | 70-72 |
| <i>Vaginal Reflux in Childhood: Two Case Reports</i> | |
| Ahmet Midhat ELMACI, Metin GÜNDÜZ, Hayrullah ALP | |
| Pantoea Agglomerans: Nadir Bir Erken Yenidoğan Sepsisi Etkeni | 73-74 |
| <i>Pantoea Agglomerans: A Rare Cause of Early Onset Neonatal Sepsis</i> | |
| Aslı O. GÜNEŞ, Fatma G. ATMACA, Gonca VARDAR, Elif ÖZALKAYA, Caner YÜRÜYEN, Hacer AKTÜRK, Güner KARATEKİN | |
| DERLEME (Review) | |
| Preeklampsi, Maternal ve Fetal Etkileri, Yönetimi Önlenmesine Yönelik Girişimler ve Hemşirenin Rolü | 75-81 |
| <i>Preeclampsia, Maternal and Fetal Effects, Management, Interventions for Prevention and Nursing Role</i> | |
| Meltem UĞURLU, Tülay YAVAN | |
| Dünyada Planlı Ev Doğumlarına Güncel Bakış; Riskler ve Faydaları | 82-90 |
| <i>A Current Overview of Planned Home Deliveries in The World; Risks And Benefits</i> | |
| Pınar KUMRU, Ahmet TOPUZOĞLU | |
| Pediyatrik Öncü B-ALL'ye Moleküler Yaklaşım | 91-101 |
| <i>Molecular Approach to Pediatric Precursor B-ALL</i> | |
| Dilara Fatma AKIN BALI | |

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

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

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

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

ÖZET

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

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

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

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

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

ABSTRACT

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

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

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

İletişim

Sorumlu Yazar: Sevcan Arzu ARINKAN

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

Tel: +90 (505) 683 7557

E-Posta: pataraa96@gmail.com

Makale Geliş: 09.10.2018

Makale Kabul: 08.11.2018

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

In the non-obese group LH / FSH ratio is correlated with HOMA-İR and QUİCKİ and also total testosterone levels are correlated with QUİCKİ. Besides, it has been noted that the insulin resistance is not correlated with FSH level. PCOS patients Impaired glucose tolerance and the prevalence of DM are 5 times greater than the general population. PCOS is seen more frequently in type 2 DM patients.

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

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

GİRİŞ

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

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

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

Android obezite, karın duvarında ve visceral mezenterik bölgelerde yağ toplanmasının bir sonucudur. Android obezite, anovuluar hiperandrojenemik kadınlarda sık rastlanan bir bulgudur. Bu yağ dokusu katekolaminlere karşı daha duyarlı, insüline karşı ise daha duyarsız olduğundan metabolik olarak daha aktiftir. Yağ dokusunun bu dağılımı ile birlikte hiperinsulinemi, glukoz toleransında bozukluk, diabetes mellitus ve androjen yapım hızında artış görülmektedir. Androjenlerdeki artış ise seks hormon bağlayıcı globulin düzeyini azaltarak ser-

best testosteron ve estradiol düzeylerinin artmasına neden olmaktadır (4).

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

GEREÇ ve YÖNTEM

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

Tüm olguların tiroid fonksiyonları, prolaktin düzeyi, total testosteron, 17OH progesteron düzeylerine bakılarak tiroid hastalığı, hiperprolaktinemi, konjenital adrenal hiperplazisi olan PKOS lu hastalar ve geçmiş 6 ay içinde hormonal ilaçlar, glukokortikoid, antiandrojen ve antihipertansif ilaçları kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Bunların dışında kalan 78 PKOS hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastalar vücut kitle indeksi (Vücut ağırlığı (kg) / boy (m²)) 25 in üzerinde olan ve olmayan olarak iki gruba ayrıldı. Bu iki grup arasında biyokimyasal parametreler ve insulin dirençleri kıyaslandı.

Kadınlardan kan örnekleri, spontan veya gestagenle indüklenmiş menstruel sikluslarının 3. ve 5. günleri arası olan erken follikuler fazda alındı. Venöz kan ön koldan sabah saat 08.00 ile 10.00 arasında, 8 saatlik açlığı takiben alındı.

Alınan kanlarda total kolesterol, HDL, LDL, Trigliserit, Glukoz, İnsulin (Açlık) , FSH, LH, Estradiol, Total testosteron, HbA1c, CRP çalışıldı.

Sonuçlar tek tek değerlendirilerek; LH / FSH ve AKŞ / Açlık insulin oranlarına bakıldı. HOMA-IR indeksi formülü kullanılarak her hasta için hesaplandı. QUICKE indeksi formülüne uygun hesaplandı (6-8).

Çalışmamız, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak düzenlendi. Çalışma protokolü, Zeynep Kamil Kadın Ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu kararınca uygun görüldü.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında

Mann Whitney U test kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

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

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

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

Tablo 1: Gruplara göre değerlendirmeler.

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

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

Tablo 2: Gruplara göre insülin rezistansı parametrelerinin değerlendirilmesi.

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

Student t Test **p<0.01

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

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

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

TARTIŞMA

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

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

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

Biz çalışmamızda insülin rezistansını saptamak için açlık glukoz / açlık insülin düzeyi, HOMA-IR ve QUICKI skalasını kullandık. HOMA değeri için belirlenmiş uluslararası bir sınır değeri yoktur. Bölgesel ve irksal değişimler söz konusudur. Bu konuda ülkemizde de HOMA sınırını belirlemek için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Türkiye de 1774 hastada yapılan bir tarama çalışmasında HOMA için eşik değer 2.24-2.26 olarak saptanmış ve bu değer için bozulmuş glukoz toleransı

için eşik değeri olduğu saptanmıştır (13).

Türk toplumunda HOMA için 2.4-2.7 in üzerindeki değerlerinin insülin direncini gösterdiği de bazı yayınlarda bildirilmiştir (8). Çalışmamızda hem obez hem de obez olmayan grupta HOMA-IR nın eşik değerden yüksek olduğu saptandı. Obez olan grupta HOMA-IR düzeyleri obez olmayan gruptan anlamlı yüksek bulundu.

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

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

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

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

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

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

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

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

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak obez PKOS lu hastalarda insülin rezistansı, Açlık insülin, total testosteron, HbA1c daha yüksek, HDL daha düşük bulundu (11, 16). LH düzeyinin insülin rezistansı testleriyle korelasyonuna bakıldığında obez olan PKOS lulara %39,4 düzeyinde ve yine obez olan PKOS lulara QUICKİ seviyesi arasında negatif yönde %32.2 istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir ilişki bulunmaktadır.

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

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

KAYNAKLAR

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ThinPrep ve Konvansiyonel Yöntem ile Çalışılan Servikal Smear Sonuçlarının Değerlendirilmesi

The Evaluation of Cervical Smear Results Assessed by ThinPrep and Conventional Methods

Resul ARISOY ¹, Cihangir YILANLIOĞLU ¹, Koray ÖZBAY ¹, Altuğ SEMİZ ¹, Alparslan DENİZ ¹

1. Şişli Memorial Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Hastanemizde yapılmış olan servikal smear sonuçlarının yıllara ve hasta yaşına göre değerlendirilmesi, anormal sonuç oranlarının ve dağılımının araştırılması, kullanılan inceleme yöntemine göre sonuç dağılımında farklılık olup olmadığının belirlenmesi ve sonuçların ülkemiz epidemiyolojik verilerine katkıda bulunmasıdır.

Gereçler ve Yöntem: 2010 Haziran-2014 Aralık tarihleri arasında Şişli Memorial Hastanesi jinekoloji polikliniğine başvuran ve servikal smear testi yapılan hastaların sonuçlarını retrospektif olarak analiz ettik. Çalışmamıza 21-65 yaş arası 32.617 hasta dahil edildi.

Bulgular: Olguların dağılımı incelendiğinde 29.831 (%91,5) olgunun patoloji sonucu normal, 1.713 olguda (%5,25) ASCUS, 135 olguda (%0,4) ASC-H, 21 olguda (%0,06) AGC, 767 olguda (%2,35) LSIL, 131 olguda (%0,4) HSIL, üç olguda adeno kanser ve iki olguda da skuamöz kanser tespit edilmiştir. Tüm olgular değerlendirildiğinde anormal sonuç oranımız %8,5 olarak saptanmıştır. LSIL (35,9±8,0 yıl) ve HSIL (34,4±7,2 yıl) olgularının anlamlı olarak daha genç yaşlarda olduğu saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda, ThinPrep yöntemi ile yıllar bazında prekanseröz lezyon saptanma oranlarında bir artış saptadık.

Anahtar Kelimeler: bethesda sistemi, konvansiyonel yöntem, thinprep yöntemi, servikal smear

ABSTRACT

Objective: Our aim was to evaluate cervical smear results according to years and patient age. We investigated the abnormal outcome rates and distribution to determine whether there is any difference in smear results according to the examination method used and to contribute to the epidemiological data of our country.

Material and Methods: We retrospectively analyzed the cervical smear test results of the patients who were admitted to gynecology outpatient clinic of Şişli Memorial Hospital between June 2010 and December 2014. 32.617 patients aged 21-65 years were included in our study.

Results: The pathology result was determined to be normal in 29.831 patients (91.5%). ASCUS, ASC-H and AGC were detected in 1.713 (5.25%), 135 (0.4%) and 21 (0.06%) patients respectively. LSIL was detected in 767 cases (2.35%), HSIL in

131 cases (0.4%), adeno cancer in three cases and squamous cancer in two cases. When all the cases were evaluated, the rate of abnormal results was found to be 8.5%. LSIL (35.9 ± 8.0 years) and HSIL (34.4 ± 7.2 years) were detected at significantly younger ages.

Conclusion: In our study, we detected an increase in the prevalence of precancerous lesions in years by ThinPrep method.

Keywords: bethesda system, conventional method, thinprep method, cervical smear

GİRİŞ

Serviks kanseri 2018 yılı verilerine göre tahminen 570.000 yeni vaka ile bütün kadın kanserlerinin %6,6'sından sorumlu ve kadınlarda en sık görülen dördüncü kanser türüdür. Büyük oranda HPV enfeksiyonuna sekonder gelişmektedir. Servikal kanser nedeni ile oluşan ölümlerin yaklaşık %90'ı düşük ve orta gelir seviyeli ülkelerde gerçekleşmiştir (1). Yüksek mortalite oranlarına sahip serviks kanseri, etkili tarama programları sayesinde prekanseröz lezyonların erken teşhis ve tedavisi sağlanarak engellenebilmektedir. Prekanseröz lezyonların belirlenmesi ve tedavileri sağlanarak kanser oluşumunun önlenmesi amacıyla protokoller geliştirilmektedir. Organize servikal tarama programlarının servikal kanser mortalitesini %80'e kadar düşürebildiği gösterilmiştir (2, 3).

Prekanseröz lezyonların etkin teşhisi amacıyla son dönemde bir çok yeni teknik üzerine çalışmalar yapılmaktadır. HPV DNA taraması, FISH ve/veya diğer in situ hibridizasyon uygulamaları, dijital servikografi gibi birçok yeni teknik geleceğe dair umut vadetmekle beraber günümüzde servikal sitolojik tarama halen yaygın bir metottur (4-7). Ülkemizde yapılan bir çalışmada bir milyon HPV DNA testi değerlendirilmiş ve konvansiyonel Pap smear'e göre daha efektif olduğu ve birinci basamak taramada kullanılabileceği belirtilmiştir (8).

Servikal sitoloji taramasında günümüzde yaygın olarak 2001 The Bethesda System (TBS) kullanılmaktadır. Pap smear test rutin tarama yöntemi olarak kabul edilmektedir. TBS kullanılarak prekanseröz lezyonların saptanması kanserlerin erken teşhis, tedavi ve önlenmesini sağlamaktadır. TBS 2014'te revize edilmiş ve terminolojide minimal değişiklikler yapılarak, sitolog ve klinisyenlere temel konseptler için daha çok kaynak, daha çok morfolojik ipuçları, histolojik korelas-

İletişim

Sorumlu Yazar: Resul ARISOY

Adres: Şişli Memorial Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye

Tel: +90 (212) 314 66 66

E-Posta: drresular@hotmail.com

Makale Geliş: 21.04.2019

Makale Kabul: 19.05.2019

DOI: http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.556517

yon bilgisi sağlanması amaçlanmış ve durumun yönetimi için kılavuzda güncellemeler yapılmıştır (3, 7, 9, 10). Biz çalışmamızda polikliniğimize başvuran hastaların rutin jinekolojik kontrolleri sırasında alınan Pap smear sonuçlarını retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

2010 Haziran-2014 Aralık tarihleri arasında Şişli Memorial Hastanesi jinekoloji polikliniğine başvuran ve servikal smear testi yapılan hastaların sonuçlarını retrospektif olarak analiz ettik.

Smear alınan kişiler, 21 yaşından büyük ve seksüel olarak aktif yaşam öyküsü olan hastalardı. Genel olarak polikliniklere başvuran hastalardan anamnezden sonra, servikal Pap smear hakkında bilgi verilip bu testi kabul edenlerden öncelikle spekulum yerleştirilip örnek materyal alınmaktadır. Muayene esnasında kanaması, yoğun vajiniti, vajinal ilaç kullanımı, ilişki sonrası ya da düş hikayesi olanlardan örnek alınmamıştır. İşlem sonrası bimanuel muayeneleri ve ultrasonografik değerlendirmeleri yapılmıştır. Ayrıca 65 yaş üstü smear sonuçları çalışma dışı bırakılmıştır.

Servikal sitoloji örneği, smear fırçası eksternal servikal os'a yerleştirilerek ve saat yönünde 360° çevrilerek alındı. Bir kısım hastada konvansiyonel teknikle, toplanan hücresel materyaller lam üzerine yayılarak fikse edilmiş ve kapalı kutularda patoloji bölümüne ulaştırılmıştır. Diğer bir grup hastada likit bazlı sitoloji yöntemi kullanılmış, smear fırçası koruyucu solüsyon (PreserveCyt Solution 20 ml, Hologic Inc., Marlborough, USA) bulunan bir kaba aktarılmış ve "ThinPrep Pap Test and Imaging System" (TPITS, Hologic Inc., Bedford, MA, USA) ile değerlendirilmek üzere kapalı bir şekilde patoloji bölümüne ulaştırılmıştır. Smear sonuçları 2001

TBS'e göre değerlendirilmiştir.

Hastaların tanımlayıcı özellikleri (protokol, yaş, tarih) ve smear sonuçları hastanemizin patoloji değerlendirmelerini yapan Nişantaşı Patoloji Grubu laboratuvarları datasından elde edilmiştir.

İstatistiksel analizler için SPSS 11.5 paket programı (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel (ortalama, standart sapma, yüzde) analizler yapıldı. One way ANOVA test ve Ki-kare test yapıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirildi ve $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamıza 32.617 hasta dahil edildi. Çalışmamızda 7.240 olguda konvansiyonel smear tekniği ve 25.377 olguda da ThinPrep tekniği kullanılmıştır. Olguların dağılımı incelendiğinde 29.831 (%91,5) patolojisi normal, 1.713 olguda (%5,25) ASCUS, 135 olguda (%0,4) ASC-H, 21 olguda (%0,06) AGC, 767 olguda (%2,35) LSIL, 131 olguda (%0,4) HSIL ve 3 olguda adeno kanser iki olgudada skuamöz kanser tespit edilmiştir. Olguların dağılımı Tablo 1'de verilmiştir.

Çalışma grubunda ortalama yaş $37,8 \pm 8,5$ yıl, yaş aralığı 21-65 yıl olarak saptandı. Olguların sitolojik değerlendirme sonuçlarına göre yaş dağılımları Tablo 2'de verildi. LSIL ($35,9 \pm 8,0$ yıl) ve HSIL ($34,4 \pm 7,2$ yıl) olgularının anlamlı olarak daha genç yaşlarda olduğu saptandı ($p < 0,001$).

Smear sonuçlarının yıllara göre dağılımı Tablo 3'te verildi. 2013-2014 yıllarında patolojik smear sonuçlarında anlamlı bir artış tespit edildi. 2010 yılında hastaların %93,4'de smear sonuçları normal iken, 2011 yılında %94,3'ü, 2012 yılında %92,8'i, 2013 yılında %88,1'i ve 2014 yılında da %90,2'si normal olarak tespit edildi.

Tablo 1: Olguların dağılımı.

Smear Tekniği		Normal	ASCUS	ASCH	AGC	LSIL	HSIL	İNVAZİV	ASCUS AGC	ASCH AGC	Toplam
Konvansiyonel Teknik	N	6856	344	3	16	16	3	2	0	0	7240
	%	94,7	4,75	0,04	0,2	0,2	0,04	0,02	0,0	0,0	%100,0
ThinPrep	N	22975	1369	132	5	751	128	3	10	4	25377
	%	90,5	5,4	0,5	0,01	3,0	0,5	0,01	0,03	0,01	%100,0
Toplam	N	29831	1713	135	21	767	131	5	10	4	32617
	%	91,5	5,25	0,4	0,06	2,35	0,4	0,01	0,03	0,01	%100,0

Tablo 2: Sitoloji sonuçlarına göre olguların yaş dağılımı.

Hastaların Yaş Dağılımı (Yıl)									
Sitoloji sonucu	Olgu Sayısı (n)	Ortalama Yaş	Std. Sapma	Std. Hata	%95 Güvenlik aralığı		Minimum	Maksimum	
					Alt sınır	Üst sınır			
NORMAL	29831	37,93	8,514	,049	37,83	38,03	21	65	
ASCUS	1713	36,77	8,098	,196	36,39	37,16	21	65	
ASC-H	135	36,08	7,672	,660	34,78	37,39	21	61	
AGC	21	38,90	9,685	2,113	34,50	43,31	23	54	
LSIL	767	35,87	8,044	,290	35,30	36,44	21	64	
HSIL	131	34,35	7,192	,628	33,11	35,59	21	65	
İnvaziv Kanser	5	33,80	2,588	1,158	30,59	37,01	30	37	
ASCUS-AGC	10	36,40	6,346	2,007	31,86	40,94	26	45	
ASCH-AGC	4	40,25	6,500	3,250	29,91	50,59	31	46	
Toplam	32617	37,80	8,486	,047	37,71	37,89	21	65	

Tablo 3: Sitoloji sonuçlarının yıllara göre dağılımı.

Yıllar		Sitoloji Sonuçları									Total
		Normal	ASCUS	ASCH	AGC	LSIL	HSIL	İnvaziv Kanser	ASCUS AGC	ASCH AGC	
2010	N	2881	178	1	21	1	0	3	0	0	3085
	%	93,4	5,8	0,03	0,7	0,03	0	0,1	0	0	%100,0
2011	N	6313	380	0	0	0	0	0	0	0	6693
	%	94,3	5,7	0	0	0	0	0	0	0	%100,0
2012	N	7034	543	0	0	0	0	0	0	0	7577
	%	92,8	7,2	0	0	0	0	0	0	0	100,0
2013	N	7038	449	126	0	357	3	0	10	4	7987
	%	88,1	5,6	1,6	0	4,5	0,03	0	0,1	0,1	%100,0
2014	N	6565	163	8	0	409	128	2	0	0	7275
	%	90,2	2,2	0,1	0	5,6	1,8	0,02	0	0	%100,0
Toplam	N	29831	1713	135	21	767	131	5	10	4	32617
	%	91,5	5,25	0,4	0,06	2,35	0,4	0,01	0,03	0,01	%100,0

TARTIŞMA

Servikal prekanseröz lezyonlar non-invaziv yöntemler yardımıyla belirlenebilen ve yüksek başarı oranları ile tedavi edilebilen lezyonlardır. İnvaziv kanser safhası sonrası hızlı bir seyir ve yüksek mortalite oranlarına sahip bir kanser türü olan serviks kanseri, etkin tarama yöntemleri ile prekanseröz aşamada teşhis ve tedavi edilebilmesi sebebi ile servikal sitoloji tarama protokolleri oluşturulmuştur. Teknolojik ilerleme ve yapılan çalışmalar neticesinde servikal taramada konvansiyonel Pap smear taramaları yerine yeni tarama yöntemleri denenmektedir. HPV DNA taramaları ve FISH veya diğer in situ hibridizasyon taramaları spesivitesi ve sensitivitesi yüksek olan yöntemler olarak rapor edilmiştir (5, 7).

Servikal sitolojilerde TBS'e göre prekanseröz lezyonların görülme sıklığı ülkeler arasında farklılıklar göstermektedir. Latsuzbaia A ve ark. (3) 314,868 Pap smear sonucunu değerlendirdikleri çalışmalarında Luxemburg'ta ASCUS oranı'nı %1,27, LSIL oranı'nı %1,85, HSIL oranını %0,39 ve toplamda anormal smear sonucu oranını %3,8 olarak tespit etmişlerdir. Gage JC ve ark. (11) New Mexico ve Northern California için ASCUS, LSIL, HSIL oranlarını sırasıyla 4,4-4,04, %1,8-1,45, %0,34-0,21 olarak saptamışlardır. Normal olmayan sitoloji sonucu oranları New Mexico ve Northern California için sırasıyla %7,19 ve %6,14 olarak rapor etmişlerdir. 50.436 Pap smear sonucunun değerlendirildiği, Romanya'da yapılan bir çalışmada anormal smear oranı %5,9, ASCUS % %2,6, LSIL %0,8, HSIL %0,9 olarak bildirilmiştir (12). Kapila K ve ark. (13) 21 yılı kapsayan bir sürede yapılan Pap smear test sonuçlarını değerlendirdikleri çalışmalarında Kuveyt'te ASCUS %2,3, LSIL %0,95, HSIL %0,22 oranlarında rapor etmişlerdir, anormal smear sonucu oranı %4,43'tür.

Çalışmamızda smear sonuçlarının yıllara göre dağılımı incelendiğinde 2010 yılında patolojik smear oranı %6,6, 2011 yılında %5,7 olarak izlenmekteyken 2012 yılında %7,2, 2013 yılında %11,9 ve 2014 yılında %9,8 olarak saptanmıştır. Tüm olgular değerlendirildiğinde anormal sonuç oranımız %8,5 olarak saptanmıştır. Anormal sitoloji sonuçla-

rı 2011'den 2014'e doğru belirgin bir artış sergilemektedir.

Ülkemizde yapılan tarama sonuçları incelendiğinde Türkiye Servikal Kanseri ve Servikal Sitoloji Çalışma Grubu'nun 2009 yılında yayınladığı, 2007 yılında 33 sağlık merkezinin katılımı ile 140.334 smear sonucunu değerlendirdiği çalışmasında ASCUS %1,07, ASC-H %0,07, LSIL %0,3, HSIL %0,17 ve AGC %0,08 olarak saptanmıştır (14). Atılğan R ve ark. (15) konvansiyonel yöntem ile çalışılan Pap smear sonuçlarını değerlendirdikleri çalışmalarında ASCUS, ASC-H, LSIL, ve HSIL prevalansını sırasıyla %1,9, %0,1, %0,5, %0,1 ve anormal smear sonucu prevalansını %2,8 olarak bildirilmişlerdir. Erdem H ve ark. (16) çalışmalarında konvansiyonel Pap smear sonuçlarını değerlendirmişler, ASCUS, LSIL, HSIL ve AGC oranlarını sırasıyla %2,5, %0,3, %0,2, %0,4 olarak tespit etmişlerdir. Sengul D ve ark. (17) 32.538 konvansiyonel yöntem ile değerlendirilen Pap smear sonucunu değerlendirmişler ve ASCUS %1,18, LSIL %0,39 ve HSIL %0,16 oranlarında saptamışlardır. Bu çalışmalarda ASCUS oranı %1,07-2,5, LSIL oranı %0,3-0,5, HSIL oranı 0,6-0,2 aralığında rapor edilirken bizim çalışmamızda bu değerler sırasıyla %5,25, %2,35 ve %0,4 olarak tespit edilmiş ve bu sonuçlarla kıyaslandığında anlamlı derecede yüksek olarak saptanmıştır. Çalışmamızda saptadığımız anormal smear sonucu oranımız %8,5 olup ülkemizde %1,7-3,4 aralığında bildirilmiş olan orandan yüksektir. Saptadığımız anormal smear oranı Avrupa ülkelerinden yüksek olup Amerika oranlarına yakındır.

Ülkemizde yapılan bir diğer çalışmada 2005-2009 yılları arası Pap smear sonuçları değerlendirilmiş, ASCUS tanısının yıllar içinde anlamlı olarak arttığı, HSIL'in anlamlı oranda azaldığı gözlemlenmiştir (18). Ancak bizim çalışmamızda aksi yönde bir sonuç olarak 2010-2014 yılları arasında ASCUS tanısı %5,8'den %2,2'ye düşerek azalırken LSIL ve HSIL 2010'da sırasıyla %0,03 ve %0'dan %5,6 ve %1,8'e yükselmiştir. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalardan farklı olarak saptadığımız sonuçların, çalışmaların değişik yıllarda ve değişik popülasyonlarda yapılması ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Ancak, saptadığımız nispeten yüksek LSIL ve HSIL

oranları, tarama programlarının önemini işaret etmektedir.

Gultekin M ve ark.'nın çalışmasında ülkemizde HPV pozitifliğinin 30-34 yaş arası en sık olduğu ve ilerleyen yaş ile beraber azaldığı saptanmıştır (8). Çalışmamızda LSIL ve HSIL olgularının anlamlı olarak daha genç yaşlarda saptanması ($p < 0,001$) bu sonucu desteklemektedir.

ThinPrep yönteminin "yetersiz materyal" sonucunu azalttığı ve sitopatolojik değişiklikleri daha fazla oranda belirleyebildiği bildirilmiştir (1, 19, 20). Çalışmamızda ThinPrep ile konvansiyonel smear yöntemleri kıyaslandığında ThinPrep'in LSIL saptama oranı %3,0 ve HSIL saptama oranı %0,5 idi. Aynı oranlar konvansiyonel yöntemde sırasıyla %0,2 ve %0,04 olarak saptandı. Sonuçlarımız literatürü destekler niteliktedir.

Sonuç olarak; çalışmamızda ThinPrep yöntemi ile yıllar bazında prekanseröz lezyon saptanma oranlarında bir artış saptadık.

KAYNAKLAR

1. Tuncer ZS, Başaran M, Sezgin Y, Firat P, Mocan Kuzey G. Clinical results of a split sample liquid-based cytology (ThinPrep) study of 4,322 patients in a Turkish institution. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2005;26:646-8.
2. Singh VB, Gupta N, Nijhawan R, Srinivasan R, Suri V, Rajwanshi A. Liquid-based cytology versus conventional cytology for evaluation of cervical Pap smears: experience from the first 1000 split samples. *Indian J Pathol Microbiol.* 2015;58:17-21.
3. Abide ÇY, Tayyar AT, Karateke A. Hastanemiz Verilerine Göre Anormal Servikal Smear, Preinvaziv Servikal Patoloji ve Servikal Kanser Oranlarının Yıllara Göre Değişimi. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni.* 2017;48:73-79.
4. Sengul D, Altınay S, Oksuz H, Demirturk H, Korkmaz E. Population-based cervical screening outcomes in Turkey over a period of approximately nine and a half years with emphasis on results for women aged 30-34. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15:2069-74.
5. Erdem H, Şahiner C, Yıldırım Ü, Köse SA, Karataş A, Uzunlar AK, Kadioğlu N, Şipal S. Servikovaljinal Pap Smear Sonuçlarının Klinik Parametrelerle Karşılaştırılması. *J Kartal TR* 2011;22:121-126.
6. Atilgan R, Celik A, Boztosun A, Ilter E, Yalta T, Ozercan R. Evaluation of cervical cytological abnormalities in Turkish population. *Indian J Pathol Microbiol.* 2012;55:52-5.
7. Turkish Cervical Cancer And Cervical Cytology Research Group. Prevalence of cervical cytological abnormalities in Turkey. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;106:206-9.
8. Kapila K, Sharma PN, George SS, Al-Shaheen A, Al-Juwaiser A, Al-Awadhi R. Trends in Epithelial Cell Abnormalities Observed on Cervical Smears over a 21-Year Period in a Tertiary Care Hospital in Kuwait. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2015;15:e112-5.

9. Stolnicu S, Musca S, Micu D, Micu L, Moldovan C, Puscasiu L. Prevalence of abnormal Pap smears in a consecutive and previously unscreened population in Romania. *Int J Gynaecol Obstet.* 2014;124:156-9.

10. Gage JC, Hunt WC, Schiffman M, Katki HA, Cheung LA, Myers O, Cuzick J, Wentzensen N, Kinney W, Castle PE, Wheeler CM; New Mexico HPV Pap Registry Steering Committee. Similar Risk Patterns After Cervical Screening in Two Large U.S. Populations: Implications for Clinical Guidelines. *Obstet Gynecol.* 2016;128:1248-1257.

11. Wilbur DC, Nayar R. Bethesda 2014: improving on a paradigm shift. *Cytopathology.* 2015;26:339-42.

12. Karateke A, Gurbuz A, Kabaca C, Zati A, Mengulluoglu M, Kir G. Atypical squamous cells: improvement in cytohistological correlation by the 2001 Bethesda System. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2004;25:615-8.

13. Gultekin M, Zayifoglu Karaca M, Kucukyildiz I, Dundar S, Boztas G, Semra Turan H, Hacikamiloglu E, Murtuza K, Keskinilic B, Sencan I. Initial results of population based cervical cancer screening program using HPV testing in one million Turkish women. *Int J Cancer.* 2018;142:1952-1958.

14. Nayar R, Wilbur DC. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: A Historical Perspective. *Acta Cytol.* 2017;61:359-372.

15. Upendram P, Sahni S, Mohiuddin K, Poornima S, Gourishankar B, Kumar Vattam K, Boddala P, Jayashankar E, Mohiuddin S, Kamineni V, Mohan V, Houldsworth J, Hasan Q. Amplification of specific chromosomal regions assessed by fluorescent in situ hybridization on Pap smears to be added as screening tool for identifying women at risk of progressing to cervical cancer. *Tumour Biol.* 2017;39:1010428317698363.

16. Arbyn M, Roelens J, Simoens C, Buntinx F, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch PP, Prendiville WJ. Human papillomavirus testing versus repeat cytology for triage of minor cytological cervical lesions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(3):CD008054.

17. Singhakum N, Laiwejpithaya S, Chaopotong P. Digital Cervicography by Simply Portable Device as an Alternative Test for Cervical Cancer Screening in Rural Area of Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2018;19:1145-1149.

18. Latsuzbaia A, Hebette G, Fischer M, Arbyn M, Weyers S, Vielh P, Schmitt F, Mossong J. Introduction of liquid-based cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening in Luxembourg. *Diagn Cytopathol.* 2017;45:384-390.

19. Elfström KM, Arnheim-Dahlström L, von Karsa L, Dillner J. Cervical cancer screening in Europe: Quality assurance and organisation of programmes. *Eur J Cancer.* 2015;51:950-68.

20. Costa MO, Heráclio SA, Coelho AV, Acioly VL, Souza PR, Correia MT. Comparison of conventional Papanicolaou cytology samples with liquid-based cervical cytology samples from women in Pernambuco, Brazil. *Braz J Med Biol Res.* 2015;48:831-8.

Karın Ağrısı Şikayetiyle Hastaneye Başvuran Çocuk ve Ergenlerde Fiziksel Sebep Bulunanlarla Bulunmayanlar Arasındaki Depresyon, Anksiyete ve Somatizasyon Değerlerinin Karşılaştırılması

Comparison of Depression, Anxiety and Somatization Values Between Adolescents and Children who Presenting Stomach Pain

Merve TEKEN ², Melek Gözde LUŞ ¹, Şaziye Senem BAŞGÜL ²

1. Klinik Psikolog, Hasan Kalyoncu Üniversitesi İktisadi, İdari ve Sosyal Bilimler Fakültesi Psikoloji Bölümü, Gaziantep, Türkiye
 2. Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Uzmanı, S.B.Ü. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Birimi, İstanbul, Türkiye
 3. Doç. Dr. Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı, Hasan Kalyoncu Üniversitesi İktisadi, İdari ve Sosyal Bilimler Fakültesi Psikoloji Bölümü, Gaziantep, Türkiye

ÖZET

Amaç: Fiziksel nedenleri olan ve olmayan karın ağrısı şikayeti olan çocukların depresyon, anksiyete ve somatizasyon düzeylerini belirledik.

Gereçler ve Yöntem: Çalışmaya, özel bir hastanenin pediatri servisinde 24 yaşında fiziksel nedenleri bulunan bir karın ağrısı şikayeti ile başvuran ve 8-15 yaşları arasındaki 48 çocuk alındı. Bu çalışmada sosyodemografik veri formu, çocuk depresyon ölçeği (ÇDÖ), Pediatrik Anksiyete Derecelendirme Ölçeği (ÇATÖ) ve Çocuk Somatizasyon Envanteri-24 (ÇSE-24) kullanıldı.

Bulgular: Bulguların istatistiksel analizi, fiziksel ağrı ve anksiyete ile depresyon, anksiyete ve somatizasyon değerleri olan hastalar arasında istatistiksel bir fark olmadığını göstermektedir.

Sonuç: Bu bulguların sonuçları literatür kapsamında tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: anksiyete, depresyon

ABSTRACT

Objective: We determined the levels of depression, anxiety and somatization of children with a complaint of abdominal pain who has a physical causes and not.

Material and Methods: The sample is 48 children aged 8-15 years who were admitted to the pediatric ward of a private hospital with a complaint of abdominal pain whose physical causes were found in 24. In this study, the Sociodemographic Data Form, Depression Scale for Children (CES-DC), The Pediatric Anxiety Rating Scale (PARS), and Children's Somatization Inventory-24 (CSI-24) were used.

Results: The statistical analyses of the findings show that there are no statistical differences between the patients with physical pain and anxiety and depression, anxiety and somatization values.

İletişim

Sorumlu Yazar: Dr. Melek Gözde LUŞ

Adres: S.B.Ü. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbiye Cad. No: 23 34668 Üsküdar 34668 İstanbul, Türkiye

Tel: +90 (216) 542 32 32 **Fax:** +90 (216) 336 05 65

E-Posta: gozdelus@yahoo.com

Makale Geliş: 21.12.2018

Makale Kabul: 03.01.2019

DOI: http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.500381

Conclusion: The results of these findings were discussed within the scope of literature.

Keywords: anxiety, depression

GİRİŞ

Karın ağrısı, çocuklarda sık görülen bir sorundur ve irritabl barsak sendromu, fonksiyonel abdominal ağrı, abdominal migren ve fonksiyonel dispepsi gibi fonksiyonel gastrointestinal bozukluklar dahil olmak üzere çocuk ve ergenlerin yaklaşık% 12'sinde görülür (1, 2). Okul çağındaki çocukların% 4 ila% 25'inde, günlük aktivitelere müdahale etmek için aralıklı tekrarlayan karın ağrısı şikayeti vardır (3). Tekrarlayan abdominal ağrı ilk olarak 1958'de John Apley tarafından en az üç ay, günlük aktiviteyi etkileyen üç veya daha fazla karın ağrısı ile tanımlanmıştır (4). Kronik karın ağrısının birçok nedeni olabilir ve bu nedenler genellikle organik ve fonksiyonel nedenlerdir. Fonksiyonel karın ağrısına neden olan hastalıklar ancak organik nedenler ortadan kaldırıldıktan sonra teşhis edilebilir (3). Rome II kriterleri, bu klinik durumu açıklamak için 2006'da Rome III kriterlerinin tanıtımı ile 1999 yılında önemli ilerlemeler kaydetmiştir (5, 6).

Çocuklara uyarlanmış Rome II kriterlerine göre fonksiyonel karın ağrısının tanısı için; En az 3 ay boyunca:

- 1) Kalıcı veya yakın persistan karın ağrısının varlığı,
- 2) Fizyolojik rahatsızlıkları olan ağrı eksikliği (yeme, menstrüasyon ve dışkılama),
- 3) Bazı günlük aktivitelerin başarısızlığı olmalıdır.
- 4) Çocuk gerçekten acıyı hisseder,
- 5) Karın ağrısı diğer Rome kriterleri ile açıklanmalıdır (Rasguin-Weber ve arkadaşları, 1999).

2016 yılında yeni Rome kriterlerinin (Rome IV) yayınlanmasından sonra ağrı sıklığı da en az 2 ay ve en az 4 gün boyunca ağrıya dönüşmüştür (7). Hastaların psikososyal yüklerinin bilinmesi ve hasta kültürel yapıları hakkında bir fikre sahip olmanın ağrı nedenini ortaya çıkarmada son derece yararlıdır. Tekrarlayan abdominal ağrı şikayetleri, komorbid depresyon ve yaygın anksiyete bozukluğu olan

çocuklarda daha sık görülmektedir (8, 9). Triciklik antidepresan ve selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) gibi psikotropik ajanların, özellikle erişkinlerde fonksiyonel gastrointestinal bozuklukların tedavisinde yararlı olduğu, çocuklarda yapılan çalışmaların sınırlı olduğu gözlenmiştir (10, 11). Abdominal ağrı ve psikososyal faktörler arasındaki ilişkiye dair yaygın inanışa rağmen, tekrarlayan karın ağrısı ve psikiyatrik bozukluklar arasındaki ilişki tam olarak ortaya konmamıştır (12). Ailenin ve çocuğun psikolojik durumları, okul korkusu ve hastalıktan ikincil kazanımlar belirlenmelidir. Ailenin ağrıya yaklaşımı, çocuğun ağrısının azalmasına neden olabilir, bu da şikayetin daha uzun sürmesine neden olabilir. Ebeveyn davranışı veya psikopatoloji de tedavi sürecinde düşünülmelidir (8). Bütün bu sonuçlardan yola çıkarak tasarlanan bu çalışmamızın amacı, karın ağrısı şikayeti ile hastaneye başvuran ve karın ağrısının fiziksel sebebi olan çocuklarla fiziksel bir nedeni olmayan çocuklar arasında depresyon, anksiyete ve somatizasyon değerlerinin farklı olup olmadığını göstermektir. Çalışmanın hipotezleri aşağıdaki gibidir:

H1: Fiziksel nedenleri olan çocukların depresyon puanları fiziksel nedenleri olmayan çocukların depresyon puanlarından düşüktür.

H2: Fiziksel nedenleri olan çocukların anksiyete puanı, fiziksel nedenleri olmayan çocukların kaygı puanlarından düşüktür.

H3: Fiziksel nedenleri olan çocukların somatizasyon skorları fiziksel nedenleri olmayan çocukların somatizasyon skorlarından daha düşüktür.

GEREÇ ve YÖNTEM

Örneklem: Araştırmanın örneklemini Batman'da bir özel hastanenin pediatri servisine karın ağrısı şikayetiyle başvuran 8 ile 15 yaş arasındaki çocuklardır. Araştırmanın örneklemini 14 erkek çocuk ve 34 kız çocuktan oluşan, 24'ünde fiziksel sebep bulunan ve 24'ünde fiziksel sebep bulunmayan toplam 48 çocukta oluşmaktadır. Bilinen bir hastalık var mı sorusuna katılımcıların 6'sı evet cevabı verirken, 42'si hayır cevabı vermiştir. Psikiyatrik bir tanı var mı sorusuna ise 2 katılımcı evet cevabı verirken, 46 kişi hayır cevabını vermiştir.

Veri Toplama Araçları: Demografik Bilgi Toplama Formu: Katılımcıların kişisel bilgilerini ve ailelerinin bilgilerini içeren 11 sorudan oluşmuştur. Ölçekte, çocuğun yaş, kardeş sayısı, okul başarısı, fiziksel ve psikiyatrik tanı alıp almadığı sorulmuştur. Aile ile ilgili sorular ise, anne babanın sağ ve beraber olup olmadıkları, anne babanın yaş ve eğitim durumları, ailede psikiyatrik bir tanı olup olmadığı sorulmuştur. Ayrıca son zamanlarda aileyi etkileyen önemli bir olayın varlığı da sorulmuştur.

Çocuk Somatizasyon Envanteri-ÇSE-24 (Çocuk Formu): Çocuk Somatizasyon Envanteri (ÇSE) Walker ve arkadaşları tarafından 1991 yılında geliştirilmiş ve 2009 yılında yeniden gözden geçirilmiştir (25). Türkçe versiyonu Kadioğlu ve ark. (2012) tarafından uyarlanmıştır (26). Çocuk Somatizasyon Envanteri 24 maddeden oluşan beşli likert tip (0=

hiçbir zaman, 1= bazen, 2= sık, 3= çok sık, 4= her zaman) bir ölçektir. Geçen iki hafta içinde her bir semptomun çocuğu ne kadar sıkıntıya soktuğunu gösteren, öz bildirim dayalı bir değerlendirme ölçeğidir. Toplam puan tüm maddelerden alınan puanların toplanması ile elde edilmekte ve 0-96 arasında değişmektedir. Yüksek puan daha yoğun somatik yakınmaları ifade eder.

Çocuklar İçin Depresyon Ölçeği (ÇDÖ): Bu araştırmada çocuklardaki depresyon düzeyini belirlemek için, Kovacks tarafından 1981 yılında geliştirilen Çocuk Depresyon Envanteri kullanılmıştır (27). Ülkemizdeki geçerlilik güvenilirliği çalışması 1991 yılında Öy tarafından yapılan bu ölçek (28), çocuğun son 2 haftasını değerlendiren 27 sorudan oluşmaktadır. Her soruda 0, 1, 2 olarak puanlanan 3 durum cümlesi bulunmaktadır ve ölçekteki puan artışı depresyon düzeyinin yüksekliğini göstermektedir. Ölçekten alınabilecek en yüksek puan 54'tür ve kesim noktası 19'dur.

Çocuklar İçin Anksiyete Tarama Ölçeği (ÇATÖ): Çocukluk Çağı Kaygı Bozukluklarını tarama amacıyla Birmaher ve arkadaşları (1999) tarafından geliştirilen ve Türkçe geçerlik ve güvenilirliği Çakmakçı (2004) tarafından yapılan Çocukluk Çağı Anksiyete Tarama Ölçeği'nin (ÇATÖ) ebeveyn ve çocuk formu mevcuttur (30). Toplam 41 maddeden oluşan ÇATÖ'de 25 ve üzeri puanın, kaygı bozukluğu için uyarı niteliği taşıdığı kabul edilmektedir. Ölçek içinde ayrıca somatizasyon, panik, yaygın kaygı, ayrılık kaygısı, sosyal fobi ve okul korkusu alt ölçekleri bulunmaktadır.

Ölçekler Batman'da özel bir hastaneye karın ağrısı şikayetiyle başvuran çocuklara uygulanmıştır. Pediatri servisinin ultrasona yönlendirdiği çocuk hastaların ebeveynlerine ultrason odasının yanındaki boş bir odada izin formu ve sosyodemografik veri formu doldurtulmuş, akabinde ultrasondan çıkan çocuklara, ebeveynleri çıktıktan sonra somatizasyon, depresyon, anksiyete ölçekleri araştırmacı tarafından okunarak doldurulmuştur. Tüm deneklerden veriler toplandıktan sonra geriye dönük bir çalışma yapılarak hastanın ultrason, kan ve tam idrar tahlili sonuçlarına ulaşılmış, bu sonuçlara göre fiziksel sebep bulunanlarla bulunmayan çocuklar belirlenmiştir.

Verilerin Çözümlemesi: Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizleri için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı kullanılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (sıklık dağılımları, yüzde dağılımları, ortalama, standart sapma) yanı sıra normal dağılım gösteren değişkenlerin ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin zaman karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi alt grup karşılaştırmalarında Dunn's çoklu karşılaştırma testi, ikili grupların karşılaştırmasında Mann Whitney U testi, değişkenlerin birbirleri ile ilişkilerini belirlemede testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamıza 8 ile 15 yaş arası 48 çocuk dahil edildi. Çocukların 14'ü (% 29.17) erkek, 34'ü (% 70.83) kızdı. Tablo 1'de, çocuklara ve ebeveynlere ait demografik bilgiler gösterilmiştir. Çocukların okuldaki not dağılımına baktığımızda, 19'unun 0-3 arası aldıkları, 29'unun ise 4-5 arası aldıkları görülmektedir. Bilinen bir hastalık hastası olup olmadığı sorusuna 6 çocuk, bilinen psikiyatrik bir tanının

Tablo 1: Çocuklara ve Ebeveynlere Ait Demografik Bilgiler .

	N	Min.	Maks.	Ort.	SS
Çocuk yaş	48	8	15	11,29	2,14
Kardeş Sayısı	48	1	12	4,35	2,33
Kaçıncı Çocuk	48	1	12	2,94	2,19
				n	%
Çocuk Cinsiyet	Erkek			14	29,17
	Kız			34	70,83
Çocuğun okul Notları	0-3			19	39,59
	1	2,08	1	29	60,42
Bilinen hastalık var mı	1			2,08	1
	Evet			6	12,50
Psikiyatrik tanı var mı	Hayır			46	95,83
	Evet			2	4,17
	N	Min.	Maks.	Ort.	SS
Anne Yaş	47	25	48	37,02	6,08
Baba Yaş	46	31	60	43,20	6,56
				n	%
Anne Sağ mı	Hayır			1	2,08
	Evet			47	97,92
Baba Sağ mı	Hayır			2	4,17
	Evet			46	95,83
Anne-Baba Beraber mi	Hayır			3	6,25
	Evet			45	93,75
Anne Eğitim	Okur-Yazar			19	40,43
	İlköğretim			25	53,19
	Lise			3	6,39
Anne Meslek	Çalışmıyor (Ev Hanımı)			44	93,62
	Çalışıyor			3	6,39
Baba Eğitim	Okur-Yazar			9	19,57
	İlköğretim			9	19,57
	Lise			18	39,13
	Üniversite			10	21,74
Baba meslek	İşçi			15	32,61
	Memur			14	30,43
	Serbest			17	36,96
Kaçıncı evlilik	1.Evlilik			47	97,92
	2.Evlilik			1	2,08
Ailede Psikiyatrik hastalık	Hayır			42	87,50
	Evet			6	12,50
Ailenin Gelir durumu	<1000TL			4	8,33
	1000-3000TL			34	70,83
	>3000TL			10	20,83
Evde konuşulan dil	Türkçe			39	81,25
	Diğer			9	18,75

olup olmadığı sorusuna 2 çocuk evet cevabı vermiştir. Annelerin yaşı 25 ile 48 arasında, babaların ise 31 ve 60 arasındadır. Çocuklardan sadece birinin de anne kaybı varken, babasını kaybeden 2 çocuk vardır. Ebeveynleri ayrı olan çocukların sayısı 3'tür. Çocukların 6'sında ailede psikiyatrik hastalık öyküsü vardı. Annelerin eğitim durumuna baktığımızda, okuryazar düzeyinde 19, ilköğretim mezunu olan 25 ve lise mezunu 19 annenin olduğu görülmektedir. Annelerin 44'ü çalışmadığı halde, iş sahibi annelerin sayısı 3'tür (Tablo 1).

Karın ağrısı ile başvuran çocuklarda yapılan testler ve radyolojik değerlendirmelerden sonra 24 çocuğun karın ağrısının fiziksel bir sebebi olduğu bulunmuştur. Fiziksel nedenlerin dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2: Karın Ağrısı Şikayetiyle İle Hastaneye Başvuran Çocuklarda Fiziksel Sebep Bulunanlarda Saptanan Hastalıklar.

		n	%
Fiziksel sebep varlığı	Hayır	24	50,00
	Evet	24	50,00
Bulunan hastalık	Üriner Sistem Enfeksiyonu	9	37,5
	Akut Gastroenterit	5	20,83
	Akut Tonsilit	1	4,17
	Hiper Tiroidi	2	8,33
	Mezenterik Lenfadenit	2	8,33
	Ailevi Akdeniz Ateşi	1	4,17
	Over Kisti	2	8,33
	Amipli Dizanteri	1	4,17
	Akut Hepatit	1	4,17
	Ailede önemli olay	Hayır	44
Evet		4	8,33

Tablo 2, ayrıca 4 ailede önemli olayların olduğunu göstermektedir. Tablo 3'te görüldüğü üzere, erkek ve kız çocuklarının ÇDÖ ortalama puanları ($p = 0,3327$) ve ÇSE-24 puan ortalamaları ($p = 0,350$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ayrıca, kız ve erkek çocuklarının ÇATÖ alt gruplarının ortalama puanları arasında hiçbir fark bulunmamıştır {(Panik Bozukluk / Somatik Belirtiler ($p = 0,796$), Yaygın Anksiyete Bozukluğu ($p = 0,238$), Separasyon Anksiyetesi ($p = 0,741$), Sosyal Anksiyete Bozukluğu ($p = 0,151$), Okul Kaçınma ($p = 0,294$) ve Toplam Puan Ortalamaları ($p = 0,318$)} (Tablo 3).

Tablo 3: Cinsiyete Göre Kullanılan Ölçeklerin Karşılaştırılması.

	Erkek n:14	Kız n:34	P	
ÇDÖ	11±3,42	12,35±4,6	0,327	
ÇSE-24	12,07±6,63	14,21±7,3	0,350	
ÇATÖ	Panik Bozukluk/Somatik Semptomlar	6,93±4,25	6,56±4,57	0,739
	Yaygın Anksiyete Bozukluğu	3,86±2,6	5,44±4,65	0,816
	Ayrılık Kaygısı	7,5±4,03	7,91±3,84	0,867
	Sosyal Anksiyete Bozukluğu	6,93±3,52	8,53±3,42	0,841
	Okul Kaçınma	1,86±1,23	2,47±2	0,798
	Toplam Puan	27,07±11,76	30,91±12,06	0,839

Bilinen bir hastalığın varlığında ve yokluğunda ölçeklere göre anlamlı bir fark yoktur (Tablo 4). Karın ağrısı olan çocuklarda yapılan muayeneler sonucunda ağrının fiziksel nedeni olan çocuklara ait ÇDÖ, ÇSE-24 ve ÇATÖ skorları ile fiziksel nedenleri olmayan çocukların sonuçları karşılaştırılmıştır (Tablo 4).

Tablo 4: Bilinen Fiziksel Bir Hastalık Olan Çocukların ve Fiziksel Sebep Varlığı Gruplarına Göre Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması.

Bilinen hastalık var mı	Var n:42	Yok n:6	p	
ÇDÖ	12±4,42	11,67±3,72	0,861	
ÇSE-24	13,67±6,93	13±8,99	0,833	
ÇATÖ	Panik Bozukluk/Somatik Semptomlar	6,62±4,55	7±3,95	0,847
	Yaygın Anksiyete Bozukluğu	5±4,29	4,83±3,76	0,929*
	Ayrılık Kaygısı	7,88±4,08	7,17±1,72	0,676
	Sosyal Anksiyete Bozukluğu	8,4±3,5	5,67±2,5	0,072
	Okul Kaçınma	2,33±1,9	2±1,26	0,680*
	Toplam Puan	30,24±12,29	26,67±9,83	0,501
Fiziksel Sebep				
	Yok n:24	Var n:24	p	
ÇDÖ	12,67±4,41	11,25±4,16	0,258	
ÇSE-24	14,17±7,42	13±6,89	0,575	
ÇATÖ	Panik Bozukluk/Somatik Semptomlar	7,17±5,06	6,17±3,76	0,441*
	Yaygın Anksiyete Bozukluğu	5,13±4,28	4,83±4,19	0,812*
	Ayrılık Kaygısı	7,71±3,42	7,88±4,33	0,883
	Sosyal Anksiyete Bozukluğu	8,46±3,27	7,67±3,73	0,438
	Okul Kaçınma	2,71±1,94	1,88±1,62	0,114*
	Total Puan	31,17±10,85	28,42±13,09	0,432

Tablo 4'te karın ağrısının fiziksel bir sebebi olup olmadığına göre ÇDÖ, ÇSE-24 ve ÇATÖ korelasyonu da gösterilmiştir. Analiz sonucunda, ÇDÖ skorları ile Yaygın Anksiyete Bozukluğu skorları ($r = 0,505$ $p = 0,0001$), Okul Kaçınma puanları ($r = 0,401$ $p = 0,005$) ve ÇATÖ skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlemlenmiştir. ($r = 0,404$ $p = 0,004$). ÇDÖ puanları ile Panik Bozukluk / Somatik Belirtiler, Separasyon Anksiyetesi ve Sosyal Anksiyete Bozukluğu puanları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ayrıca, Tablo 4'te görüldüğü gibi, çocuklarda ÇSE-24 ve Panik Bozukluk / Somatik Semptomlar ($r = 0,490$ $p = 0,0001$), Yaygın Anksiyete Bozukluğu Puanları ($r = 0,385$ $p = 0,007$) ve ÇATÖ Toplam Skorları ($r = 0,366$ $p = 0,011$) olumlu yönde pozitif ilişkili bulunmuştur. ÇSE-24 skorları ile Okul Kaçınma puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 4).

Çalışmamızda kullanılan ölçeklerin güvenilirlik katsayıları, tüm hasta grubu için minimum, maksimum ve ortalama değerler Tablo 5'te gösterilmiştir. Tablo 6'da, ÇSE-24 skorları ile Panik Bozukluk / Somatik Semptomlar ($r = 0,490$ $p = 0,0001$), Yaygın Anksiyete Bozukluğu skorları ($r = 0,385$ $p = 0,007$) ve ÇATÖ toplam skorları ($r = 0,366$ $p = 0,011$). arasında pozitif yönde, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır. ÇSE-24 skorları ile Okul kaçınma pu-

anları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 5: Kullanılan Ölçeklerin Tüm Hasta Grubu İçin güvenilirlik katsayıları , için minimum, maksimum ve ortalama değerleri.

	Alfa Cronbach	N	Min	Maks	Ort.	SS	
ÇDÖ	0,773	48	5	23	11,96	4,30	
ÇSE-24	0,839	48	3	32	13,58	7,11	
ÇATÖ	Panik Bozukluk/Somatik Semptomlar	0,739	48	0	18	6,67	4,44
	Yaygın Anksiyete Bozukluğu	0,816	48	0	16	4,98	4,19
	Ayrılık Kaygısı	0,867	48	0	16	7,79	3,86
	Sosyal Anksiyete Bozukluğu	0,841	48	1	14	8,06	3,49
	Okul Kaçınma	0,798	48	0	8	2,29	1,82
	Total Puan	0,839	48	4	56	29,79	11,98

Tablo 6: Çocuklar İçin Depresyon Ölçeği ve Çocuk Somatizasyon Envanteri ile Çocuklarda Anksiyete Bozukluklarını Tarama Ölçeği Korelasyonu.

		Çocuklar İçin Depresyon Ölçeği	Çocuk Somatizasyon Envanteri
ÇATÖ	Panik Bozukluk/Somatik Semptomlar	r	0,202
		p	0,169
	Yaygın Anksiyete Bozukluğu	r	0,535
		p	0,0001
	Ayrılık Kaygısı	r	0,117
		p	0,427
	Sosyal Anksiyete Bozukluğu	r	0,148
		p	0,317
	Okul Kaçınma	r	0,401
		p	0,005
	Total Puan	r	0,404
		p	0,004

TARTIŞMA

Tekrarlayan karın ağrısı aile hekimleri, pratisyen hekimler, gastroenteroloji ve gastrointestinal cerrahlar için önemli tanı ve tedavi problemine sahip bir olgudur. Tekrarlayan karın ağrısının birçok nedeni olabilir. Bu nedenler genellikle organik ve fonksiyonel nedenlerdir, fonksiyonel ağrıya neden olan hastalıklar ancak organik nedenler ortadan kaldırıldıktan sonra teşhis edilebilir ve bu çocuklarla yapılan çalışmalarda vakaların çoğunun organik bir nedeni olmadığı düşünülmektedir (3, 19). Çalışmamızda fiziki nedenleri olan ve fiziksel nedenleri olmayan çocuk ve ergenlerin ÇDÖ, ÇSE-24 ve ÇATÖ ortalama puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çalışmanın amacı dahilindeki hipotezlerde anlamlı sonuç olmadığı görülmektedir. Bu durum, psikiyatrik hastalıkların fonksiyonel gastrointestinal sistem hastalıklarında

sık görüldüğü, fakat bunlardan hangisinin diğerini etkilediğinin net olmadığına dair literatür bilgisi ile uyumlu görülmektedir (20). Yine, erkek ve kız çocuk gruplarının ÇDÖ puanlar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamış olması hipotezi desteklemeyen bir bulgu olarak görülmektedir. Literatürdeki benzer çalışmalar incelendiğinde, kızların aleyhine anlamlı bir yükseklikten bahsedildiği fark edilmektedir (21,22,23). Buradan hareketle literatürden farklı olarak cinsiyete bağlı farklılık bulunmamış olması metodoloji ve örneklem nitelikleri ile ilgili değerlendirilebilir. Bulgular incelendiğinde, cinsiyete göre ÇSE-24 ortalama puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı dikkati çekmektedir. Literatürde, çocuklarda somatizasyon düzeylerinin kızlarda erkeklere göre daha yüksek olduğu görülmektedir (24,25). Bu veriler, kızların öncelikle somatizasyon için değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. Yaygın anksiyete bozukluğu düzeyleri arasında cinsiyete göre anlamlı bir farklılık olup olmadığını incelediğimizde anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Öte yandan bulguların, diğer benzer çalışma bulgularına kıyasla, literatüre paralel olmadığını söylemek mümkündür (26,27). Cinsiyete bağlı olarak hormonal farklılıkların kaygı bozukluğuna zemin hazırladığı kabul edilmektedir. Özellikle panik bozukluğu olan kadınların, yaşamları boyunca depresyon, yaygın anksiyete bozukluğu, özgül fobi ve somatizasyon bozukluğu gibi diğer psikiyatrik hastalıklara erkeklere göre daha fazla yakalanma riski vardır (28). Dolayısıyla literatürden farklı sonuç elde edildiğini söylemek mümkündür. Bunun nedeni üzerine değerlendirme yapmak gerekirse kızların sayısının ağırlıkta olması bu sonuca sebebiyet vermiş olabilir.

Kardeş sayısı, okul notu, anne baba beraberliği, bilinen hastalık varlığı, anne-baba yaşı, psikiyatrik tanı, fiziksel sebep varlığı, kaçınıcı çocuk olduğu, gelir durumu, ailede psikiyatrik hastalık, evde konuşulan dil, baba eğitim durumu ve mesleği, ailede önemli olay varlığı değişkenleri, bağımlı değişkenler üzerinde anlamlı etkiye sahip değildir. Bu değişkenlerin başka çalışmalarda tekrar gözden geçirilip değerlendirilmesi önemli görülmektedir.

Anne eğitim düzeyine göre kullanılan ölçekler karşılaştırıldığında; anne eğitim düzeyine göre Okur-Yazar, İlköğretim ve Lise gruplarının ÇATÖ Panik Bozukluk/Somatik Semptomlar puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Lise mezunu anne çocuklarının Panik Bozukluk/Somatik Semptomlar düzeyleri okur-yazar ve ilköğretim gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir. Literatürde, anne babanın eğitim düzeyinin düşük olmasının çocukta panik bozukluk ve somatizasyon belirtilerini arttırdığı vurgulanmaktadır (29). Diğer önemli bir bulgu olarak, annesi lise mezunu olanların okul kaçınma düzeyleri, ilköğretim gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Pina ve ark. (2009) vurguladıkları üzere özellikle anne ile olan iletişim çocuğun okul devamlılığı ve kaçınma düzeyini etkilemektedir (30). Bunun nedenleri annenin çocuğa dair oluşturabildiği bağımsızlık ve okulu anlamlandırma yetisi olarak ifade edilmiştir. Dolayısıyla elde edilen bulgular çerçevesinde annenin

eğitim düzeyinin artmasının bu yetileri arttırması beklenmiş ama farklı sonuç elde edilmiştir. Annesi çalışan çocukların ÇSE-24 puan ortalamaları annesi çalışmayan gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bunun yanı sıra, annesi çalışan grubun Sosyal Anksiyete Bozukluğu puan ortalamaları çalışmayanlara nazaran istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktür. Literatürde, bu bağlamda farklı bulgular elde edildiği söylenebilir (31). Buradan hareketle, eğitim düzeyi fark etmesizin anne-çocuk iletişim ve etkileşiminin sonucu etkilediği üzerinde durulabilir.

ÇDÖ puanları arttıkça ÇATÖ puanları da anlamlı düzeyde artmaktadır. Literatürde depresyon ve anksiyete düzeylerinin pozitif anlamda ilişkili olduğuna dair bulgular mevcuttur (32,33). Bu çalışmalarda, çocuklarda kaygı halinin artmasının depresyonu da tetiklediği ve çaresizlik hissi yarattığı vurgulanmaktadır. Bu açıdan literatürden farklı bir bulgu elde edilmediğini söylemek mümkündür.

Çalışmanın amacı dahilindeki hipotezlerde anlamlı sonuç olmadığı görülmektedir. Karın ağrısı için fiziksel sebep bulunmayanlarla bulunmayanlar arasında, depresyon anksiyete ve somatizasyon değerlerinde anlamlı bir farklılık bulunmamış olması hipotezi desteklemediği gibi literatürden de farklı bir bulgudur. Karın ağrısının fiziksel bir sebebi olmayan çocuklarda anksiyete, depresyon ve somatizasyonun daha yüksek olması beklenmiştir. Bu bağlamda, elde edilen temel bulgunun literatürden farklı olduğunu söylemek mümkündür.

Araştırmanın Sınırlılıkları ve Öneriler

Bu araştırmanın sınırlılıklarından bir tanesi örneklem sayısının azlığıdır. Araştırmanın yapıldığı sürede karın ağrısı şikayetiyle hastaneye başvuran çocukların azlığının, araştırmanın sonucunu da etkilediği düşünülmektedir. Daha büyük bir örnekleme yapılacak çalışmada daha belirgin sonuçlar alınabilir. Ayrıca, alt yaş grubundaki çocukların soruların bir kısmını anlamakta güçlük çektiğini değerlendirirsek, benzer çalışmalarda bu ölçeklerin daha büyük yaş gruplarına uygulanmasının daha uygun olduğu düşünülmektedir. Cinsiyet, yaş, okul notu, anne-baba eğitim durumu, aile geliri gibi sosyodemografik açıdan daha homojen bir örnekleme çalışmak araştırmanın etkisi açısından önemli olabilir. Bir diğer sınırlama ise ölçek sorularının toplamının fazla olmasının çocukların sıkılmasına, sorulara gereken ilgiyle cevap vermemiş olmalarına sebep olmuş olabilir. Daha sonraki çalışmalarda toplam soru sayısının daha az olması, bu konuda araştırmaya katkı sağlayabilir.

KAYNAKLAR

- 1) Devanarayana NM, Adhikari C, Pannala W, Rajindrajith S: Prevalence of functional gastrointestinal diseases in a cohort of Sri Lankan adolescents: comparison between Rome II and Rome III criteria. *J Trop Pediatr* 2011, 57:34-39.
- 2) Devanarayana NM, Mettananda S, Liyanarachchi C, Nanayakkara N, Mendis N, Perera N, Rajindrajith S: Abdominal pain-predominant functional gastrointestinal diseases in children and adolescents: prevalence, symptomatology, and association with emotional stress. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011, 53:659-665.

- 3) Abbott RA, Martin AE, Newlove-Delgado TV, Bethel A, Whear RS, Coon JT, Logan S. Recurrent Abdominal Pain in Children: Summary Evidence From 3 Systematic Reviews of Treatment Effectiveness. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018 Feb 21.
- 4) Apley J, Naish N. Recurrent abdominal pain: a field survey of 1000 school children. *Arch Dis Child* 1958; 33: 165–70.
- 5) Rasquin-Weber A, Hyman PE, Cucchiara S, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders. *Gut.* 1999;Sep;45 Suppl 2:II60-8. PubMed PMID: 10457047; PubMed Central PMCID: PMCPCMC1766693.
- 6) Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology.* 2006 Apr;130(5):1527-37. doi: 10.1053/j.gastro.2005.08.063. PubMed PMID: 16678566.
- 7) Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, et al. Functional Disorders: Children and Adolescents. *Gastroenterology.* 2016 Feb 15. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.015. PubMed PMID: 27144632.
- 8) NASPGHAN. Chronic abdominal pain in children: a technical report of the American Academy of Pediatrics and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 249–61.
- 9) Levy RL, Olden KW, Naliboff BD, Bradley LA, Francisconi C, Drossman DA, et al. Psychosocial aspects of the functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1447–58.
- 10) Ruepert L, Quartero AO, de Wit NJ, van der Heijden GJ, Rubin G, Muris JW. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 8: CD003460.
- 11) Ford AC, Quigley EM, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Sculler LR, Soffer EE, Spiegel BM et al. Effect of antidepressants and psychological therapies, including hypnotherapy, in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1350–65; in press. doi: 10.1038/ajg.2014.148
- 12) Campo JV, Bridge J, Ehmann M, Altman S, Lucas A, Birmaher B, Di Lorenzo C, Iyengar S, Brent DA. Recurrent abdominal pain, anxiety, and depression in primary care. *Pediatrics.* 2004 Apr;113(4):817-24.
- 13) Walker, LS, Beck, JE, Garber, J, Lambert, W. Children's Somatization Inventory: psychometric properties of the revised form (CSI-24). *J Pediatr Psychol*, 2009;34: 430-40
- 14) Kadioğlu, H, Şişman, FN, Ergün A. Reliability and validity of the Turkish version of Children's Somatization Inventory. *Asian Nursing Research* 2012;6: 9-12.
- 15) Kovacs M: Rating scale to assess depression in school aged children. *Acta Paedopsychiatr* 1981; 46: 305- 315.
- 16) Öy B. Çocuklar için depresyon ölçeği: geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1991;2:132–136.
- 17) Birmaher B, Khetarpal S, Brent D, Cully M, Balach L, Kaufman J, Neer SM. "The Screen For Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED): Scale Construction And Psychometric Characteristics". *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 1997 Apr;36(4):545-53
- 18) Karaceylan Çakmakçı F. Çocuklarda anksiyete bozukluklarını tarama ölçeği geçerlik ve güvenilirlik çalışması. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi, Kocaeli, 2004.
- 19) Bryant RV, van Langenberg DR, Holtmann GJ, Andrews JM. Functional gastrointestinal disorders in inflammatory bowel disease: impact on quality of life and psychological status. *J Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 26: 916–23.
- 20) Shelby GD, Shirkey KC, Sherman AL, et al. Functional Abdominal Pain in Childhood and Long-term Vulnerability to Anxiety Disorders. *Pediatrics.* 2013;132(3):475-82.
- 21) Murray KT, and Sines JO. Parsing the genetic and non-genetic variance in children's depressive behavior. *Journal of Affective Disorders*, 1996; 56 (4), 23-34.
- 22) Allgood-Merten, B, Lewinsohn PM., & Hops H. Sex differences in adolescent depression. *Journal of Abnormal Psychology*, 1990; 99, 55-63.
- 23) Avison William R, Donna D McAlpine. Gender Differences in Symptoms and Depression among Adolescents. *Journal of Health and Social Behavior*; 1992;33: 77–96
- 24) Litcher, L, Bromet, E, Carlson, G, Gilbert, T., et al. Ukrainian application of the Children's Somatization Inventory: psychometric properties and associations with internalizing symptoms. *J Abnorm Child Psychol*; 2001;29: 165- 7
- 25) Meesters, C, Muris P, Ghys A, Reumerman T, et al. The Children's Somatization Inventory: further evidence for its reliability and validity in a pediatric and a community sample of Dutch children and adolescents. *J Pediatr Psychol* 2003;28: 413-22
- 26) Pigott, TA. Anxiety disorders in women. *Psychiatr Clin North Am*, 2003;26: 621-672.
- 27) Fagioli-Petrillo L, Viguera A, Kennen J, Cohen L Utilization of health care services by obstetric patients with psychiatric disorders. In: 13. Annual Meeting of American Psychiatric Association; Philadelphia, 2002.
- 28) Klerman, GL, Weissman, MM, Queller R. Panic attacks in the community. Social morbidity and health care utilization. *J Am Med Assoc* 1991; 265: 742-746
- 29) Rhee H, Holditch-Davis D, Miles MS. Patterns of physical symptoms and relationships with psychosocial factors in adolescents. *Psychosom Med* 2005; 67: 1006-12
- 30) Pina, AA, Zerr AA, Gonzales N.A, Ortiz CD. Psychosocial Interventions for School Refusal Behavior in Children and Adolescents. *Child Development Perspectives* 2009;3(1), 11–20.
- 31) Berntsson, LT, Köhler L. Long-term illness and psychosomatic complaints in children aged 2-17 years in the five Nordic countries. Comparison between 1984 and 1996. *Eur J Public Health* 2001;11: 35-42
- 32) Beyenburg S, Mitchell AJ, Schmid D et al. Anxiety inpatients with epilepsy: Systematic review and suggestions for clinical management. *Epilepsy Behav* 2005;7: 161-171
- 33) Oğuz A, Kurul S, Dirik E. et al. Relationship of epilepsy-related factors to anxiety and depression scores in epileptic children. *J Child Neurol* 2002;17: 37-40.

Sitolojisi HGSİL Gelen Olgularda Kolposkopik Biopsi ile Eksizyonel İşlem Sonuçlarının Korelasyonu: 10 Yıllık Tersiye Merkez Deneyimi

Correlation Between Colposcopic Biopsy and Excisional Procedure Results in Patients with HGSİL Cytology: 10-Years Experience of A Tertiary Referral Centre

Baki ERDEM, Uzm. Dr. ¹, Osman AŞICIOĞLU, Uzm. Dr. ¹, Gökçe TURAN, Uzm. Dr. ²
İlkbal Temel YÜKSEL, Uzm. Dr. ¹, Osman Samet GÜNKAYA, Uzm. Dr. ²,
İpek Yıldız ÖZAYDIN, Uzm. Dr. ³, Işıl Şafak YILDIRIM ⁴, Doğukan YILDIRIM ¹, Özgür AKBAYIR ¹

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

2. Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye

3. Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

4. Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Sitoloji sonucu yüksek dereceli servikal intraepitelyal lezyon (HGSİL) olan olgularda, kolposkopik biopsi ve eksizyonel işlemler ile elde edilen patoloji sonuçları arasındaki korelasyonu incelemek.

Gereçler ve Yöntem: Toplamda 282 hastanın verilerine ulaşıldı. Tüm hastalara kolposkopik muayene yapıldı. Kolposkopik biopsi sonucu invaziv kanser tanısı konulan 23 hasta klinik olarak evrelendi ve uygun tedavi planlandı (radikal histerektomi veya kemoradyoterapi). Diğer hastaların tümüne (n=259) eksizyonel işlemler (LEEP veya konizasyon) uygulandı. Her iki işlemde elde edilen patoloji sonuçlarından en yüksek dereceli olan final patoloji olarak kaydedildi.

Bulgular: Kolposkopik biopsi ile eksizyonel işlemler arasında %73,7 oranında (n=191/259) uyum izlendi. 64 hastada ≤CIN1 (%22,7) bulunduğu ve bu grupta aşırı tedavi yapıldığı tespit edildi. Hastaların %63,5'i (n=179) CIN2+, %13,8'i (n=39) ise invaziv kanser idi. Kolposkopik biopsi invaziv kanserli hastaların %41'inde (n=16/39) eksik patolojik tanıya neden oldu. Kolposkopik biopsi ile eksizyonel işlemler sonucu elde edilen patoloji sonuçlarındaki uyumu saptamak için kappa analizi yapıldı. κ: 0,542 olarak hesaplandı ve bu değer ilımlı derecede korelasyon anlamına gelmekteydi.

Sonuç: HGSİL sitoloji sonucu ile başvuran hastalarda kolposkopik biopsi ile eksizyonel işlemler arasında yaklaşık 4'te 3 oranında uyum bulunduğu tespit edilmiştir. CIN2+ ve invaziv kanser insidansının bu hastalarda yüksek bulunması nedeniyle, bu hastalarda biopsi sonucu ≤CIN1 gelse bile eksizyonel işlem seçeneği sunulmasının daha doğru ve güvenli olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: hgsil, kolposkopi, servikal kanser

ABSTRACT

Objective: To evaluate the correlation between pathology results obtained by colposcopic biopsy and excisional procedures in cases with a cytology of high grade cervical intraepithelial lesion (HGSİL).

İletişim

Sorumlu Yazar: Baki ERDEM, Uzman Dr.

Adres: Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Kliniği, 34000, İstanbul, Türkiye

Tel: +90 (505) 451 18 93 **Fax:** +90 (212) 571 47 90

E-Posta: drberdem@yandex.com

Makale Geliş: 14.09.2018

Makale Kabul: 21.03.2019

DOI: http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.460069

Material and Methods: A total of 282 patients' data were collected. All patients underwent colposcopic examination. Twenty-three patients with a diagnosis of colposcopic biopsy-proven invasive cancer were clinically staged, and appropriate treatment was planned (radical hysterectomy or chemoradiotherapy). Excisional procedures were executed in all other patients (n=259). The highest grade pathology obtained by biopsy or excisional procedures was recorded as the definitive final pathology.

Results: The agreement rate was 73.7% (n = 191/259) between the colposcopic biopsy and excisional procedures. 64 patients had ≤CIN1 (22.7%), and overtreatment was found in this group. 63.5% of the patients (n = 179) were CIN2 +, and 13.8% (n = 39) were invasive cancer. Colposcopic biopsy ended up with an incorrect pathologic diagnosis in 41% (n = 16/39) of patients with invasive cancer. The kappa analysis was performed to determine the correlation between pathology results obtained by colposcopic biopsy and excisional procedures. κ is calculated to be 0.542, which means that the correlation was moderate.

Conclusion: It was determined that there were approximately three-quarters of agreement between colposcopic biopsy and excisional procedure results in patients with HGSİL cytology. Because of the high incidence of CIN2 + and invasive cancer in this group, we believe that it would be reasonable and safe to choose the excisional procedure option even if the biopsy result remains ≤CIN1.

Keywords: cervical cancer, colposcopy, hgsil

GİRİŞ

Serviks kanseri dünyada kadınlarda en sık görülen 4. kanser tipidir ve her yıl yaklaşık yarım milyon olguya tanı konulur (1). Gelişmemiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik kanser tipi serviks kanseridir ve olguların yaklaşık %80'i bu ülkelerde görülmektedir (2). Gelişmiş ülkelerde ise tarama programları sayesinde serviks kanserinin insidansı ve mortalitesinde istikrarlı bir düşüş sağlanmıştır (3). Tarama programlarında en sık kullanılan yöntem Papanikolau (Pap) testidir. Pap smear'lerin %90'ından fazlası "intraepitelyal lezyon veya malignite açısından negatif" olarak raporlanır (4). Pap smear testinin servikal preinvaziv lezyonları saptamada sensitivitesi %79-100, spesifitesi ise %30-80 arasında değişmektedir (5, 6).

Pap testi yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (HGSİL) olarak yorumlanan hastalarda klasik yaklaşım kolposkopi eşliğinde yapılan punch

biopsidir. HGSIL sitolojinin, teoride histopatolojik olarak servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) 2 veya 3 ile uyum göstereceği varsayılmaktadır. Fakat kolposkopik biopsi ile alınan doku parçası genellikle 5 mm'den küçüktür ve her zaman en şiddetli servikal lezyondan biopsi yapılamayabilir. Bir çalışmada HGSIL smearlerin sadece %43-66'sında biopsi ile CIN2 veya CIN3 tanısı doğrulanabilmiştir (7). Bu nedenle bu hastaların çoğuna nihayetinde eksizyonel işlemler uygulanmaktadır (8).

Bu çalışmadaki amacımız kliniğimizde başvuran ve sitoloji sonucu HGSIL olan kadınlarda, kolposkopik biopsi bulguları ile ekzizyonel işlemler sonucu elde edilen patoloji bulguları arasındaki korelasyonu incelemektir.

GEREÇLER ve YÖNTEM

Çalışma Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde gerçekleştirildi. Kliniğin elektronik veri tabanı (Filemaker Pro 6, Filemaker, Inc) retrospektif olarak taranarak, 2008-2018 yılları arasında HGSIL sitoloji sonucu ile başvuran hastaların bilgilerine ulaşıldı. Bilgilerinin tamamına ulaşılamayan ve gebe olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. 282 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların tümüne kolposkopik muayene yapıldı; şüpheli alanlardan biopsi alındı ve endoservikal küretaj (ECC) uygulandı. Kolposkopik muayenede şüpheli lezyon izlenmeyen hastalarda ise sadece ECC uygulandı. Biopsi sonucunda elde edilen patoloji bulguları; \leq CIN1, CIN2+ (CIN2, CIN3, insitu kanser) veya invaziv kanser olarak kaydedildi. Kolposkopik biopsi sonucu invaziv kanser tanısı konulan 23 hasta klinik olarak evrelendi ve uygun tedavi planlandı (radikal histerektomi veya kemoradyoterapi). Diğer hastaların tümüne (n=259) eksizyonel işlemler (loop elektrocerrahi eksizyon prosedürü (LEEP) veya soğuk konizasyon) uygulandı. Eksizyonel işlem sonucu elde edilen patoloji bulguları; \leq CIN1, CIN2+ veya invaziv kanser olarak kaydedildi. Kolposkopik biopsi veya eksizyonel işlemlerden elde edilen patoloji sonuçlarından en yüksek grade'li olanı final patoloji olarak kaydedildi.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel işlemlerin analizi için SPSS 22.0.0.0 kullanıldı.

BULGULAR

Hastaların yaş ortalaması 41,9±9,6, ortalama paritesi 2,6±1,7 idi. Hastaların %78,4'ü (n=221) premenopozaldi. 282 hastaya kolposkopik biopsi yapılırken, 259 hastaya eksizyonel işlemler uygulandı. Eksizyonel işlemlerin 102'si (%39,4) konizasyon, 157'si (%60,6) ise LEEP idi. Kolposkopik biopsi ile eksizyonel işlemler arasında tüm grupta %73,7 oranında (n=191/259) uyum izlendi. Bu oran \leq CIN1 grubunda %66 iken, CIN2+ grubunda %78,4 idi. (Tablo 1). 47 hastada (%18,2) patolojik grade artışı izlendi. 21 hastada (%8,1) ise eksizyonel işlemler ile daha düşük grade elde edildi. Final patoloji sonuçları değerlendirildiğinde 64 hasta \leq CIN1 (%22,7) bulunduğu ve bu grupta aşırı

tedavi yapıldığı tespit edildi. Hastaların %63,5'i (n=179) CIN2+, %13,8'i (n=39) ise invaziv kanser idi (Tablo 2). Kolposkopik biopsi invaziv kanserli hastaların %41'inde (n=16/39) eksik patolojik tanıya neden oldu; 14 hastada CIN2+, 2 hastada ise \leq CIN1 lezyon saptayabilmişti. Kolposkopik biopsi ile eksizyonel işlemler sonucu elde edilen patoloji sonuçlarındaki uyumu saptamak için kappa analizi yapıldı. κ : 0,542 olarak hesaplandı ve bu değer ılımlı derecede korelasyon anlamına gelmekteydi.

İnvaziv kanser saptanan 39 hastanın 14 tanesi evre 1B2 veya 2B olarak değerlendirildi ve kemoradyoterapiye yönlendirildi. 15 hastaya radikal histerektomi yapıldı. 10 hastaya basit histerektomi yapıldı.

Tablo 1: Kolposkopikbiopsi ile eksizyonel işlem sonuçlarının karşılaştırılması.

Biopsi±ECC	Konizasyon / LEEP			Toplam (n)	Uyum oranı
	\leq CIN 1 (n)	CIN 2+i (n)	İnvaziv kanser (n)		
\leq CIN 1 (n)	64	31	2	97	%66
CIN 2+ (n)	21	127	14	162	%78,4
Toplam (n)	85	158	16	259	%73,7

Tablo 2: Final patoloji bulguları.

\leq CIN 1 (n)	CIN 2+ (n)	İnvaziv kanser (n)	Toplam
64 (%22,7)	179 (%63,5)	39 (%13,8)	282

TARTIŞMA

Servikal intraepitelyal neoplaziler(CIN), derecesine bağlı olarak invaziv kansere ilerleyebilirler (9). Sitolojik tarama ile bu preinvaziv lezyonların erken tanısı ve tedavisi mümkün olmuş ve serviks kanserinin insidansında düşme sağlanmıştır (10). HGSIL sitolojisi olan hastaların yaklaşık üçte ikisinde CIN 2 veya CIN 3 lezyon, %2'sinde ise invaziv kanser bulunmaktadır (7). Bu riskli grupta yapılan kolposkopik biopsi sonucu CIN 2 veya CIN 3 gelmesi durumunda sıklıkla LEEP veya konizasyon gibi eksizyonel işlemler önerilir (11). HGSIL sitolojisi olan ve kolposkopik biopsi sonucu \leq CIN1 gelen hastalar ise klinisyenleri ikilemede bırakmaktadır. Bu grupta Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patoloji Cemiyeti (ASCCP) geçmiş yıllarda tanı ve tedavi amacıyla eksizyonel işlemlerin kullanılmasını önermekteydi (12). Fakat en güncel ASCCP kılavuzunda bu grup hastalarda tanısal eksizyonel işlemlerin yanı sıra, 12 ve 24. aylarda kotest yapılması veya sitoloji, histoloji ve kolposkopi bulgularının tekrar gözden geçirilmesinin de önerilebileceği bildirilmiştir (11). CIN tanısında kolposkopik bulgular ve biopsi ile elde edilen histopatoloji sonuçları, bahsedilen kılavuzlarda önerilen yönetim algoritmalarının şekillenmesini sağlamaktadır.

Literatürde kolposkopik biopsi ile eksizyonel spesimeni arasında %43,3-85,8 arasında değişen bir uyum oranı bildirilmektedir. (5, 13-18). Güncel retrospektif kohort çalışmamızda tüm grupta %73,7 (n=191/259) oranında uyum saptadık. Kolposkopik biyopsinin yüksek dereceli lezyonlarda düşük dereceli lezyonlara göre daha uyumlu sonuçlar verdiği bildirilmiştir (5). Bizim çalışmamızda da uyum ora-

nı benzer şekilde CIN2+ grubunda \leq CIN1 grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (%78,4 vs. %66). Çalışmamızda HGSIL sitolojisi olan kadınların çoğunluğunda (%63,5) final patolojide CIN2+ lezyon saptandı. Bu bulgumuz da literatür ile uyumludur (7).

Howe ve Vincenti, LEEP ile elde edilen patoloji sonuçlarının kolposkopik biopsiye göre %24 oranında daha ileri olduğunu ve LEEP işleminin CIN tanısını arttırdığını bildirmişlerdir (15).

Byroom ve arkadaşları benzer şekilde bu oranı %20,5 olarak tespit etmiştir (19). Jung ve arkadaşları, yüksek vaka sayısına sahip güncel çalışmalarında bu oranı %23,1 olarak bildirmişlerdir (18). Bizim çalışmamızda ise hastalarımızın %18,2'sinde (n=47/259) eksizyonel işlemler ile daha ileri grade elde edilmiştir. Kolposkopik biopsi ile CIN2+ tanısı konulan 162 hastanın 14'ünde (%8,6) invaziv kanser vardı. Jung ve arkadaşları bu grupta invaziv kanser oranını %15,2 olarak tespit etmiştir (18). Biopsi ile eksizyonel işlemler arasındaki uyumsuzluğun nedenleri arasında; kolposkopistin deneyimsiz olması, doğru yerden biopsi alınmaması ve lezyonun her olguda kolposkopi ile görünür olmaması bulunmaktadır (20). Çalışmamızda kolposkopik biopsinin \leq CIN1 olarak tanı koyduğu 97 hastanın 31'inde (%31,9) eksizyonel işlemler ile CIN2+, 2'sinde (%2,1) ise invaziv kanser saptandı. Kolposkopik biopsi ile \leq CIN1 olarak eksik tanı konulan bu hasta grubu özellikle endişe vericidir, çünkü güncel kılavuzlarda bu grup hastalar için gözlemsel stratejilerin kullanımı seçenek olarak sunulmaktadır (11).

Çalışmamızda hastaların %8,1'inde (n=21) kolposkopik biopside CIN2+ hastalık varken eksizyonel işlemlerde \leq CIN1 lezyon bulunmuştur. Bu oran literatürde %7-33,6 arasında bildirilmiştir (17,18,21,22). Lezyonun küçük olması ve biopsi ile total olarak çıkartılması, biopsiye sekonder gelişen inflamatuvar reaksiyonun lezyonda regresyona yol açması ve eksizyonel işlem ile lezyonun çıkartılmaması bu durumun sebepleri arasındadır (5,17,22). Çalışmamızda hastaların %22,7'sinde (n=64/282) hem kolposkopik biopsi sonucu, hem de eksizyonel işlem sonucu \leq CIN1 olarak saptandı ve bu grupta aşırı tedavi uygulanmıştı. Aşırı tedavi oranı literatürde %11-35 arasında bildirilmektedir (23). HGSIL Pap smearlerde bildirilen %8-12 arasındaki yanlış pozitifliğin final patolojide \leq CIN1 lezyonu olan hastaların sayısına katkıda bulunacağı unutulmamalıdır (24).

Kliniğimizin servikal neoplaziler için refere bir merkez olması nedeniyle, HGSIL sitoloji sonuçlarının bir kısmının dış merkezlerden elde edilmiş olması çalışmamızın limitasyonlarından birisidir. Bilindiği gibi patoloğların Pap smear'leri değerlendirilmesinde farklılıklar bulunmaktadır (25). Biopsi ve eksizyonel işlemler sonucu elde edilen sonuçlar hastanemizde birden fazla patolog tarafından değerlendirilmiştir ve bu durum jinekopatoloğlar arasında bile farklı sonuçlara yol açabilmektedir (26). Çalışmamızın diğer bir limitasyonu kolposkopik biopsilerin birden fazla uygulayıcı tarafından yapılmış olması ve bu uygulayıcıların önemli bir kısmının jinekolojik onkoloji yan dal eğitim sürecinde olan uzmanlardan oluşmasıdır.

SONUÇ

Biz bu çalışmamızda, özellikle CIN açısından yüksek riskli olan bir hasta kohortunu; HGSIL sitolojisi bulunan kadınların kolposkopik biopsi ve eksizyonel işlem ile elde edilen histoloji sonuçlarını karşılaştırdık. Bulgularımız sitoloji sonucu HGSIL olan hastalarda kolposkopik biopsinin CIN2+ ve hatta invaziv kanserleri bile atlayabildiğini göstermiştir. Bu hastalarda sadece kolposkopik biopsi sonucuna güvenip ASCCP kılavuzunun 12. ay ko-test seçeneğini önermiş olsaydık, gerçek CIN2+ hastaların yaklaşık beşte birini (n= 31/158, %19,6), invaziv kanserlerin ise %5'ini (n=2/39) atlamış olacaktık. Bu nedenle HGSIL sitoloji sonucu olan hastalara biopsi sonucu \leq CIN1 gelse bile eksizyonel işlem seçeneği sunulmasının daha doğru ve güvenli olacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1- Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 V1.0. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. (<http://globocan.iarc.fr>). Accessed 16 July 2014.

2-Guidozi F. Screening for cervical cancer. *Obstet Gynecol Surv* 1996;51(4):247-52.

3-Waxman A.G., Zsemkye M.M.: "Preventing cervical cancer: the Pap test and the HPV vacCINe". *Med. Clin. North. Am.*, 2008, 92, 1059.

4-Joste N.: "Overview of the cytology laboratory: specimen processing through diagnosis". *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.*, 2008, 35, 549.

5-Duesing N, Schwarz J, Choschzick M, et al. Assessment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) with colposcopic biopsy and efficacy of loop electrosurgical excision procedure (LEEP). *Arch Gynecol Obstet* 2012;286:1549-54

6-Labani S, Asthana S. Age-specific performance of careHPV versus Papanicolaou and visual inspection of cervix with acetic acid testing in a primary cervical cancer screening. *J Epidemiol Community Health* 2015; 2015:205851.

7-L. S. Massad, Y. C. Collins, and P. M. Meyer, "Biopsy correlates of abnormal cervical cytology classified using the Bethesda system," *Gynecologic Oncology*, vol. 82, no. 3, pp. 516-522, 2001.

8-Wright T.C. Jr., Massad L.S., Dunton C.J., Spitzer M., Wilkinson E.J., Solomon D.; 2006 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology-sponsored Consensus Conference: "2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests". *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2007, 197, 346.

9-Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993;12:186-92.

10-Sasieni P, Adams J. Effect of screening on cervical cancer mortality in England and Wales: analysis of trends with an age period cohort model. *BMJ* 1999;318:1244-5.

11- Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obstet Gynecol* 2013;121:829-46.

- 12- T. C. Wright Jr., J. T. Cox, L. S. Massad, L. B. Twiggs, and E. J. Wilkinson, "2001 consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities," *Journal of Lower Genital Tract Disease*, vol. 6, no. 2, pp. 127–143, 2002.
- 13- Buxton EJ, Luesley DM, Shafi MI et al. Colposcopically directed punch biopsy: a potentially misleading investigation. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98:1273–6.
- 14- Shehan M, Soutter W, Lim K et al. Reliability of colposcopy and directed punch biopsy. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:811–6.
- 15- Howe D, Vincenti A. Is large loop excision of the transformation zone (LLETZ) more accurate than colposcopically directed punch biopsy in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia? *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98:588–91.
- 16- Bonardi R, Cecchini S, Grazzini G et al. Loop electrosurgical excision procedure of the transformation zone and colposcopically directed punch biopsy in the diagnosis of cervical lesions. *Obstet Gynecol* 1992;80:1020–2.
- 17- Barker B, Garcia F, Lozevski J, Warner J, Hatch K. The correlation between colposcopically directed cervical biopsy and loop electrosurgical excision procedure pathology and the effect of time on that agreement. *Gynecol Oncol* 2001; 82: 22-6.
- 18- Jung Y, Lee AR, Lee SJ, Lee YS, Park DC, Park EK. Clinical factors that affect diagnostic discrepancy between colposcopically directed biopsies and loop electrosurgical excision procedure conization of the uterine cervix. *Obstet Gynecol Sci* 2018;61(4):477-488
- 19- Byrom J, Douce G, Jones PW, et al. Should punch biopsies be used when high-grade disease is suspected at initial colposcopic assessment? a prospective study. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16(1):253–6.
- 20- Underwood M, Arbyn M, Parry-Smith W, et al. Accuracy of colposcopy-directed punch biopsies: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2012;119:1293-301.
- 21- Berdishevsky L, Karmin R, Chuang L. Treatment of high-grade squamous intraepithelial lesions: a 2- versus 3-step approach. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190:/1424_6.
- 22- Ryu A, Nam K, Chung S, et al. Absence of dysplasia in the excised cervix by a loop electrosurgical excision procedure in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *J Gynecol Oncol* 2010;21:87-92.
- 23- Ebisch RMF, Rovers MM, Bosgraaf RP, van der Pluijm-Schouten HW, Melchers WJG, van den Akker PAJ, et al. Evidence supporting see-and-treat management of cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2016; 123(1): 59-66.
- 24- Mount S, Harmon M, Eltabbakh G, Uyar D, Leiman G. False positive diagnosis in conventional and liquid-based cytology specimens. *Acta Cytol* 2004;48:363Y71.
- 25- M. H. Stoler and M. Schiffman, "Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study," *Journal of the American Medical Association*, vol. 285, no. 11, pp. 1500–1505, 2001. 26-McCluggage WE, Bharucha H, Caughley LM, Date A, Hamilton PW, Thornton CM, Walsh MY. Interobserver variation in the reporting of cervical colposcopic biopsy specimens: comparison of grading systems. *J Clin Pathol* 1996;49:833–5.

Preterm Prematür Membran Rüptürü Olgularında Spontan ve İndüklenmiş Eylemin Maternal ve Fetal Sonuçlara Etkisi

The Influence of Spontaneous and Induced Labor in Maternal and Fetal Outcomes in Preterm Premature Rupture of Membranes

Gürcan TÜRKYILMAZ¹, Şebnem Erol TÜRKYILMAZ²
Mesut POLAT¹, Enis ÖZKAYA³, Murat APİ³

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

2. İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye

3. Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Arş. Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu çalışmamızda preterm prematür membran rüptürü (PPROM) ile komplike gebeliklerde spontan travaya giren olgularla çeşitli endikasyonlarla doğum induksiyonu yapılan olguların perinatal sonuçlarını ve latent sürenin bu sonuçlara etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereçler ve Yöntem: Ocak 2014-Ocak 2016 yılları arasında kliniğimizde 24-34 gebelik haftaları arasında PPRM tanısı alan gebelerin perinatal sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya 93 olgu dahil edildi ve 43 olguda (%46) doğum eylemi takip sırasında spontan başladı (Grup 1), 50 olguda (%54) ise doğum eylemi induksiyonla başlatıldı (Grup 2). PPRM oluşan zamandan doğuma kadar geçen süre Grup 1'de 5.8±2.1 gün, Grup 2'de 8.3±3.5 gündü (p:0,19). Ortalama doğum haftası Grup 1'de 30.4±2.3 hafta iken Grup 2'de 30.5±2.5 haftaydı (p: 0.91). Doğum ağırlıkları arasında anlamlı fark saptanmadı. Grup 1'de 19 (%44.1) olgu sezaryen ile doğum yaptı, Grup 2'de ise 37 (%74) olguda sezaryen ihtiyacı görüldü (p:0.03). Grup 1'de 4 (%9.3), grup2'de 3 (%6) olguda YDYBÜ takibi sırasında exitus gerçekleşti (p: 0.54). Grup 1'de 14 (%32.5) Grup 2'de ise 17 (%34) olguda ciddi morbidite geliştiği görüldü. Mortalite ve ciddi morbidite üzerine latent sürenin anlamlı etkisi görülmedi (p:0.54, p:0.67).

Sonuç: PPRM olgularında latent sürenin neonatal sonuçlara anlamlı etkisi gösterilmemiştir ve maternal veya fetal iyilik hali güven verdiği sürece ekspektan yaklaşım uygun takip yöntemi-dir.

Anahtar Kelimeler: eylem, erken doğum, yenidoğan

ABSTRACT

Objective: We evaluated the effect of spontaneous and induced parturition in maternal and fetal outcomes in preterm premature rupture of membranes (PPROM) and analyzed the influence of the latent period in these results.

Material and Methods: We analyzed the results of patients who were complicated with PPRM in 24-34 weeks of gestation between January 2014-January 2016 in our clinic.

İletişim

Sorumlu Yazar: Gürcan TÜRKYILMAZ

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

Tel: +90 (212) 414 20 00

E-Posta: gurcanturkiylmaz@gmail.com

Makale Geliş: 17.03.2019

Makale Kabul: 10.05.2019

DOI: http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.541187

Results: We collected 93 cases and in 43 patients (46%) the labor occurs spontaneously (Group 1) and in 50 cases (54%) we induced the labor due to maternal and fetal indications (Group 2). The interval between when PPRM occurred, and labor was 5.8±2.1 days in group 1 and 8.3±3.5 days in group 2 (p:0,19). There was no significant difference between birthweights in two groups. C-section was performed in 19 (%44.1) patients in group 1 and 37 (%74) cases were delivered by C-section in group 2 (p: 0.03). Neonatal mortality was 9.3% in group 1 and 6% in group 2 (p:0.54). Severe morbidity was detected in 14 (%32.5) patients in group 1 and 17 (%34) in group 2. We did not show a significant effect of latency period into the severe morbidity and mortality in newborns (p:0.54, p:0.67).

Conclusion: There was no relevant effect of latency period into the neonatal outcomes, and expectant management should be used in PPRM cases if the maternal and fetal status is reassuring.

Keywords: newborn, parturition, premature birth

GİRİŞ

Doğum eyleminden ve 37. haftadan önce amniyotik membranların rüptüre olması olarak tanımlanan preterm erken membran rüptürü (PPROM) tüm gebeliklerin %3'ünde görülür ve preterm doğumların yaklaşık %30-35'den sorumludur (1).

Preterm eylem sonucu doğan bebeklere ait mortalite oranı konjenital anomaliler dışlandığında, perinatal ölümlerin %85'ini oluşturmaktadır ve mortalite oranları doğum ağırlığı ve gestasyonel yaş azaldıkça artar (2, 3). Hayatta kalan olgularda ise respiratuar distres sendromu (RDS), bronkopulmoner displazi (BPD), intraventriküler hemoraji (IVH), patent duktus arteriozus (PDA), nekrozitan enterokolit (NEK), prematüre retinopatisi, neonatal sepsis ve hiperbilirubinemi gibi bir çok kısa ve uzun dönem komplikasyon riski mevcuttur. PPRM'un kesin nedeni bilinmemesine rağmen olguların büyük bir çoğunluğunda, özellikle erken haftalarda intraamniyotik enfeksiyonlar başlıca neden gibi görülmektedir (4). Daha önceki gebeliklerde PPRM öyküsü olması, antepartum kanama, genital enfeksiyon varlığı, sigara kullanımı, ikinci trimesterde kısa serviks saptanması PPRM etiolojisinde en önemli risk faktörleridir. İleri anne yaşı, düşük sosyoekonomik düzey, prenatal bakımın yetersizliği, anemi, servikal cerrahi öyküsü, uterin anomaliler, çoğul gebelikler, polihidramniyos, kolajen doku hastalıkları, plasenta previa, dekolman plasenta, periodontal hastalıklar, üriner ve diğer sistem enfeksiyonları

ise PPRM ile ilişkili olduğu düşünülen diğer risk faktörleridir (5, 6). Ancak PPRM olgularının çoğu risk faktörü olmaksızın meydana gelir. Membranın yırtılması ve doğumun başlaması arasında latent bir devre vardır ve bu süre gebelik haftası ne kadar küçükse o kadar uzun olma eğilimindedir (7). PPRM olgularının yönetiminde eğer koryoamnionit veya fetal distress gibi bir komplikasyon gelişmezse genellikle 34. Gebelik haftasına kadar yakın takip önerilir (8). Bu çalışmada kliniğimizde 2014-2016 yılları arasında 24-34 gebelik haftaları arası PPRM nedeniyle takip edilen olgularda spontan eylem ve indüklenmiş eylemin maternal ve fetal sonuçlarının retrospektif olarak karşılaştırıldık ayrıca latent sürenin maternal ve yenidoğan dönemi mortalitesi ve morbiditesi üzerinde etkisini araştırdık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak 2014-Ocak 2016 yılları arasında kliniğimizde 24-34 gebelik haftalarında olup PPRM tanısı alan gebeler retrospektif olarak değerlendirilmeye alındı. Çalışma öncesi hastane etik kurul komitesinden etik kurul onayı alındı. Spekulum muayenesinde serviksten aktif amniyotik sıvı kaçıışı gözlenmesi durumunda PPRM tanısı koyuldu. PPRM tanısı doğrulanmış olan bu olgular içerisinde fetal anomalisi olanlar, servikal yetmezlik tanısı olanlar, saptanmış uterin anomalisi olanlar, çoğul gebelikler, daha önce sezaryen veya uterin cerrahi geçirmiş olgular, doğum kararını etkileyecek fetal ve maternal ek hastalığı olan olgular ve çalışmada yer almak istemeyen olgular çalışma dışında bırakıldı. Tüm olgulardan çalışma öncesi aydınlatılmış yazılı onam alındı.

Çalışmamızda çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan tüm olgulara aynı klinik takip ve tedavi uygulandı. Bütün olgularda maternal-fetal enfeksiyon varlığı ve fetal iyilik hali değerlendirildikten sonra acil doğum gerekliliği olmayan (koryoamnionit, fetal distress, dekolman şüphesi, kord prolapsusu gibi) olgular takibe alındı. Çalışmaya toplamda 93 olgu dahil edildi. Takip süresinde spontan travaya giren olgular Grup 1, maternal veya fetal endikasyonla doğum indüksiyonu başlananlar veya 34. Gebelik haftasına ulaşmış doğum indüksiyonu kararı verilen olgular Grup 2 olarak sınıflandırıldı. Doğum indüksiyonu endikasyonlarımız; fetal distress, koryoamnionit, dekolman plasenta, anhidroamnion ve gebeliğin 34. haftaya ulaşmış olmasıydı. Bu endikasyonların mevcut olduğu tüm olgularda doğum indüksiyonu yapıldı ve bunun sonucunda doğum gerçekleşti. Bu endikasyonlar saptanmayan hiçbir olguda doğum indüksiyonu yapılmadı ve olgularda, takibe devam edilen süre içerisinde spontan eylemin başlaması sonucu doğum gerçekleşti.

Takipler sırasında maternal ateş en az iki kez 38 derece ve üzerine çıkarsa ve buna eşlik eden lökositoz (>15.000/ml), maternal taşikardi (>100/dk), fetal taşikardi (>160/dk) veya uterin hassasiyet ve kötü kokulu vajinal akıntı varlığında koryoamnionit tanısı koyuldu ve bu olgularda hemen doğum gerçekleştirildi.

Tüm olgulara antibiyoterapi başlandı ve tek kür kortikosteroid (24 saat arayla 12mg betameta-

zon) uygulanması planlandı. 10 gün ampisilin 1 gr 4x1 IV. ve tedavinin ilk 3 gününde beraberinde azitromisin 500mg 1x1 tablet oral yolla verildi. Olgular klinik koryoamnionit gelişimi açısından günlük ateş ve nabız, iki günde bir lökosit değerleri ölçülerek takibe alındı. Fetal iyilik hali değerlendirmesi ise, 24-27 hafta arası olgular günlük Amniyotik sıvı indeksi (ASİ) ölçümü ve fetal kardiyak aktivite tayini ile 27-34 hafta arası olgular günlük ASİ ölçümü ve Non stress test (NST) ile yapıldı.

Kliniğimizde bu hastalar için uygulanan tedavi protokolleri ve süreleri dışına çıkılmadan her olgu uygun maternal ve fetal iyilik testleri ile takip edildi. Bu süre içinde maternal ve fetal iyilik hali parametreleri kaydedildi. Doğum haftası ve doğum şekli, doğum gerçekleşikten sonra yenidoğanların yoğun bakım ünitesi ihtiyacı olup olmadığı, eğer ihtiyacı olduysa kaç gün süreyle olduğu ve bu dönemde yenidoğandan döneminde oluşan ciddi morbidite ve prognozları her iki Grup arasında karşılaştırıldı.

Yeni doğan yoğun bakım ünitesi (YDYBÜ) yatışı sırasında gerçekleşen menenjit, nekrotizan enterokolit (NEK), pnömoni, pnömotoraks, intrakraniyal hemoraji (IKH) komplikasyonlarından biri veya birkaçının görülmesi ciddi morbidite olarak tanımlandı.

İstatiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences, version 17.0) programı kullanılarak yapıldı. Analizde T-Test ve Chi-Squared testi kullanıldı. Tüm testler için p<0,05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 93 olgu dahil edildi ve 43 olguda (%46) doğum eylemi takip sırasında spontan başladı (Grup 1), 50 olguda (%54) ise doğum eylemi indüksiyonla başlatıldı (Grup 2). Grup 1'de ortalama maternal yaş 29.4±5.6, Grup 2'de ise 30.7±6.3 yıl, Grup 1'de ortalama vücut kitle indeksi 28.1±5.3, Grup 2'de ise 29.1 ±4.7 kg/m² olarak bulundu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Grup 1'deki hastaların 20(%42.5)'si nullipar 23(%57.5)'ü multipar, Grup 2'de 35 (%66) multipar 15 (%34) nullipar hasta mevcuttu. PPRM'un gerçekleştiği gebelik haftası Grup 1'de 29.6±2.9 iken Grup 2'de 29.4±2.8 haftaydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p: 0.75)

Sigara kullanımı sorgulandığında Grup 1'deki hastaların 4(%9.3)'ü gebeliğinde sigara içtiğini ifade ederken Grup 2'deki olguların 6(%11.3)'sı sigara kullanıyordu ve gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (p: 0.33). Olgular daha önceki gebeliklerinde PPRM öyküsü varlığı açısından kıyaslandığında Grup 1'de hiçbir olguda PPRM öyküsü yokken, Grup 2'de 1 olguda PPRM öyküsü mevcuttu ve bu fark anlamlı bulunmadı (p: 0,35). Hastaneye yatışta ölçülen amniyon mayi değerlerinde ve yatış süresindeki ortalama maternal lökosit sayısında anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla p:0,76 ve p: 0.46). Yatıştan doğuma kadar ortalama antibiyoterapi süresi Grup 1'de 5.2±3.1 gün iken Grup 2'de 6.5±3.8 gün olarak bulundu ve bu fark anlamlı değildi (p:0.73) ve bir kür kortikosteroid uygulaması tamamlandıktan sonra doğuma kadar geçen sürelerin ortalama-

ları karşılaştırıldığında iki Grup arasında anlamlı fark izlenmedi (p:0,32). Grupların doğum öncesi ve doğum sonrası bulguları Tablo-1 ve Tablo-2’de özetlenmiştir.

Tablo 1: Grupların doğum öncesi klinik bulgularının karşılaştırılması.

Değişken	Grup 1 (N:43)	Grup 2 (N:50)	P
Yaş (yıl)	29.4±5.6	30.7±6.3	0.29
VKI (kg/m ²)	28.1±5.3	29.3±4.7	0.69
PPROM haftası (hafta)	29.6±2.9	29.4±2.8	0.75
ASİ (mm)	76.5±6.3	78.4±4.8	0.76
Ortalama maternal lökosit (n/ml)	16146±796	15424±580	0.46
Antibiyoterapi süresi (gün)	5.2±3.1	6.5±3.8	0.73
Kortikosteroid ile doğum arası süre (gün)	5.1±3.4	7.1±4.1	0.23

VKI: Vücut kitle indeksi, PPRM: Preterm premature mebran rüptürü, ASİ: Amniyotik sıvı indeksi.

Tablo 2: Grupların doğumdaki klinik bulgularının karşılaştırılması.

Değişken	Grup 1 (std veya %)	Grup 2 (std veya %)	P
PPROM’dan doğuma kadar geçen süre (gün)	5.8±2.1	8.3±3.5	0.19
Doğum haftası	30.4±2.3	30.5±2.5	0.91
Doğum kilosu (gr)	1584±481	1599±445	0.87
Sezaryen ihtiyacı	19 (44.1)	37 (74)	0.03
Koryoamniyonit gelişimi	6 (13.9)	9 (18)	0.39

Grup 1’de tüm hastalar spontan travaya girmiş hastalarken Grup 2’deki hastaların doğum endikasyonları: koryoamniyonit (%18), anhidramniyos (%12), fetal distress (%12), abruptio placentae (%6), umbilikal kord prolapsusu (%4) ve gebeliğin 34. haftaya ulaşması (%22) olarak belirlendi.

PPROM oluşan zamandan doğuma kadar geçen süre Grup 2’de Grup 1’e göre ortalama 3±0.8 gün daha fazlaydı ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p:0,19). Ortalama doğum haftasının Grup 1’de 30.4±2.3 hafta iken Grup 2’de 30.5±2.5 haftaydı ve bu fark anlamlı değildi (p:0.91). Yine doğum ağırlıkları açısından iki Grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Takip sürecinde Grup 1’de 6 (%13.9) hastada klinik koryoamniyonit gelişirken bu sayı Grup 2’de 9 (%18) olarak belirlendi ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Doğum şekilleri karşılaştırıldığında Grup 1’de yer alan 43 hastanın 19 (%44.1)’u sezaryen ile doğum yaparken 24 (%55.9) olgu vajinal doğum yaptı. Grup 2’de ise 50 olgunun sadece 13 (%26)’sı vajinal doğum yaptı ve 37 (%74) olguda sezaryen ihtiyacı görüldü ve bu fark iki Grup arasında istatistiksel olarak anlamlıydı (p: 0.03).

Yenidoğanların 1 ve 5. dakika APGAR skorları iki Grup arasında kıyaslandığında anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla p:0,86 ve p:0,78). Grup 1’de hastaların %81.3’ünde YDYBÜ ihtiyacı görülürken bu oran Grup 2’de %81.1’di ve bu fark anlamlı değildi (p: 0.94).

YDYBÜ ihtiyacı olan olguların yoğun bakım ünitesinde kalma süreleri karşılaştırıldığında Grup 2’de Grup 1’den yaklaşık 8 gün daha fazla olmasına karşın bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p:0,40). Grup 1’de 4 (%9.3) olguda YDYBÜ takibi

sırasında exitus gerçekleşirken bu sayı Grup 2’de 3 (%6) olarak saptandı ancak bu fark anlamlı değildi. Grupların YDYBÜ’de takip edildiği süre içinde gelişen morbiditeler açısından karşılaştırıldığında Grup 1’de 14 (%32.5) olguda Grup 2’de ise 17 (%34) olguda ciddi morbidite geliştiği görüldü. Bu morbiditeler incelendiğinde Grup 1’de 1 olguda pnömoni, 1 olguda pnömotoraks, 11 olguda sepsis izlenirken; Grup 2’de 1 olguda menenjit, 1 olguda nekrotizan enterokolit, 2 olguda pnömoni, 12 olguda sepsis, 1 olguda intraventriküler hemoraji geliştiği görüldü. Morbiditeler açısından iki Grup arasında anlamlı fark bulunmadı (p:0,66). Olguların neonatal sonuçları Tablo-3’te özetlenmiştir. Mortalite üzerine latent sürenin etkisine bakıldığında gruplar arasında exitus olan olguların latent süreleri arasındaki fark anlamlı bulunmadı (p:0,54) ayrıca her iki grupta ciddi morbidite gelişen olgulara bakıldığında latent sürenin anlamlı etkisi görülmedi (p:0.67). Latent sürenin neonatal sonuçlara etkisi Tablo-4’te gösterilmiştir.

Tablo 3: Grupların neonatal bulgularının karşılaştırılması.

Değişken	Grup 1 (std veya %)	Grup 2 (std veya %)	p
Birinci dakika APGAR	6.8±1.5	6.1±2.1	0.86
Beşinci dakika APGAR	8.3±1.1	8.1±1.2	0.78
YDYBÜ ihtiyacı	35 (81.3)	43 (81.1)	0.94
YDYBÜ yatış süresi	28.3±5.3	36±7.1	0.41
Mortalite	4 (9.3)	3 (6)	0.54
Ciddi morbidite	14 (32.5)	17 (34)	0.87

YDYBÜ: Yenidoğan yoğun bakım ünitesi.

Tablo 4: Gruplar arasında PPRM tarihinden doğuma kadar geçen latent sürenin mortalite ve morbidite gelişimine etkisinin karşılaştırılması.

Değişken	Grup 1	Grup 2	p
Mortalite	3.8±2.1	6.8±3.3	0.54
Ciddi morbidite	4.8±3.1	5.1±3.9	0.67

TARTIŞMA

Preterm doğumun önemli bir kısmından sorumlu olan PPRM, günümüzdeki gelişmelere rağmen halen önlenemez değildir ve bu sebeple prematüritenin getirdiği mortalite ve morbiditenin önemli sebeplerindendir. PPRM olgularına ideal yaklaşım konusunda kesin bir fikir birliği yoktur ancak birçok kılavuz 34 gebelik haftasına kadar takip ve izlemi önermektedir (9, 10). Fakat buna karşın latent sürenin uzamasının maternal ve fetal olumsuz sonuçlara yol açabileceği de düşünülmektedir. Latent süreyi uzatarak prematüritenin getireceği komplikasyonları azaltmaya çalışırken, inflamatuvar olayların getireceği komplikasyonlar da göz önünde bulundurmamak gerekmektedir.

Servikovajinal flora elemanlarının asendan yolla intrauterin kaviteye ulaşması PPRM’un etiopatogenezinde en çok üstünde durulan mekanizmalardan birisidir. Bakteriyel kollejenazlar ve proteazlar direkt olarak membrani zayıflatılabilir veya salgıladıkları mediyatörlerle lokal matriks metalloproteazlarını aktive ederek amniyotik zarın rüptürüne neden olabilirler (12).

PPROM ile komplike olan olgularda intramniyotik enfeksiyonun sıklığı %40-70 arasında değişmektedir ve PPRM ne kadar erken haftada gerçekleşirse intramniyotik enfeksiyon riski de o kadar yüksektir (13). İntraamniyotik enfeksiyonun maternal ve fetal risklerinden dolayı bu hastalarda antibiyotik kullanımı yaygın kabul gören bir uygulamadır. Kenyon ve ark. 6800 hastayı içeren 22 çalışmayı değerlendirdikleri metaanalizde PPRM olgularında antibiyoterapi ve plaseboyu karşılaştırmışlar ve antibiyotik kullanılan hastalarda koryoamniyonit riskinde %34, 48 saat içinde doğumda %29, 7 gün içinde doğumda %33 ve neonatal enfeksiyon sıklığında %33 azalma saptamışlardır (14). Antibiyotik kullanımına rağmen PPRM olgularında koryoamniyonit sıklığı %9-24 arasında değişmektedir ve latensi süresi uzadıkça koryoamniyonit sıklığı arttığı düşünülmektedir (15). Daglis ve ark. 24-37 hafta arasındaki 319 PPRM hastasını inceledikleri retrospektif çalışmalarında olguların olguların %7.5'inde klinik koryoamniyonit geliştiğini bulmuşlar ve koryoamniyonit gelişen olgularda latensi süresinin koryoamniyonit görülme oranına göre anlamlı oranda kısa olduğunu göstermişlerdir (16). Frenette ve ark. ise 24 -37 hafta arası 4329 PPRM ile komplike olmuş gebeliği inceledikleri çalışmalarında koryoamniyonit ve funisit sıklığını tüm olgularda %9 olarak bulmuşlar ve bu komplikasyonların latensi süresinin uzaması ile ilişkili olmadığını göstermişlerdir (17). Biz de çalışmamızda koryoamniyonit sıklığını Grup 1'de %13.8, Grup 2'de ise %18 bulduk ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ve latensi süresinin uzaması koryoamniyonit riski ile ilişkili bulunmadı.

Major ve ark. 20-36 hafta arası 756 PPRM ile komplike hasta ile 11240 kontrol grubunu karşılaştırdıkları çalışmalarında PPRM grubunda hastaların %9'de, kontrol grubunda ise sadece %0.5'de abruptio plasenta geliştiğini tespit etmişler ve abruptio plasenta riskinin latensi süresi ile ilişkili olmadığını göstermişlerdir. (18). Bir başka retrospektif kohort çalışmasında Ananth ve ark. PPRM gelişen gebelerde abruptio plasenta sıklığını %2.3 bulmuşlar ve normal popülasyona göre riskin 3.5 kat arttığını belirtmişlerdir (19). Bizim çalışmamızda Grup 2'deki hastaların %6'da abruptio plasenta gelişti ve bu oran literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu bulundu. Umbilikal kord prolapsusu sıklığı tüm gebeliklerde %0.1-0.2 arasında görülür ve PPRM varlığı risk faktörü kabul edilir (20). Bendix ve arkadaşları PPRM gelişen 234 hastayı değerlendirdikleri retrospektif çalışmalarında olguların %36'da en az 1 major komplikasyon geliştiğini tespit ettiler. Bu komplikasyonların %9'unun umbilikal kord prolapsusu, %29'unun ise fetal distress olduğunu belirlemişlerdir (21). Bizim serimizde Grup 2'deki hastaların 2 (%4)'sinde umbilikal kord prolapsusu, 18 (%36)'inde fetal distress gelişti ve bu nedenle acil doğum kararı alındı.

PPROM'un yenidoğan üzerindeki en önemli etkileri prematürite komplikasyonlarıdır ve riskin asıl belirleyicileri doğum haftası ve doğum ağırlığıdır (22). En sık görülen komplikasyonlar, respiratuar distress sendromu, yenidoğan sepsisi, nekrotizan enterokolit ve yenidoğan retinopatisi olarak sayıla-

bilir. Ayrıca PPRM gelişen gebelerin fetüslerinde nörolojik hasar riskinin spontan preterm doğan fetüslere göre daha fazla olduğu görülmüştür. Spinillo ve ark. PPRM'u takiben 24-34 hafta arası doğan 140 yenidoğanla aynı haftalarda spontan preterm eylem sonrası doğan 120 yenidoğanın nörolojik sonuçlarını karşılaştırmışlar ve ciddi nörolojik morbidite riskinin PPRM grubundaki olgularda 5.7 kat fazla görüldüğünü bulmuşlardır ayrıca PPRM sonrası latensi süresinin uzaması ile riskin arttığını göstermişlerdir (23). Locatelli ve ark. ise 24-34 hafta arası PPRM sonrası doğan 196 yenidoğanın nörolojik bulgularını değerlendirmişler ve olguların %7.6'da beyaz cevher hasarı olduğunu bulmuşlardır. Beyaz cevher hasarı için en önemli risk faktörünün PPRM'un 28 hafta altında gerçekleşmesi olduğunu göstermişlerdir ayrıca latensi süresi ile beyaz cevher hasarı arasında ilişki bulmamışlardır (24). Bizim çalışmamızda intraventriküler hemoraji Grup 1'deki olguların hiçbirinde görülmezken Grup 2'de bir (%2) olguda intraventriküler hemoraji gelişti.

PPROM olgularında birçok kılavuz 34 haftada doğum indüksiyonunu önerse de günümüzde ideal doğum haftası ve ekspektan yaklaşımın yararı sorgulanmaktadır. 690 hasta ve 7 çalışmayı içeren Buchanan ve ark. tarafından yapılan metaanalizde PPRM sonrası ekspektan yaklaşım ve hemen doğum indüksiyonu karşılaştırılmış ve iki Grup arasında ciddi neonatal morbidite ve mortalite açısından fark saptanmamıştır. Hemen doğum indüksiyonu yapılan grupta sezaryen ihtiyacı anlamlı oranda daha fazla bulunmuştur (25). Hazem al-Mandeel ve ark. tarafından yapılan ve 28-34 hafta arasında PPRM tanısı ile takip edilen gebelerde hemen doğum ile ekspektan yaklaşımın sonuçlarını içeren metaanalizde 488 hasta ve 5 çalışma değerlendirilmiştir. Respiratuar distress sendromu açısından iki Grup arasında anlamlı fark yokken neonatal sepsis ve neonatal ölüm riski hemen doğum yaptırılan grupta daha fazla bulunmuştur ayrıca sezaryen ile doğum hemen doğum yaptırılan hastalarda anlamlı oranda daha fazladır. Bu sonuçlara göre yazarlar bu hastalarda ekspektan yaklaşımın uygun yönetim şekli olduğunu belirtmişlerdir (26). Bizim çalışmamızda da ekspektan yaklaşım sonrası spontan travaya giren hastalar ile maternal veya fetal endikasyonlar nedeniyle doğum indüksiyonu yapılan olgular karşılaştırıldı ve her iki Grup arasında neonatal mortalite ve ciddi morbidite riskinde anlamlı bir fark saptanmadı ancak doğum indüksiyonu gereken grupta sezaryen ile doğum anlamlı oranda daha fazla bulundu.

Pasquier ve arkadaşlarının 24-34 hafta arası 472 PPRM olgusunda spontan travaya giren olgular ve doğum indüksiyonu yapılan olguların neonatal sonuçlarını karşılaştırdığı prospektif randomize çok merkezli bir çalışmada latent süresinin 14 günden fazla olduğu olgularda dahi latent süresinin neonatal sonuçlara anlamlı bir yararının olmadığı gösterilmiş ve elektif indüksiyon yapılan grupta ciddi nörolojik morbidite anlamlı oranda daha az bulunmuştur. PPRM'un gerçekleştiği hafta ne kadar ileri ise neonatal komplikasyonların o kadar az görüldüğü gösterilmiştir (27).

Frenette ve ark. yaptığı çalışmada ise 24-37 hafta arası 4329 PPRM olgusu incelenmiş ve latent sürenin 48 saati geçtiği olgularda latent sürenin 24 saatten az olan olgulara göre neonatal morbidite insidansı anlamlı oranda az bulunmuştur ve latent sürenin uzamasının anne veya yenidoğanda enfeksiyon riskini arttırmadığı gösterilmiştir (17). Bizim çalışmamızda da hem neonatal mortalite hem de ciddi neonatal morbidite ile latent süre arasında ilişki gösterilemedi.

Bu çalışmada PPRM ile komplike gebeliklerde maternal veya fetal endikasyonlarla doğum indüksiyonu yapılan hastalarla spontan travaya giren hastalar arasında koryoamniyonit riski ve neonatal sonuçlar açısından anlamlı bir fark olmadığını ancak indüksiyon grubunda sezaryen ile doğumun anlamlı oranda fazla olduğunu gösterdik ayrıca latent süre ile neonatal morbidite ve mortalite arasında bir ilişki olmadığı sonucuna vardık. Çalışmamızın zayıf yönleri ise hasta sayısının kısıtlılığı ve retrospektif dizaynı olarak görülmektedir.

SONUÇ

PPROM gelişen gebeliklerde maternal ve fetal komplikasyonların riski Doğum indüksiyonu yapılanlarla ekspektan yaklaşım uygulanan hastalar arasında yenidoğan sonuçları arasında anlamlı bir fark yoktur ancak indüksiyon yapılan hastalara sezaryen olasılığı artmıştır. Latent sürenin neonatal sonuçlara anlamlı etkisi gösterilmemiştir ve bu hastalarda maternal veya fetal iyilik hali güven verdiği sürece ekspektan yaklaşımın uygun takip yöntemi olduğu sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes. *Obsstet Gynecol* 2003;101(1): 178-93
2. Creasy RK. Preterm birth prevention: where are we? *A m J Obsstet Gynecol* 1993;168:1223-30
3. Mathews TJ, MacDorman MF. Infant mortality statistics from the 2005 period linked birth/infant death data set. *Natl Vital Stat Rep* 2008 ;57:1
4. Asrat T, Lewis DF, Garite TJ, et al. Rate of recurrence of Preterm Pemature Rupture of Membranes in consecutive pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:1111-1115
5. Scott JR, Disaina J, Hammond CB, Spellacy WN. *Danforth's Obstetrics andGynecology*. 1994; Seventh Edition:305-316
6. Harger JH, Hsing AW, Tuomala RE, Gibbs RS, Mead PB, Eschenbach DA, et al. Risk factors for preterm premature rupture of fetal membranes: a multicenter case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163(1 Pt 1):130- 7.
7. Mercer BM, Goldenberg RL, Moawad AH et al. The preterm prediction study: Effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:1216
8. Kenyon S, Pike K, Jones DR, et al. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with preterm rupture of membranes: 7 year-follow up the ORACLE I trial. *Lancet* 2008; 372:1310
9. ACOG Practice Bulletin No. 139: Premature rupture of membranes. *Clinical management guidelines for obstetrician gynecologists. Obstet Gynecol* 2013;122(4):918-30

10. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Greenopt Guideline No. 44: Preterm Prelabour Rupture of Membranes*. London: RCOG; 2010.
11. J.-C. Pasquier et al. Neonatal outcomes after elective delivery management of preterm premature rupture of the membranes before 34 weeks' gestation (DOMINOS study) *Eu J Obstet Gynecol and Reprod Bio* 143 (2009) 18–23.
12. Parry S, Strauss JF: Premature rupture of the fetal membranes. *N Engl J Med*. 1998; 338:663-670 Yoon BH, Romero R, Moon JB, et al. Clinical significance of intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:1130.
13. Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(12):CD001058.
14. Gunn GC, Mishell DR, Morton DG: Premature rupture of the fetal membranes: a review. *Am J Obstet Gynecol*. 1970; 106:469-482
15. Themistoklis Dagklis, Stamatiou Petousis, Chrysoula Margioulas-Siarkou, George Mavromatidis, Ioannis, Kalogiannidis, Nikos Prapas, Apostolos Mamopoulos, and David Rouso. Parameters affecting latency period in PPRM cases: a 10-year experience of a single institution. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2013; 26(14): 1455–1458
16. Waters TP, Mercer BM. The management of preterm premature rupture of the membranes near the limit of fetal viability. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:230–40
17. Priscilla Frenette, Linda Dodds, B. Anthony Armson, Krista Jangaard. Preterm Prelabour Rupture of Membranes: Effect of Latency on Neonatal and Maternal Outcomes. *J Obstet Gynaecol Can* 2013;35(8):710–717
18. Major CA, de Veciana M, Lewis DF, Morgan MA. Preterm premature rupture of membranes and abruptio placentae: is there an association between these pregnancy complications? *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:672
19. Ananth CV, Oyelese Y, Srinivas N, Yeo L, Vintzileos AM. Preterm premature rupture of membranes, intrauterine infection, and oligohydramnios: risk factors for placental abruption. *Obstet Gynecol* 2004;104:71–75
20. Behbehani S, Patenaude V, Abenhaim HA. Maternal Risk Factors and Outcomes of Umbilical Cord Prolapse: A Population-Based Study. *J Obstet Gynaecol Can* 2016; 38:23.
21. J. M. Bendix, H. K. Hegaard, T. Bergholt, J. Langhoff-Roos. Expectant management of PPRM and major complications before planned delivery: A retrospective cohort study. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2015;35:570-577
22. Matthews TJ, MacDorman MF, Thoma ME. Infant Mortality Statistics From the 2013 Period Linked Birth/Infant Death Data Set. *Natl Vital Stat Rep* 2015; 64:1.
23. Spinillo A, Capuzzo E, Stronati M, Ometto A, Orcesi S,Fazzi E. Effect of preterm premature rupture of membraneson neurodevelopmental outcome: follow up at two years of age. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:882
24. Locatelli A, Ghidini A, Paterlini G, et al. Gestational age at preterm premature rupture of membranes: a risk factor for neonatal whitematter damage. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:947–51.
25. Buchanan SL, Crowther CA, Levett KM, Middleton P,Morris J. Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, 17;(3)
26. Hazem Al-Mandeel, Mohammed Y, Alhindi Reg Sauve. Effects of intentional delivery on maternal and neonatal outcomes in pregnancies with preterm prelabour rupture of membranes between 28 and 34 weeks of gestation: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 2013; 26(1): 83–89
27. J.C. Pasquier et al. Neonatal outcomes after elective delivery management of preterm premature rupture of the membranes before 34 weeks' gestation (DOMINOS study) *Eur J Obstet Gynecol and Reprod Bio* 143 (2009) 18–23

Gebelerde Tiroid Fonksiyon Testlerindeki Bozukluğun ve Erken Gebelikte Bakılan HbA1c Değerinin Gestasyonel Diyabet Mellitus Gelişimi ile İlişkisi

Relationship of Development of Gestational Diabetes Mellitus Between HbA1c Valide and Abnormal Thyroid Function Tests in Pregnant Women

Şengül Aydın YOLDEMİR¹, İsmet Çiğdem KILIÇ²

1. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

2. Etik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: Tiroid hastalıkları üreme çağındaki kadınları etkileyen en sık ikinci endokrin bozukluktur. Gestasyonel diyabet mellitus (GDM) ise ilk kez gebelikte ortaya çıkan ya da gebelik sırasında tanı konulan ve sıklığı günümüzde giderek artan glukoz tolerans bozukluğudur. Bu çalışma, erken gebelikte saptanan tiroid fonksiyon testleri bozukluğunun (TFTB) ve ilk trimesterde yapılan HbA1c ölçümlerinin, gebelikte ortaya çıkan GDM yi belirlemede önemli olup olmadığını araştırmak amacı ile yapılmıştır.

Gereçler ve Yöntem: Çalışmada Merzifon Karamustafa Paşa Devlet Hastanesi İç Hastalıkları ve Kadın Doğum kliniklerine başvuran gebelik yaşı 6-20 hafta arasında değişen 82 gebe retrospektif olarak değerlendirildi. Gebelerin TSH, sT4, sT3, AKŞ, HbA1c değerleri ve GDM gelişimi tarandı. Çalışmada istatistiksel analizler SPSS 15.0 programı kullanılarak yapıldı. P değerinin <0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan gebelerin 42'sinde TFTB vardı. Bu gebelerde 20'sinde hipotiroidi (%24,4), 22'si (%26,8) ise hipertiroidi saptandı. TFTB olanlarda olmayanlara göre ailesinde tiroid hastalığı öyküsü varlığı ileri derecede anlamlıydı (p:0,01). 24-28. haftalarda yapılan oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonuçlarına göre 8 (%9,8) olguda glukoz tolerans testinde bozukluk, 5 (%6,1) olguda ise GDM tespit edildi. Gruplar arasında OGTT bozukluğu ya da GDM gelişimi açısından anlamlı fark bulunmadı (p:0,091). Bununla birlikte TFTB olan grubun açlık kan şekeri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu (p:0,012). HbA1c ortalamaları TFTB olan grupta 5,9±0,64, kontrol grubunda 5,1±0,33 idi. Aradaki fark anlamlı idi (p<0,05). HbA1c değerleri ile GDM gelişimi arasındaki ilişki incelendiğinde, ilk trimesterde HbA1c değeri >6 olan gebelerin OGTT bozukluğu ve GDM gelişimi açısından daha büyük risk altında olduğu görüldü (p:0,03).

Sonuç: Erken gebelikte saptanan TFTB ve yüksek HbA1c değerinin GDM gelişimi için risk faktörü olabileceğini ve bu gebeliklerin daha yakından izlenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: gestasyonel diyabet, tiroid, erken gebelik

ABSTRACT

Objective: Thyroid disease is the second most common endocrine disease to affect women of reproductive age. Gestational Diabetes Mellitus is defined as glucose intolerance that comes out or is first recognized during pregnancy, and disappears after delivery. And the incidence is increasing. Thyroid function tests disorder and high HbA1c value which detected in early pregnancy, that the whether there is a risk factors for developing GDM in later stages of pregnancy.

İletişim

Sorumlu Yazar: Şengül Aydın YOLDEMİR

Adres: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Selimiye Mahallesi, Tıbbiye Cad. 34668 Üsküdar / İstanbul, Türkiye

Tel: +90 (530) 938 38 33

E-Posta: sengulaydinn@gmail.com

Makale Geliş: 17.04.2018

Makale Kabul: 15.11.2018

DOI: http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.415959

Material and Methods: Eighty-two women in weeks 6-20 of pregnancy attending the internal medicine clinics and the Obstetrics and Gynaecology Clinics of Merzifon Karamustafa Paşa Government Hospital between January 2013 and July 2013 were investigated retrospectively in this study. Serum levels of TSH, fT4, fT3, FBG, HbA1c and development of GDM were assessed in all cases. Statistical analyzes were performed using SPSS 15.0 software. P values <0.05 were considered statistically significant.

Results: Thyroid gland dysfunction was found 42 of all patients. Hypothyroidism was found 20 (%24.4) of cases and hyperthyroidism was found 22(%26.8) of them. The prevalence of family history was significantly higher in cases with thyroid dysfunction (p=0.01). 8(%9.8) of patients were diagnosed as impaired glucose tolerance and 5(%6.1) of them were diagnosed as gestational DM according to OGTT performed in 24-28 weeks of gestation. There was no significant difference in the prevalence of impaired glucose tolerance or gestational DM between two groups (p=0.0091). In addition, serum levels of fasting plasma glucose were higher in patients with thyroid gland dysfunction (p=0.0012). The mean levels of HbA1c were 5.9+0.64 in patients with thyroid gland disorder and 5.1+0.33 in control group. There was a significant difference between two groups (p< 0.05). The patients with HbA1c>6 in first trimester were found to be in higher risk for developing impaired glucose tolerance and gestational DM (p=0.03).

Conclusion: Thyroid gland dysfunction and high HbA1c levels in early pregnancy can be evaluated as risk factors in developing GDM. Thus, we suggest that these patients should be screened carefully during pregnancy.

Keywords: gestational diabetes, thyroid, early pregnancy

GİRİŞ

Tiroid hastalıkları üreme çağındaki kadınlarda sıklıkla gözlenen endokrinolojik bozukluktur (1). Gebelik sırasında kadınlarda, tiroid bezi üzerinde önemli etkileri olan birçok fizyolojik değişiklik meydana gelir. Annede oluşabilecek tiroid fonksiyon testleri bozuklukları (TFTB) sadece annenin sağlığını tehdit etmekle kalmayıp, fetusun gelişimini de etkilemektedir. Uygun tedavi ve yönetimle gebelik süresi normal olarak tamamlanabilir. Gebeliklerin yaklaşık %2,5'inde hipotiroidizm saptanmaktadır (2). Hipertiroidizm, 1000 gebelikte 1-4 oranında görülmektedir. Gebelerde görülen hipertiroidizmin en sık sebebi %80-85 oranında görülen Graves hastalığıdır (3). Hipertiroidizmi olan gebelerde düşük, pre-eklampsi, erken doğum, fetal gelişim geriliği ve ölü doğum gibi komplikasyonlarda artış olduğu bildirilmiştir (4). Gestasyonel diyabet (GDM) ilk kez gebelikte ortaya çıkan ya da gebelik sırasında tanı konulan glukoz tolerans bozukluğudur (5). Günümüzde yapılan çalışmalarda GDM sıklığı artmakta-

dır. Bunun nedeni artmış obezite sıklığı olabileceği gibi, tanı ve testlerdeki eşik değerlerindeki düşme de olabilir. Gebelikte diyabet risk faktörleri ailede diyabet hikayesi, obezite, >25 yaş, >4,1 kg bebek doğurmuş olmak, polikistik over sendromu, hipertansiyon ve glukokortikoid kullanımınıdır (6). TFTB gebelerde GDM ile ilişkisi tam olarak bilinmemektedir. Amacımız, TFTB olan gebelerde GDM sıklığını araştırmak ve ilk trimesterde bakılan HbA1c değerinin GDM ile ilişkisi olup olmadığını araştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

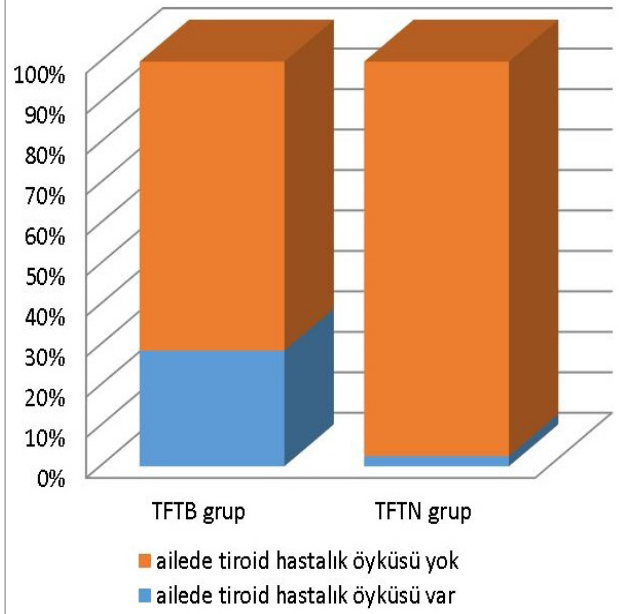
Araştırmamıza Merzifon Kara Mustafa Paşa Devlet Hastanesi İç Hastalıkları ve Kadın Doğum Hastalıkları polikliniğine 1 Ocak 2013 ve 1 Temmuz 2013 tarihleri arasında başvuran, gebelerin dosyalarının geriye dönük taranma yöntemi ile hastaların birinci trimesterdeki (ilk 6 ile 20 hafta arası) kan sonuçları incelendi. Gebelik kilo ve boyları ile vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. İlk vizitlerinde TFTB saptanan ve VKİ<25 olan gebe 42 hasta ile tiroid fonksiyon testleri normal (TFTN) ve VKİ<25 olan gebe 40 hasta alındı. Bu gebelere poliklinik ziyaretleri sırasında veya telefonla anket yöntemiyle ile sosyo-demografik özellikleri; tiroid hastalığı ve diyabet açısından risk faktörleri sorgulandı. TFTB olan grup kendi içinde subklinik hipotiroidi, belirgin hipotiroidi, subklinik hipertiroidi ve belirgin hipertiroidi olarak sınıflandırıldı. TSH'nın yüksek sT3 ve sT4'ün düşük olması belirgin hipotiroidi, TSH'nın yüksek, sT3 ve sT4'ün normal olması subklinik hipotiroidi, TSH'nın düşük, sT3 ve sT4'ün yüksek olması belirgin hipertiroidi ve TSH'nın düşük sT3 ve sT4'ün normal olması subklinik hipertiroidi olarak tanımlandı. VKİ ≥25 olan, bilinen diyabeti (DM) veya başka endokrin bozuklukları (tiroid bozukluğu hariç) olan gebeler ile sistemik steroid gibi sonuçları etkileyecek ilaç kullanımı olan gebeler çalışmaya alınmadı. 24-28. haftalarda yapılan OGTT leri kaydedildi. Hastaların ilk trimester HbA1c ölçümleri ile GDM arasındaki ilişki araştırıldı. Çalışmada istatistiksel analizler SPSS 15.0 programı kullanılarak yapıldı. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde ki-kare, numerik verilerin değerlendirilmesinde students-t ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Buna göre; p değerinin <0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 82 gebenin yaşları 18 ile 39 arasında değişmekte olup, ortalama 26,9±4,85 yıl idi. Tüm gebelerin VKİ 'i <25 idi. TFTB olan gebelerin kilo ortalamaları 60,97±2,95 kg ve TFTN olan grubun kilo ortalamaları 59,77±2,63kg idi. İki grubun kilo ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p:0,808). Gebelerin 42'sinde TFTB mevcut olup, bunların 13'ünün (%15,9) ailesinde tiroid hastalığı öyküsü vardı. TFTB olan hastaların 5 (%12)'i gebelik öncesinde tanı almıştı ve 37 (%88) hastanın ise tiroid fonksiyon testlerinde ilk kez bozukluk saptanmıştı. Hastaların 20'si hipotiroid (%24,4), 22'si (%26,8) ise hipertiroid idi. Hipotiroidi tanısı alan hastaların 19'u (%45,2) belirgin hipotiroidi, biri (%2,4) subklinik hipotiroidi idi. Hipertiroidi tanısı alan hastaların 13'ü (%31) belirgin hipertiroidi, 9'u (%21,4) subklinik hipertiroidi idi. Aile öyküleri tiroid hastalığı açısından irdelendiğinde, TFTB olan hastalarda olmayanlara göre ailede tiroid hastalığı öyküsü varlığı ileri derecede anlamlıydı (p:0,01). Ailede tiroid hastalık öyküsü olan 13 hastanın 5'i (%38,5) hipotiroid, 7'si (%53,5) hipertiroid ve 1'inde de (%7,7) TFTN grubundaydı (Şekil-1). Hastalara 24-28. haftalarda OGTT yapılmış 8 (%9,8) olguda glukoz tolerans testinde bozukluk, 5 (%6,1) olguda ise GDM tespit edilmişti. Bu hastaların 2 tanesi hipotiroid grup, 3 tanesi ise kontrol grubundaydı. Gruplar arasında oral glukoz tolerans testi bozukluğu ya da GDM gelişimi açısından anlamlı fark bulunmadı (p:0,091). Hastaların AKŞ ortalaması TFTB olan grupta 86,5±13,37 mg/dl, TFTN olan grubunda 7,45±8,87mg/dl idi. TFTB grubun açlık kan şekeri TFTN olan grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu (p:0,012). HbA1c ortalamaları TFTB olan grupta 5,9±0,64, TFTN olanlarda 5,1±0,33 idi. Aradaki fark anlamlı idi (p<0,05) TFTB olan grup kendi içinde değerlendirildiğinde hipotiroidler ve hipertiroidler arasında AKŞ ve HbA1c değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı (sırasıyla p:0,49 ve p:0,75). Olguların DM açısından aile öyküsü değerlendirildiğinde, 17 gebede (%20,7) aile öyküsü mevcuttu. Bu hastaların 13 tanesi TFTB olan gruptan, 4 tanesi TFTN olan grubundaydı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p:0,018) (Şekil-1).

tiroid (%24,4), 22'si (%26,8) ise hipertiroid idi. Hipotiroidi tanısı alan hastaların 19'u (%45,2) belirgin hipotiroidi, biri (%2,4) subklinik hipotiroidi idi. Hipertiroidi tanısı alan hastaların 13'ü (%31) belirgin hipertiroidi, 9'u (%21,4) subklinik hipertiroidi idi. Aile öyküleri tiroid hastalığı açısından irdelendiğinde, TFTB olan hastalarda olmayanlara göre ailede tiroid hastalığı öyküsü varlığı ileri derecede anlamlıydı (p:0,01). Ailede tiroid hastalık öyküsü olan 13 hastanın 5'i (%38,5) hipotiroid, 7'si (%53,5) hipertiroid ve 1'inde de (%7,7) TFTN grubundaydı (Şekil-1). Hastalara 24-28. haftalarda OGTT yapılmış 8 (%9,8) olguda glukoz tolerans testinde bozukluk, 5 (%6,1) olguda ise GDM tespit edilmişti. Bu hastaların 2 tanesi hipotiroid grup, 3 tanesi ise kontrol grubundaydı. Gruplar arasında oral glukoz tolerans testi bozukluğu ya da GDM gelişimi açısından anlamlı fark bulunmadı (p:0,091). Hastaların AKŞ ortalaması TFTB olan grupta 86,5±13,37 mg/dl, TFTN olan grubunda 7,45±8,87mg/dl idi. TFTB grubun açlık kan şekeri TFTN olan grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu (p:0,012). HbA1c ortalamaları TFTB olan grupta 5,9±0,64, TFTN olanlarda 5,1±0,33 idi. Aradaki fark anlamlı idi (p<0,05) TFTB olan grup kendi içinde değerlendirildiğinde hipotiroidler ve hipertiroidler arasında AKŞ ve HbA1c değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı (sırasıyla p:0,49 ve p:0,75). Olguların DM açısından aile öyküsü değerlendirildiğinde, 17 gebede (%20,7) aile öyküsü mevcuttu. Bu hastaların 13 tanesi TFTB olan gruptan, 4 tanesi TFTN olan grubundaydı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p:0,018) (Şekil-1).

AİLEDE TİROİD HASTALIK ÖYKÜSÜ



Şekil 1: TFTB olan ve TFTN olan gebelerin ailede özgeçmiş şeması.

Bununla birlikte aile öykülerinde DM olan hastalar, olmayan hastalarla kıyaslandığında OGTT bozukluğu ya da GDM gelişimi açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı (p:0,38). Olguların ilk trimesterlerdeki HbA1c değerleri ile GDM gelişimi arasındaki ilişki incelendiğinde, ilk trimesterde

HbA1c değeri >6 olan gebelerin OGTT bozukluğu ve GDM gelişimi açısından daha büyük risk altında olduğu görüldü (p:0,03) (Tablo-1).

Tablo 1: 2 grubun karşılaştırması.

	TFTB olan gebeler	TFTN olan gebeler	
Hasta sayıları	42	40	
Kilo	60,97 ±2,95kg	59,77 ±2,63kg	P=0,808
Ailede tiroid hastalığı öyküsü	12	1	P=0,01
GDM gelişimi	2	3	p=0,091
AKŞ ortalaması	86,5 ±13,37mg/dl	77,45 ±8,87mg/dl	P=0,012
HbA1c ortalaması	5,9±0,64	5,1±0,33	P=0,0001
Ailede DM öyküsü	13	4	P=0,018

TARTIŞMA

GDM hem anne hem de fetus üzerinde istenmeyen sonuçlara neden olduğu için son derece önemli bir durumdur. Bu yüzden GDM öngörmede çok sayıda parametre kullanılmaya çalışılmıştır. Günümüzde yapılan çalışmaların sonucunda, gebelerin ilk vizitte GDM için düşük risk, orta risk ve yüksek risk olarak sınıflandırılmaları uygun bulunmuştur. Vücut kitle indeksi ≥ 25 kg/m² olan gebelerin fiziksel inaktivite varlığı, diyabetli 1.derece aile yakını varlığı, önceki gebeliklerine ait GDM öyküsü, hipertansiyon varlığı, polikistik over sendromu varlığı, HbA1c $\geq 5,7$ olması, bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı varlığı gibi risk faktörlerinden en az birine sahip olması GDM gelişimi için yüksek risk kabul edilmektedir (6). Yüksek riskli gebelerde 24-28.haftayı beklemeden hemen GDM aranması önerilmiştir (7). Ancak risk faktörleri olmadan da GDM gelişebilmektedir. Birçok toplum risk grubuna bakılmaksızın diyabet taraması yapılmasını önermektedir.

Türk toplumu da kılavuzlara göre bu gruptandır ve tarama yapılmalıdır (8). Çalışmamızda tarama testlerine göre GDM tanısı konulmuş hastalara risk faktörü sorgulaması yapılmış ve 17 (%20,7) olgunun ailesinde DM öyküsü mevcut olduğu anlaşılmıştır.

Biz de aile öyküsünde diyabet varlığının GDM için önemli olduğunu düşünüyoruz. Tiroid hastalıkları da gebelikte sık görülen sorunlardan biridir ve şimdye kadar GDM ile ilişkisi olduğu ortaya konabilmiş değildir. Ancak tiroid hormonlarının öncelikle karbonhidrat ve yağ metabolizmasını etkilediği düşünüldüğünde gebelerde tiroid fonksiyon bozukluklarında yine bu sistemlerin etkilenmesi sonucu diyabet riskinin artabileceği düşünülebilir. GDM ile TFTB ilgili birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda TFB ile GDM arasında ilişki saptanmazken hipotiroidili hastalar ayrıldığında ilişki saptanmıştır (9). Bu yüzden gebelikte tiroid hastalıklarının incelenmesi, GDM için risk faktörü olup olmadığının tespit edilmesi önemlidir. Günümüzde tüm gebelerde tiroid fonksiyon taraması yapılması kabul görmemektedir. Ancak risk grubu olarak ka-

bul edilen; ailesinde veya kendisinde tiroid hastalığı öyküsü olan, guatr ve tiroid ameliyat öyküsü, Tip 1 DM veya otoimmün tiroidit gibi otoimmün hastalıkları, anemi, kolesterol yüksekliği, hiponatremi, baş boyun radyoterapisi, infertilite tedavisi görmüş, düşük veya ölü doğum hikayesi olanlarda tarama yapılması uygun görülmektedir (10). Temur ve ark'ın yaptığı 194 vakayı kapsayan çalışmada ailede tiroid hastalığı öyküsü olan olguların erken gebelik döneminde tiroid hastalığı sıklığında anlamlı yükseklik saptanmamıştır (11). Vaidya ve arkadaşları, anti-TPO'su yüksek, önceden kendisinde ve ailesinde tiroid hastalığı öyküsü olanlarda gebeliklerinin erken döneminde tiroid hastalığı sıklığını anlamlı olarak yüksek tespit etmişlerdir (12). Biz de ailesinde tiroid hastalığı öyküsü olan gebelerde, tiroid hastalığı sıklığını artmış olarak bulduk (p:0,01). R.Madazlı ve arkadaşlarının tiroid hastalıkları ve gebelik olgularının sonuçlarını değerlendirmek amacıyla yaptığı çalışmada 117 gebelik ve tiroid hastalığı olgusu retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Olguların %44,7'si tiroidektomi sonrası, %30,6'sı iyot eksikliğine ve %24,7 si de Hashimoto tiroiditine bağlı hipotiroidi olduğu görülmüştür (13).

Bizim çalışmamızdaki hipotiroid olguların 11'i (%57,9) Hashimoto tiroiditi, 7'si (%36,8) iyot eksikliğine bağlı ve 1 (%5,2) tanesi de tiroidektomi sonrası hipotiroidi idi. Birçok çalışmada TFTB ile GDM arasındaki ilişki saptanmaya çalışılırken GDM olan ve olmayan hastalarda TFT'e bakılmıştır. 2006 yılında yapılan bir çalışmada 301 gebe GDM olup olmamaya göre gruplandırılmış ve TFTB ile GDM ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmada GDM olan 80 gebe ve GDM olmayan 221 gebe olgunun TFT ortalamaları karşılaştırılmış ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (14). Bizim çalışmamızda bu çalışmalardan farklı olarak TFTB olan olgular ile TFTN olan grup karşılaştırıldı. TFTB olan olguların TFTN olan olgulara göre GDM gelişimi için daha fazla risk altında olup olmadığı araştırıldı. Karşılaştırma sonucunda da bozulmuş açlık glukozu veya GDM gelişimi açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Ancak TFTB olan grubun açlık kan şekeri ortalaması kontrol grubundan daha yüksek saptandı. Ayrıca çalışmamızda TFTB olguların HbA1c ortalamaları, TFTN olan grubun HbA1c ortalamalarından daha yüksek idi.

Bu sonuç bu hasta grubunda metabolik bir takım değişikliklerin olduğunu ve bu durumun diyabet gelişimi için önemli olabileceğini düşündürmektedir. Her ne kadar çalışmamızda GDM sıklığı kontrol grubundan farklı bulunmasa da bu vaka sayısının azlığından kaynaklanmış olabilir. Ayrıca 2006 yılında Mosca ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 445 sağlıklı gebe ve 384 gebe olmayan kadının HbA1c değerlerini karşılaştırmış ve gebelerde HbA1c değerinin gebe olmayan kadınlara göre daha düşük olduğu saptanmıştır (15). Bu yüzden ilk trimesterde bakılan HbA1c değerinin GDM yi öngörmede önemli olabileceğini düşünüyoruz. Nitekim çalışmamızda ilk trimesterde bakılan HbA1c değeri 6'dan büyük olan gebelerde bozulmuş açlık glukozu ve GDM gelişimi daha fazla bulunmuştur.

SONUÇ

Sonuç olarak gebelerde tespit edilen TFTB'nin GDM gelişimi için bir risk faktörü olabileceğini ön-görmekteyiz. Aynı zamanda çalışmamız ilk prenatal vizitte yüksek saptanan HbA1c değerinin de GDM tanısında kıymetli olduğunu göstermektedir. Bu bilgiler ışığında TFTB olan ve/veya HbA1c \geq 6 olan gebelerin GDM açısından değerlendirilmesinin ve daha yakından izlenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. American College of Obstetrics and Gynecology.ACOG practice bulletin. Thyroid disease in pregnancy. Number 37, August 2002. American College of Obstetrics and Gynecology. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;79(2):171-80.
2. Pop VJ, Kuijpers JL, Van Baar AL, et al. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in early infancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50(2):149-55.
3. Burrow GN. The management of thyrotoxicosis in pregnancy. *N Engl J Med* 1985;313(9):562-5.
4. Neale D, Burrow G. Thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2004;31(4):893-905.
5. Turok DK, Ratcliffe SD, Baxley AG. Management of gestational diabetes mellitus. *Am Fam Physician* 2003;68: 1769-72.
6. American Diabetes Assosiaton, *Diabetes Care* 34: suppl 1 January 2011
7. College of Obstetrics and Gynecology.ACOG practice bulletin 2009
8. Türkiye Endokrinoloji Derneği Diyabet Klavuzu; TEMD Diabetes Mellitus Çalışma Ve Eğitim Grubu, 2013
9. Velkoska Nakova V, Krstevska B, Dimitrovski Ch, Simeonova S, Hadzi-Lega M, Serafimoski V Prevalence of thyroid dysfunction and autoimmunity in pregnant women with gestational diabetes and diabetes type 1. *Prilozi*. 2010 Dec;31(2):51-9
10. Türkiye Endokrinoloji Derneği Tiroid Klavuzu; TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu, 2012
11. Temur M, Cengiz H, Arıcı B, Yasar L, Ozdemir İ. Erken gebelikte tiroid fonksiyon bozukluğunun tespiti. *Gazi Medical Journal* 2012; 23: 6-9)
12. Rao VR, Lakshmi A, Sadhnani MD. Prevalance of Hypothyroidism in Recurrent Pregnancy Loss in First Trimester *Indian J Med* 2008; 62: 357-61
13. Madazlı R, Bulut B, Öncül M, Artar G, Benian A. Gebelik ve Tiroid Hastalıkları Olguların Değerlendirilmesi. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi* 2007; 38: 46-50
14. Agarwal MM, Dhath GS, Punnose J, Bishawi B, Zayed R. Thyroid function abnormalities and antithyroid antibody prevalence in pregnant women at high risk for gestational diabetes mellitus. *Gynecol endocrinol*. 2006 May;22(5):261-6
15. Mosca A, Paleari R, Dalfrà MG, Di Cianni G. Reference intervals for hemoglobin A1c in pregnant women: data from an Italian multicenter study.*Clin Chem*. 2006 Jun;52(6):1138-43. Epub 2006 Apr 6.

Fetal Minör Anomali Saptanan Olguların Prenatal ve Postnatal Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Prenatal and Postnatal Evaluation of Cases with Minor Fetal Abnormalities

Doğan VATANSEVER¹, Gözde YEŞİL², Burak GİRAY³, Vedat DAYICIOĞLU³

1. Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye, Dr. Öğr. Üyesi

2. Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye, Doç. Dr.

3. Zeynep Kamil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye, Uzm. Dr.

ÖZET

Amaç: Ultrasonografide gözlenen minör belirteçlerin artmış anöploidi riskiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda ikinci düzey ultrasonografi sırasında saptanan minör belirteç izlenmiş olguların prenatal ve postnatal dönemde yapılan takiplerinin sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereçler ve Yöntem: Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde ikinci düzey ultrasonografik taraması gerçekleştirilen 3833 gebe çalışmamıza dahil edildi. İkinci düzey ultrasonografide minör anomalilerin izole olarak veya birden fazla minör anomalinin kombine olarak saptandığı 369 olgu vaka grubumuzu oluşturdu. Bunun dışında kalan, minör ve majör anomalinin saptanmadığı 3464 olgu ise kontrol grubumuzu oluşturdu.

Bulgular: Toplam 369 hastadan 295'inde (%79,95) izole minör anomali saptanırken, 74'ünde (%20,05) ise kombine minör anomali saptanmıştır. İzole minör anomali grubunu oluşturan hastalarda 10 (%3.4) trizomi 21 olgusu, 1 (%0.3) trizomi 18 olgusu, 4 (%1.4) kistik fibroz olgusu, 2 (%0.7) kardiyak anomali olgusu, 4 (%1.4) renal anomali olgusu görüldü. Kombine minör anomali gurubu içerisinde yer alan; hiperekojen intrakardiyak odak izlenen 37 hastanın 7'sinde (%18.9) trizomi 21, 1'inde trizomi 18(%2.7), 3'ünde (%8.1) kardiyak anomali ve 3'ünde (%8.1) renal anomali mevcuttu.

Sonuç: İzole minör anomali saptanması ile kombine minör anomali saptanması arasında anöploidi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. Minör anomalilerden hiperekojen barsak, hiperekojen intrakardiyak odak, renal piyelektazi, nazal kemik hipoplazisi ve uzun kemiklerde kısalık trizomi 21 riskini istatistiksel olarak anlamlı oranda arttırmaktadır.

Anahtar Kelimeler: anöploidi, minör anomali, trizomi 21

ABSTRACT

Objective: Prenatal detection of minor abnormalities by fetal ultrasonographic examination are associated with increased aneuploidy risk. The aim of the study was to evaluate the prenatal and postnatal outcomes of cases with minor fetal abnormalities.

Material and Methods: We reviewed 3833 women who had second-trimester ultrasonographic examination at Zeynep Kamil Research and Training Hospital, retrospectively. Three hundred sixty-nine women with fetal minor abnormalities were assigned to case group, 3464 women without fetal abnormality were assigned to control group.

İletişim

Sorumlu Yazar: Doğan VATANSEVER

Adres: Koç Üniversitesi Hastanesi, Davutpaşa Caddesi No:4 34010, Topkapı, İstanbul, Türkiye

Tel: +90 (850) 250 82 50

E-Posta: drdvatansever@gmail.com

Makale Geliş: 18.03.2019

Makale Kabul: 08.05.2019

DOI: http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.541396

Results: Two hundred ninety-five (79.95%) women had isolated fetal minor abnormality and 74 (20.05%) women had multiple minor abnormalities. There were 10 (3.4%) infants with trisomy 21, 1 (0.3%) infant with trisomy 18, 4 (1.4%) infants with cystic fibrosis, 2 (0.7%) infants with congenital cardiac anomalies, and 4 (1.4%) infants with congenital renal anomalies in the single minor fetal abnormality group. There were 7 (18.9%) infants with trisomy 21, 1 (2.7%) infant with trisomy 18, 3 (8.1%) infants with congenital cardiac anomalies, and 3 (8.1%) infants with congenital renal anomalies in cases with hyperechogenic foci in the fetal heart combined with any other minor markers.

Conclusion: There were statistically significant differences between the case group and control group with regard to aneuploidy. Isolated hyperechogenic bowel, isolated short femur-humerus and combination of hyperechogenic foci in the fetal heart, renal pyelectasis and hypoplasia of the nasal bone were associated with increased trisomy 21 risk.

Keywords: aneuploidy, minor abnormality, trisomy 21

GİRİŞ

Yenidoğanların yaklaşık %0,9'unda kromozom anomalileri gözlenmektedir (1). Kromozom anomalileri sayısal veya yapısal anomaliler olabilir. Klinik önem taşıyan kromozom anomalileri içerisinde en sık görüleni anöploidilerdir. Tanı almış gebeliklerde %3 ila %4 oranında gözlenir. Canlı doğumlarda en sık görülen anöploidi trizomi 21 yani Down sendromudur. Diğer önemli anöploidiler trizomi 13, trizomi 18, monozomi X yani Turner sendromu ve 46 XXY yani Klinefelter sendromudur. İleri anne yaşı, ailede anöploidi öyküsü, 1. trimester ya da 2. trimester serum tarama testlerinde yüksek risk tespit edilmesi gibi fetal kromozom anomalisi açısından yüksek risk teşkil eden özelliklere sahip kadınlara girişimsel genetik tanı yöntemleri yaygın olarak önerilmektedir. Ancak tüm bu hastalara girişimsel tanı yöntemlerinin uygulanması, işlemin girişimsel olması açısından ve gebelik kaybı gibi önemli riskleri beraberinde getirmesi açısından tartışılmaktadır. İkinci trimesterde anöploidi düşündürülen iki tip sonografik belirteç gözlenebilmektedir. Birinci tip belirteçler beyin, kalp, akciğer, gastrointestinal sistem, genital organlar ya da ekstremiteleri ilgilendiren majör fetal anomalilerin oluşturduğu majör belirteçlerdir. Yenidoğanın sağlığını etkilemeyen, kendileri patolojik olmayan, sıklıkla geçici olduğu gözlenmiş, non-spesifik ve fakat ikinci trimesterde yapılan ultrasonografide gözlendiğinde artmış anöploidi riskiyle ilişkili hiperekojen barsak, koroid pleksus kisti, renal piyelektazi, hiperekojen intrakardiyak odak, uzun kemiklerde kısalık, tek

umbilikal arter gibi sonografik bulgular ise minör belirteçler ya da hafif belirteçler olarak adlandırılan ikinci tip belirteçleri oluşturmaktadır (2). Çalışmamızın amacı; ülkemiz şartlarında hastanemizde ikinci düzey ultrasonografi sırasında saptanan minör belirteç izlenmiş olguların prenatal ve postnatal dönemde yapılan takiplerinin sonuçlarının değerlendirilmesidir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde gebe izlem polikliniğine başvuran, ikinci düzey ultrasonografik taraması hastanemizde gerçekleştirilen gebeler çalışmamıza dahil edildi. İkinci düzey ultrasonografik tarama yaptığımız 3833 hasta çalışmamıza katılmayı kabul etti. Hastalar sözlü onamları alındıktan sonra çalışma grubumuza dahil edildi.

İkinci düzey ultrasonografide fetal hiperekojen intrakardiyak odak, hiperekojen barsak, koroid pleksus kisti, renal piyelektazi, ventrikülomegali, tek umbilikal arter, nazal kemik hipoplazisi veya nazal kemik yokluğu, uzun kemiklerde kısalık, sandal açıklığı, nukal katlantı kalınlığında artış ve klinodaktili gibi minör anomalilerin izole olarak veya birden fazla minör anomalinin kombine olarak saptandığı 369 olgu vaka grubumuzu oluşturdu. Bunun dışında kalan, minör ve majör anomalinin saptanmadığı 3464 olgu ise kontrol grubumuzu oluşturdu. Vaka grubu tek minör anomali izlenen izole minör anomali grubu ve birden fazla minör anomalinin izlendiği kombine minör anomali grubu olarak iki gruba ayrılarak incelendi. Vaka grubumuz ayrıca anne yaşı, birinci trimester tarama testi sonuçları ve ikinci trimester tarama testi sonuçları esas alınarak yüksek riskli ve düşük riskli olmak üzere iki grup halinde de incelendi.

Olgulardan anne yaşı, gebelik sayısı, doğum sayısı, yaşayan bebek sayısı, anomalili bebek doğum hikayesi olup olmadığı sorularak öğrenildi. Birinci ve ikinci trimester tarama testleri, ikinci düzey ultrasonografi sonuçları, kromozom analizi için girişimsel testlerin uygulanıp uygulanmadığı, gebeliğin yardımcı üreme teknikleriyle oluşup oluşmadığı, gebelik öncesinde ve gebelik esnasında sigara kullanımı ve alkol kullanımı öyküsünün olup olmadığı, anöploidi tanısı almış hastalarda terminasyonu kabul edip etmedikleri tetkikleri incelenerek ve aileye sorularak öğrenildi. Perinatal verilerden doğum haftası, doğum şekli, 1. ve 5. dakika APGAR'ları, bebeğin Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'ne (YDYBÜ) alınıp alınmadığı, eğer YDYBÜ'ne alındıysa burada kalma süresi, doğum sonrası takiplerinde ek bir problemle karşılaşılıp karşılaşmadığı ve ekstitus olup olmadığı hastanemiz kayıtları incelenerek ve aileyle görüşülerek öğrenildi.

Bu çalışmada istatistiksel analizler SPSS Version 16.0 (SPSS Inc. Chicago Illinois) programı kullanılarak yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra gruplar arası karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi, nitel verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi ve Fisher's exact test kullanılmıştır. Her bir minör anomali için ayrı ayrı

duyarlılık, özgüllük, olabilirlik oranı (likelihood ratio, LR) ve P değerleri hesaplanmıştır. Sonuçlarda, anlamlılık P<0.05 düzeyinde değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamız 369 vakayla yapılmıştır. Annelerin ortalama yaşı $28,13 \pm 5,34$ idi. İkinci düzey ultrasonografik tarama için başvuruda ortalama gebelik haftası 21H + 5G idi. Ortalama gravida 2,1 (1-8), ortalama parite 0,77 (0-7) idi. Toplam 369 hastadan 295'inde (%79,95) izole yani tek minör anomali saptanırken, 74'ünde (%20,05) ise kombine yani birden fazla minör anomali saptanmıştır. Minör anomali saptanan gebeliklerin 9'u IVF (in vitro fertilizasyon) (%2,4), 70'i (%19,7) akraba evliliği idi. Hastaların 15'i (%4,1) gebeliklerinde aktif sigara içiyordu. Alkol ya da ilaç kullanan gebe yoktu. Hastaların doğum şekli, terminasyon oranları, intrauterin ve postpartum fetal kayıp oranları, Ortalama YDYBÜ'de kalış süreleri ve 1.-5. dakika APGAR ortalamaları Tablo 1'de gösterilmiştir. Toplamda minör anomali izlenen 369 hastada görülen minör anomaliler ve dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Perinatal gebelik sonuçları açısından minör anomalilerin değerlendirilmesi.

Perinatal gebelik sonucu	Tüm Minör Anomaliler	İzole Minör Anomaliler	Kombine Minör Anomaliler	
VD	203(%55.0)	163(%55.3)	40(%54.1)	
C/S	157(%42.5)	128(%43.4)	29(%39.2)	
Terminasyon	13(%3.5)	7(%2.4)	6(%8.1)	
İntrauterin Ex.	9(%2.4)	4(%1.4)	5(%6.8)	
Postpartum Ex.	5(%1.4)	2(%0.7)	3(%4.1)	
Toplam	369	295	74	
YDYBÜ'ne çıktı mı?	Evet	29(%7.9)	18(%6.1)	11(%14.9)
	Hayır	340(%92.1)	277(%93.9)	63(%85.1)
Toplam	369	295	74	
YDYBÜ Yatış süresi (ortalama+/- SD)	13,8(±17,4)	16(±17,4)	11,2(±7,9)	
Ortalama Doğum Haftası	38H + 5G	38H + 2G	38H + 4G	
1. dakika APGAR	7,2(±1,3)	7,3(±1,2)	6,8(±1,4)	
5. dakika APGAR	8,7(±1,1)	8,8(±1,0)	8,5(±1,3)	

VD Vajinal doğum, C/S Sezaryen ile doğum, SD Standart sapma, Ex. Ekstitus, YDYBÜ yenidoğan yoğun bakım ünitesi.

Tablo 2: Saptanan minör anomalilerin yüzdesel dağılımı.

Minör anomali	İzole minör anomali	Kombine minör anomali içerisinde	Toplam (N/%)
Hiperekojen intrakardiyak odak	78 (%21.1)	37(%10.0)	115 (%31.2)
Hiperekojen barsak	54 (%14.6)	31 (%8.5)	85 (%23.1)
Koroid pleksus kisti	70 (%19.0)	19 (%5.2)	89 (%24.1)
Renal piyelektazi	45 (%12.2)	33 (%8.9)	78 (%21.1)
Hafif ventrikülomegali	20 (%5.4)	7 (%1.9)	27 (%7.3)
Tek umblikal arter	13 (%3.5)	3 (%0.8)	16 (%4.3)
Nazal kemik hipoplazisi	7 (%1.9)	7 (%1.9)	14 (%3.8)
Uzun kemiklerde kısalık	7 (%1.9)	14 (%3.8)	21 (%5.7)
Sandal açıklığı	1 (%0.3)	0 (%0)	1 (%0.3)
Nukal kalınlık artışı	0 (%0)	1 (%0.3)	1 (%0.3)
Klinodaktili	0 (%0)	1 (%0.3)	1(%0.3)

Toplam olarak değerlendirilen 369 hastadan izole minör anomali grubunu oluşturan 295'inde 10 (%3.4) trizomi 21 olgusu, 1 (%0.3) trizomi 18 olgusu, 4 (%1.4) kistik fibroz olgusu, 2 (%0.7) kardiyak anomali olgusu, 4 (%1.4) renal anomali olgusu görüldü.

İzole minör anomali gurubu içerisinde yer alan; hiperekojen intrakardiyak odak izlenen 78 hastanın 2'sinde (%2,6) trizomi 21, 2'sinde (%2,6) kardiyak anomali mevcuttu. Hiperekojen barsak izlenen 54 hastanın 3'ünde (%5.6) trizomi 21, 4'ünde (%7.4) kistik fibroz mevcuttu. Koroid pleksus kisti izlenen 70 hastanın 1'inde (%1.4) trizomi 18 mevcuttu. Renal piyelektazi izlenen 45 hastanın 2'sinde (%4.4) trizomi 21, 3'ünde (%6.7) renal anomali mevcuttu. Ayrıca yine renal piyelektazi tespit edilen bir olguda ise 9. kromozomda perisentrik inversiyon görüldü. Hafif ventrikülomegali saptanan 20 hastanın 1'inde (%5.0) nörofibromatoz, 1'inde (%5.0) ise hidrosefali gelişti ve postpartum 49. günde eksitus oldu. Tek umblikal arter izlenen 13 hastanın 1'inde (%7.7) trizomi 21 mevcuttu. Uzun kemiklerde kısalık tespit edilen 7 hastanın 2'sinde (28.6) trizomi 21 mevcuttu. Nazal kemik hipoplazisi izlenen 7 hastada ve sandal açıklığı izlenen 1 hastada herhangi bir anomali izlenmedi.

Kombine minör anomali gurubu içerisinde yer alan; hiperekojen intrakardiyak odak izlenen 37 hastanın 7'sinde (%18.9) trizomi 21, 1'inde trizomi 18(%2.7), 3'ünde (%8.1) kardiyak anomali ve 3'ünde (%8.1) renal anomali mevcuttu. Hiperekojen barsak izlenen 31 hastanın 6'sında (%19.4) trizomi 21, 1'inde trizomi 18 (%3.2) mevcuttu. Koroid pleksus kisti izlenen 19 hastanın 2'sinde

(%10.5) trizomi 21, 1'inde (%5.3) trizomi 18 ve 1'inde (%8.1) renal anomali mevcuttu. Renal piyelektazi izlenen 33 hastanın 4'ünde (%12.1) trizomi 21, 1'inde (%3.0) trizomi 18 ve 3'ünde (%9.1) renal anomali mevcuttu. Ayrıca yine renal piyelektazi tespit edilen bir olguda ise hidrosefali görüldü. Kombine olarak hafif ventrikülomegali izlenen 7 olgudan 1'inde hidrosefali gelişti ve postpartum ilk 1 yıl içerisinde eksitus oldu. Tek umblikal arter izlenen 3 olguda herhangi bir anomali izlenmedi. Uzun kemiklerde kısalık tespit edilen 14 hastanın 4'ünde (28.6) trizomi 21, 1'inde (%7.1) trizomi 18 ve 2'sinde (%14.3) kardiyak anomali mevcuttu. Nazal kemik hipoplazisi izlenen 7 hastanın 2'sinde (%28.6) trizomi 21, 1'inde trizomi 18 ve 2'sinde kardiyak anomali saptandı. Klinodaktili görülen tek hastada trizomi 21 saptandı. Nukal kalınlık artışı tespit edilen 1 hastada ise herhangi bir anomali saptanmadı. İzole ve kombine minör anomali grubunda saptanan trizomi 21 olgularının verileri istatistiksel olarak değerlendirildi. Kontrol grubunda 11 adet trizomi 21 olgusu izlenirken, vaka grubunda bu sayı 22 idi.

İzole minör anomali grubunda sırasıyla duyarlılık, özgülük, pozitif olabirlik oranları, negatif olabirlik oranları ve p değeri hiperekojen intrakardiyak odak için 0.06, 0.98, 3.0, 0.96, 0.3050 şeklinde, hiperekojen barsak için 0.09, 0.99, 6.8, 0.92, 0.0025 şeklinde, renal piyelektazi için 0.06, 0.99, 5.4, 0.95, 0.0709 şeklinde, tek umblikal arter için 0.03, 0.996, 9.6, 0.97, 0.2432 şeklinde, uzun kemiklerde kısalık için 0.06, 0.999, 46.1, 0.94, < 0.0001 şeklindeydi. Minör anomali saptanan olguların tümü istatistiksel olarak değerlendirildiğinde sırasıyla duyarlılık, özgülük, pozitif olabirlik oranları, negatif olabirlik oranları ve p değeri hiperekojen intrakardiyak odak için 0.27, 0.97, 9.8, 0.75, < 0.0001* şeklinde, hiperekojen barsak için 0.27, 0.98, 13.6, 0.74, < 0.0001* şeklinde, koroid pleksus kisti için 0.06, 0.98, 2.7, 0.96, 0.3947, renal piyelektazi için 0.18, 0.98, 9.6, 0.84, < 0.0001* şeklinde, tek umblikal arter için 0.03, 0.996, 7.7, 0.97, 0.3260 şeklinde, nazal kemik hipoplazisi için 0.06, 0.997, 19.2, 0.94, < 0.0001* şeklinde, uzun kemiklerde kısalık için 0.18, 0.996, 46.1, 0.82, < 0.0001* şeklindeydi. İzole ve kombine minör anomali saptanan olguların toplamda trizomi 21 ile ilişkisinin istatistiksel değerlendirmesi Tablo 3'te gösterilmiştir.

İzole ve kombine minör anomali grubu trizomi 21 görülmesi ve bebeğin YDYBU'ne çıkıp çıkmaması açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (P=0.0002). Trizomi 18 açısından (P=0.3613), anne yaşı açısından (P=0.3454), girişimsel yöntemleri kabul edip etme açısından (P=0.0548) ve yüksek ya da düşük riskli olma açısından (P=0.1827) istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4).

Tablo 3: İzole ve kombine minör anomali saptanan olguların toplamda trizomi 21 ile ilişkisinin istatistiksel değerlendirmesi.

Minör anomali	TR21+ (N/%)	TR21 - (N/%)	duyarlılık	özgülük	LR +	LR -	P değeri
Toplam izole minör anomaliler	10 (%3.4)	285 (%96.6)	0.3	0.93	4.0	0.75	< 0.0001*
Toplam kombine minör anomaliler	12 (%16.2)	62 (%83.8)	0.36	0.98	22.3	0.65	< 0.0001*
Toplam İzole + Kombine minör anomali	22 (%6.0)	347 (%94.0)	0.67	0.91	7.3	0.37	< 0.0001*

LR + Pozitif olabirlik oranı (likelihood ratio), LR - Negatif olabirlik oranı (likelihood ratio), TR21 trizomi 21, * P<0,05 x² test.

Tablo 4: İzole ve kombine minör anomali grubunun istatistiksel değerlendirmesi.

Karşılaştırmalar	OR	P değeri
Trizomi 21 görülmesi	0.1813	0.0002*
Trizomi 18 görülmesi	0.2483	0.3613
Anne yaşı 35y ve üstü ya da 35y altı	0.6938	0.3454
YDYBÜ çıkıp çıkmama	2.69	0.0262*
Girişimsel Yöntemleri Kabul edip etmeme	0.5810	0.0548
Yüksek riskli ya da düşük riskli olma	0.6503	0.1827

* $P<0,05$ Fisher's Exact Test, YDYBÜ yenidoğan yoğun bakım ünitesi.

Toplam 369 hastanın 300'ü (%81.3) düşük riskli grupta, 69'u (%23.0) yüksek riskli grupta değerlendirildi. Düşük riskli grupta 7 trizomi 21 olgusu tespit edilirken, yüksek riskli grupta ise 15 trizomi 21 vakası tespit edilmiştir ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P<0.0001$). Düşük riskli grupta 244 izole minör anomali, 56 kombine minör anomali izlenirken, yüksek riskli grupta 51 izole minör anomali, 18 kombine minör anomali izlendi. Arada istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($P=0.1827$). Düşük riskli grupta girişimsel yöntemleri 89 kişi kabul etmezken, yüksek riskli grupta 38 kişi kabul etmedi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P=0.0001$) (Tablo 5).

Tablo 5: Düşük riskli ve yüksek riskli grubunun istatistiksel değerlendirmesi.

Karşılaştırmalar	DR	YR	OR	P değeri
Trizomi 21 (N)	7	15	11.627	$< 0.0001^*$
Trizomi 18 (N)	-	2	22.259	0.0346*
İzole ve Minör Anomali				
İzole Minör Anomali (N)	244	51	1.538	0.1827
Kombine Minör Anomali (N)	56	18		
Girişimsel Yöntemler				
Kabul eden (N)	89	38	2.906	0.0001*
Kabul etmeyen (N)	211	31		
TOPLAM	300	69		

* $P<0,05$ Fisher's Exact Test DR düşük risk YR yüksek risk OR odds ratio.

TARTIŞMA

Çalışmamızda diğer risk faktörleri de göz önüne alınarak yapılan değerlendirmede 369 hastanın 69'u (%18.9) yüksek riskli grupta değerlendirildi. Çalışmamızın yapıldığı vaka grubunun risk dağılımının dengeli olması, elde edilen sonuçların ülke popülasyonumuzun normallerine daha yakın olması açısından önem taşımaktadır.

Anöploidi ve diğer kromozomal anomalilerin kesin tanısı karyotip tayini ile yapılmaktadır. Amniyosentez ve kordosentez gibi girişimsel işlemler %0.5 ile %1 arasında değişen gebelik kaybı riski gibi riskleri beraberinde getirmektedir (3). Çalışmamıza katılan 369 hastanın 242'si (%65.5) kendilerine girişimsel tanı testlerinin (amniyosentez, kordosentez) uygulanmasını kabul etmedi. Girişimsel yöntemleri kabul edip etmeme açısından iki grup

arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($P=0.0548$). Düşük riskli grupta 300 hastanın 89'u (%29.7) girişimsel tanı yöntemlerini kabul ederken, yüksek riskli grupta 69 hastanın 38'i (%55.1) girişimsel yöntemleri kabul etti. Girişimsel yöntemleri kabul edip etmeme açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($P=0.0001$). Bu sonuç ise söz konusu risk değerleri olduğunda hastaların bu durumu daha anlamlı olarak algılayıp değerlendirdiği ya da daha iyi anladığı şeklinde yorumlanmıştır.

Çalışma grubumuzda toplam 33 (%0.86) Trizomi 21 vakası görülmüştür. Toplumda Down sendromu prevalansının %0,13 olduğu göz önünde bulundurulduğunda toplum normallerine daha yakın bir oran olduğunu düşünmekteyiz. Vaka grubumuzda toplam 22 (%5.96) trizomi 21 vakası görülmüştür. Benzer 24 çalışmanın ortalama prevalansı %6 olarak bildirilmiştir (7). Dolayısı ile çalışma popülasyonumuzun literatürle uyumlu olduğu görülmüştür. İzole minör anomali grubunda 10 (%3.4) trizomi 21 olgusu saptanırken, kombine minör anomali grubunda 12 (%16.2) trizomi 21 olgusu saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($P=0.0002$). Tüm izole minör anomaliler değerlendirildiğinde trizomi 21 açısından pozitif olabilirlik oranı (+LR) 4.0, tüm kombine anomaliler değerlendirildiğinde 22.3 ve tüm izole ve kombine minör anomaliler değerlendirildiğinde 7.3 olarak saptandı. Birden fazla minör anomalinin görülmesi, tek anomalinin izlenmesine göre trizomi 21 riskini anlamlı oranda, daha fazla arttırmaktadır. Konu hakkında literatürdeki ortak görüş çalışmamızın bulgularını desteklemektedir (2, 3, 4). Düşük riskli grupta saptanan trizomi 21 olgusu sayısı 7 (%2.3), yüksek riskli grupta saptanan trizomi 21 olgusu sayısı ise 15'dir (%21.7). Beklenildiği üzere yüksek riskli grup ile düşük riskli grup arasında trizomi 21 olguları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.0001$).

Hiperekojen intrakardiyak odak (HİO) minör anomali saptanan 369 vakanın 78'inde (%21.1) izole olarak, 37'sinde (%10.0) diğer minör anomalilerle kombine olarak izlendi. İzole ve kombine olanlar bir arada değerlendirildiğinde 115 (%31.2) HİO tespit edildi. Çalışma grubumuzda izole HİO'ların prevalansı %2, toplam HİO'ların prevalansı %3 olarak hesaplandı. Literatürde rutin ikinci düzey ultrasonografi sırasında izlenme sıklığı değişik yayınlarda %0,17 ile %20,3 arasında değişen oranlarda bildirilmesine rağmen (8), ortalama görülme sıklığı %2 ile %4.7 arasında değişmektedir (9, 10). Bulgularımız literatürle uyumludur. HİO için olabilirlik oranı izole olanlar alındığında 3.0, izole ve kombine olanlar alındığında 9.8 olarak hesaplandı. İzole HİO trizomi 21 açısından istatistiksel olarak anlamlı risk artışı getirmezken ($P=0.3050$), kombine olarak görüldüğünde istatistiksel olarak anlamlı risk artışı getirmektedir ($P<0.0001$). Literatürde izole HİO için yayınlanan en geniş kapsamlı dört önemli çalışmada olabilirlik oranları 1.4 ile 2.8 arasında değişmektedir (6, 11-13). Çalışmamızın sonucu 59 ayrı çalışmanın meta-analizinin yapıldığı çalışmaya yakın olmakla birlikte istatistiksel sonuç açısından tüm çalışmalarla uyumludur (6). Aagaard-Tillery ve

arkadaşlarının yaptığı izole ve kombine verileri değerlendiren bir çalışmada HİO için olabilirlik oranı 6.3 olarak verilmiştir (14). İstatistiksel sonuç açısından çalışmamızın sonucuyla uyumludur. Sonuç olarak HİO ile trizomi 21 ve trizomi 13 arasında ilişki olduğu literatüre bakıldığında açıkça görülebilmektedir. Dolayısıyla yüksek riskli popülasyonda izole bir bulgu olsa bile HİO önceden var olan riski arttıracaktır. Bu yüzden bu hastalarla girişimsel tanı yöntemleri mutlaka tartışılmalıdır.

Hiperekojen barsak (HB) minör anomali saptanan 369 vakanın 54'ünde (%14,6) izole olarak, 31'inde (%8,5) diğer minör anomalilerle kombine olarak izlendi. İzole ve kombine olanlar bir arada değerlendirildiğinde 85 (%23,1) HİO tespit edildi. Çalışma grubumuzda izole HB'ların prevalansı %1,4, toplam HB'ların prevalansı %2,2 olarak hesaplandı. Literatürde rutin ikinci düzey ultrasonografi sırasında izlenme sıklığı değişik yayınlarda %0,2 ile %1,4 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir (5). Bulgularımız literatürle uyumludur. HB için olabilirlik oranı izole olanlar alındığında 6,8, izole ve kombine olanlar alındığında 13,6 olarak hesaplandı. Hem izole olarak izlendiğinde, hem de kombine olarak görüldüğünde HB trizomi 21 açısından istatistiksel olarak anlamlı risk artışı getirmektedir ($P=0.0025$, $P<0.0001$). Literatürde izole HB için yayınlanan en geniş kapsamlı dört önemli çalışmada olabilirlik oranları 5,5 ile 6,7 arasında değişmektedir (6, 11-13). Çalışmamızın sonucu istatistiksel sonuç açısından tümüyle uyumludur (6). Aagaard-Tillery ve arkadaşlarının yaptığı izole ve kombine verileri değerlendiren çalışmada HB için olabilirlik oranı 24 olarak verilmiştir (14). İstatistiksel sonuç açısından çalışmamızın sonucuyla uyumludur. Ayrıca HB izlenen 85 olgumuzun 4'ünde kistik fibroz (KF) bulunmuştur. Kistik fibroza bağlı mekonyum ileusunun HB bulgusuna yol açabildiği iyi bilinmektedir. Çalışma sonucumuza göre kistik fibroz açısından HB anlamlı risk artışı getirmektedir ($P=0.0027$). KF için olabilirlik oranı 4,5 olarak hesaplanmıştır. HB'nin anöploidi, intrauterin gelişme kısıtlılığı, kanama, kistik fibroz, konjenital enfeksiyonlar ve talasemi ile ilişkili olabileceği bilinmektedir (5).

Koroid pleksus kistleri (KPK) minör anomali saptanan 369 vakanın 70'inde (%19,0) izole olarak, 19'unda (%5,2) diğer minör anomalilerle kombine olarak izlendi. İzole ve kombine olanlar bir arada değerlendirildiğinde 89 (%24,1) KPK tespit edildi. Çalışma grubumuzda izole KPK'ların prevalansı %1,8, toplam KPK'ların prevalansı %2,3 olarak hesaplandı. Literatürde rutin ikinci düzey ultrasonografi sırasında izlenme sıklığı değişik yayınlarda %0,18 ile %3,6 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir (15, 16). Bulgularımız literatürle uyumludur. KPK olgularında izole olarak izlenen grupta hiç trizomi 21 vakası tespit edilmezken, izole ve kombine olan grupta 2 trizomi 21 vakası tespit edildi. Olabilirlik oranı 2,7 olarak hesaplandı. KPK izole olarak görüldüğünde de, kombine olarak görüldüğünde de trizomi 21 açısından istatistiksel olarak anlamlı risk artışı getirmemektedir ($P=0.3947$). Bromley ve arkadaşları yaptıkları çalışmada KPK'lerinin Down sendromlulardaki insidansının, normal popülasyon-

la aynı olduğunu göstermiştir (19). Çalışmamızın sonucu istatistiksel olarak literatürle uyumludur. KPK saptanan 89 olgumuzdan 2'sinde trizomi 18 tespit edildi. Tüm vaka grubunda da toplam 2 trizomi 18 olgusu izlendi. Trizomi 18 için KPK olgularında olabilirlik oranı 22,2 olarak hesaplanmıştır. KPK trizomi 18 açısından istatistiksel olarak anlamlı risk artışı getirmektedir ($P<0.0001$). Trizomi 18 ile KPK arasındaki ilişki iyi bilinmektedir. KPK'leri trizomi 18'li fetusların yaklaşık üçte birinde görülmektedir (17). Literatürde trizomi 18 açısından KPK için olabilirlik oranı 20 olarak verilmektedir (18). İstatistiksel sonuç açısından çalışmamızın sonucuyla uyumludur.

Renal Piyelektazi (RP) minör anomali saptanan 369 vakanın 45'inde (%12,2) izole olarak, 33'ünde (%8,9) diğer minör anomalilerle kombine olarak izlendi. İzole ve kombine olanlar bir arada değerlendirildiğinde 78 (%21,1) RP tespit edildi. Çalışma grubumuzda izole RP'lerin prevalansı %1,2, toplam RP'lerin prevalansı %2,0 olarak hesaplandı. Literatürde rutin ikinci düzey ultrasonografi sırasında izlenme sıklığı değişik yayınlarda %0,3 ile %4,5 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir, ancak ortalama değer %1 civarındadır (5). Bulgularımız literatürle uyumludur. RP için olabilirlik oranı izole olanlar alındığında 5,4, izole ve kombine olanlar alındığında 9,6 olarak hesaplandı. İzole RP trizomi 21 açısından istatistiksel olarak anlamlı risk artışı getirmezken ($P=0.0709$), kombine olarak görüldüğünde istatistiksel olarak anlamlı risk artışı getirmektedir ($P<0.0001$). Literatürde izole RP için yayınlanan en geniş kapsamlı dört önemli çalışmada olabilirlik oranları 1,5 ile 1,9 arasında değişmektedir (6, 11-13). Çalışmamızın sonucu istatistiksel sonuç açısından uyumludur, ancak saptadığımız olabilirlik oranı biraz daha yüksek bulunmuştur. Aagaard-Tillery ve arkadaşlarının yaptığı izole ve kombine verileri değerlendiren çalışmada RP için olabilirlik oranı 5,5 olarak verilmiştir. İstatistiksel sonuç açısından çalışmamızın sonucuyla uyumludur (14). RP grubu ile diğer hastalar renal patolojiler ve özellikle hidronefroz açısından karşılaştırıldığında arada istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.0015$). Renal patolojiler açısından RP için olabilirlik oranı 3,76 olarak bulundu.

Hafif ventrikülomegali izlenen 27 olgunun hiçbirinde ek anomaliye rastlanmadı. Dolayısı ile literatür bilgisi ile de uyumlu olarak hafif ventrikülomegali trizomi 21 açısından risk artışı getirmektedir.

Tek umbilikal arter (TUA) minör anomali saptanan 369 vakanın 13'ünde (%3,5) izole olarak, 3'ünde (%0,8) diğer minör anomalilerle kombine olarak izlendi. İzole ve kombine olanlar bir arada değerlendirildiğinde 16 (%4,3) TUA tespit edildi. Çalışma grubumuzda izole TUA'lerin prevalansı %1,4, toplam TUA'lerin prevalansı %2,2 olarak hesaplandı. Literatürde rutin ikinci düzey ultrasonografi sırasında izlenme sıklığı değişik yayınlarda %1 ile %4,6 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir (23). Bulgularımız literatürle uyumludur. TUA hem izole olarak izlendiğinde, hem de kombine olarak görüldüğünde trizomi 21 açısından istatistiksel olarak anlamlı risk artışı getirmemektedir ($P=0.2432$,

P=0.3260). Literatürde genel kanı Down sendromunun TUA ile yakın bir ilişkisinin olmadığı yönündedir (24). Ancak Granese ve arkadaşlarının 12672 gebe üzerinde yaptıkları bir çalışmada TUA'nın Down sendromu ile ilişkili olduğu ortaya konmuş ve hatta olabilirlik oranı 42,9 olarak verilmiştir. Çalışmamızın sonucu istatistiksel sonuç açısından değerlendirildiğinde majör anomali ile birlikte değilse, TUA'nın trizomi 21 açısından risk artışına yol açmadığı yönündedir ve literatürün geneliyle uyumludur.

Nazal kemik hipoplazisi (NKH) minör anomali saptanan 369 vakanın 7'sinde (%1.9) izole olarak, 7'sinde de (%1.9) diğer minör anomalilerle kombine olarak izlendi. İzole ve kombine olanlar bir arada değerlendirildiğinde 14 (%3.8) NKH tespit edildi. Çalışma grubumuzda izole NKH'lerinin prevalansı %0.2, toplam NKH'lerinin prevalansı %0.4 olarak hesaplandı. Literatürde rutin ikinci düzey ultrasonografi sırasında nazal kemiğin hipoplazisinin ya da hiç izlenmemesinin sıklığı %0.1 ile 0.5 arasında bildirilmiştir (20, 22). Bulgularımız literatürle uyumludur. NKH olgularında izole olarak izlenen grupta hiç trizomi 21 vakası tespit edilmezken, izole ve kombine olan grupta 2 trizomi 21 vakası tespit edildi. Olabilirlik oranı 19.2 olarak hesaplandı. NKH kombine olarak izlendiğinde trizomi 21 açısından anlamlı risk artışı getirmektedir (P<0.0001). Nazal kemik yokluğunun olabilirlik oranı 83 gibi çok yüksek bir değer iken, ikinci trimesterde bir fetusta izole bir bulgu olarak izlendiğinde olabilirlik oranının ne olacağına dair bir veri yoktur (21). İstatistiksel sonuç açısından çalışmamızın sonucuyla uyumludur.

Uzun kemiklerde kısalık (UKK) minör anomali saptanan 369 vakanın 7'sinde (%1.9) izole olarak, 14'sinde de (%3.8) diğer minör anomalilerle kombine olarak izlendi. Tüm olgularımızda hem femur hem de humerus boyu kısa olarak değerlendirildi. İzole ve kombine olanlar bir arada değerlendirildiğinde 21 (%5.7) UKK tespit edildi. Çalışma grubumuzda izole UKK'nın prevalansı %0.2, toplam UKK'nın prevalansı %0.6 olarak hesaplandı. UKK için olabilirlik oranı izole olarak izlenenler için 46.1, izole ve kombine olarak izlenenlerin tümü için 46.1 olarak hesaplandı. Hem izole olarak izlendiğinde, hem de kombine olarak görüldüğünde UKK trizomi 21 açısından istatistiksel olarak anlamlı risk artışı getirmektedir (P<0.0001, P<0.0001). Down sendromunun tanınmasında humerus uzunluğu ile femur uzunluğunun birlikte değerlendirilmesinin yanlış pozitiflik oranlarında anlamlı bir düşüş sağladığı görülmüştür. Hem humerusu hem de femuru kısa olarak izlenen fetusların yaklaşık olarak 11 kat artmış riskle karşı karşıya oldukları birçok çalışmada bildirilmiştir (4). Çalışmamızın sonucu istatistiksel sonuç açısından uyumludur.

SONUÇ

Ultrasonografik tarama 1. ve 2. trimester tarama testleri ile birlikte fetal anöploidi taramasının vazgeçilmez bir parçasıdır. İzole minör anomali saptanması ile kombine minör anomali saptanması arasında anöploidi açısından istatistiksel olarak an-

lamlı fark vardır. Ailelerin girişimsel testlere yaklaşımına dair sonuçlarımız ailelerin yüksek risk kavramını, izole ve kombine minör anomali kavramına göre daha iyi anladığını ortaya koymuştur. İzole olarak izlediğimiz minör anomalilerden hiperekojen barsak ve uzun kemiklerde kısalık trizomi 21 riskini istatistiksel olarak anlamlı oranda arttırdığı saptanırken; izole ve kombine olarak izlenen tüm minör anomaliler değerlendirildiğinde hiperekojen intrakardiyak odak, hiperekojen barsak, renal piyelektazi nazal kemik hipoplazisi, uzun kemiklerde kısalık trizomi 21 riskini istatistiksel olarak anlamlı oranda arttırdığı saptanmıştır. Ayrıca hiperekojen barsak olgularında kistik fibrozis riski, renal piyelektazi olgularında ise hidronefroz ve veziköüretal reflü gibi üriner sistem patolojilerinin görülme riski istatistiksel olarak anlamlı oranda artmıştır.

KAYNAKLAR

1. Jacobs PA, Browne C, Gregson N, Joyce C, White H. Estimates of the frequency of chromosome abnormalities detectable in unselected newborns using moderate levels of banding. *J Med Genet.* 1992 Feb;29(2):103-8.
2. Chou CY, Peng FS, Lee FK, Tsai MS. The Mid-trimester Genetic Ultrasound: Past, Present and Future. *J Med Ultrasound* 2009;17(3):143-156
3. Nicolaidis KH. Screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003 Apr;21(4):313-21.
4. Benacerraf BR. The role of the second trimester genetic sonogram in screening for fetal Down syndrome. *Semin Perinatol.* 2005 Dec;29(6):386-94. Review.
5. Raniga S, Desai PD, Parikh H. Ultrasonographic soft markers of aneuploidy in second trimester: are we lost? *Med-GenMed.* 2006 Jan 11;8(1):9.
6. Smith-Bindman R, Hosmer W, Feldstein VA, et al: Second-trimester ultrasound to detect fetuses with Down syndrome: A meta-analysis. *JAMA* 285:1044-1055, 2001
7. Benacerraf BR, Mandell J, Estroff JA, et al. Fetal pyelectasis: a possible association with Down syndrome. *Obstet Gynecol* 1990;76:58-60.
8. Antsaklis PG, Souka PA, Antsaklis A. Echogenic intracardiac focus: A review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 5(3): 186-193, 2005
9. Roberts DJ, Genest D. Cardiac histologic pathology characteristic of trisomies 13 and 21. *Human Pathology* 23: 1130-1140, 1992
10. Bromley B, Lieberman E, Laboda LA, et al. Echogenic intracardiac focus, a sonographic sign for Down Syndrome?. *Obstet Gynecol* 86: 998-1001, 1995
11. Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, Benacerraf BR. The genetic sonogram, a method for risk assessment for Down syndrome in the mid trimester. *Journal Ultrasound Med* 21: 1087-1096, 2002.
12. Nyberg DA, Luthy DA, Resta RG, et al. 1998. Age-adjusted ultrasound risk assessment for fetal Down's syndrome during the second trimester: description of the method and analysis of 142 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol* 12: 8-14, 1998

13. Nyberg DA, Souter VL, El-Bastawissi A, et al. Isolated sonographic markers for detection of fetal Down syndrome in the second trimester of pregnancy. *J Ultrasound Med* 10: 1053–1063, 2001
14. Aagaard-Tillery KM, Malone FD, Nyberg DA, et al. Role of second-trimester genetic sonography after Down syndrome screening. *Am J Obstet Gynecol* 114: 1189–1196, 2009
15. Clark SL, DeVore GR, Sabey PL. Prenatal diagnosis of cysts of the fetal choroid plexus. *Obstet Gynecol* 1988;72:585–6.
16. Chinn DH, Miller EI, Workty LM, Towers CV. Sonographically detected choroid plexus cysts: frequency and association with aneuploidy. *J Ultrasound Med* 1991;10:255–8.
17. Benacerraf BR, Harlow B, Figoletto FD. Are choroid plexus cysts an indication for second trimester amniocentesis? *Am J Obstet Gynecol* 1990;162: 1000–6.
18. Snijders RJ, Shawa L, Nicolaides KH. Fetal choroid plexus cysts and trisomy 18: assessment of risk based on ultrasound findings and maternal age. *Prenat Diagn* 1994;14:1119–27.
19. Bromley B, Lieberman R, Benacerraf BR. Choroid plexus cysts: not associated with Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;8:232–5.
20. Cicero S, Curcio P, Papageorghiou A, et al. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11–14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet* 2001;358: 1665–1667.
21. Bromley B, Lieberman E, Shipp T, et al. Fetal nasal bone length: a marker for Down syndrome in the second trimester. *J Ultrasound Med* 2002, 21: 1387–1394.
22. Benoit B, Chaoui R. Three-dimensional ultrasound with maximal mode rendering: a novel technique for the diagnosis of bilateral or unilateral absence or hypoplasia of nasal bones in second-trimester screening for Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005, 25: 19–24.
23. Heifetz SA. Single umbilical artery. A statistical analysis of 237 autopsy cases and review of the literature. *Perspect Pediatr Pathol*. 1984 Winter;8(4):345-78
24. Byrne J, Blanc WA. Malformations and chromosome anomalies in spontaneously aborted fetuses with single umbilical artery. *Am J Obstet Gynecol*. 1985;151:340-342.

Klinik Bir Çocuk-Ergen Örnekleminde Dehb İlişkili Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi

Evaluation of ADHD Related Quality of Life in a Clinical Sample of Children and Adolescents

Fahri ÇELEBİ¹, Dilek ÜNAL²

1. Zeynep Kamil Kadın Doğum ve Çoc. Hastalıkları Eğt. ve Arş. Hast., Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı, İstanbul, Türkiye, (Uzm. Dr.)
2. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Ankara, Türkiye, (Dr. Öğr. Üyesi)

ÖZET

Amaç: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), çocuk ve ergenlerde işlevselliği bozan ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilen bir bozukluktur. Çalışmamızda, DEHB'nin yaşam kalitesi üzerine etkisini ve DEHB'li çocuk ve ergenlerde yaşam kalitesini etkileyen değişkenleri araştırmak amaçlanmıştır.

Gereçler ve Yöntem: Çalışmamıza DEHB tanısı konulan 8-18 yaş aralığında 49 olgu dahil edilmiştir. DEHB tanısı klinik görüşme ile DSM-5 tanı ölçütlerine göre konulmuş ve DEHB tanısı alan olgulara Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli-Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-T) uygulanarak DEHB alt tipleri ve diğer eş tanılar belirlenmiştir. Çocuk ve ergenlerde yaşam kalitesini değerlendirmek için DEHB yaşam kalitesi ölçeği (DEHB YKÖ) uygulanmış ve DEHB belirtileri Conners' Anne Baba Derecelendirme Ölçeği (CADÖ) ile değerlendirilmiştir. Sosyoekonomik düzey (SED) ilk klinik görüşmede klinisyen tarafından Hollingshead-Redlich Ölçeği kullanılarak belirlenmiştir.

Bulgular: Araştırmaya katılan 49 hastanın (12 kız/37 erkek), ortalama yaşı 11.15 (Min:8, Max:14.5, SD:1.53) olarak saptanmıştır. CADÖ toplam puanı ortalaması 44.59 (SD:18.8), DEHB YKÖ Ev toplam puanı ortalaması 57.51 (SD:15.49) ve DEHB YKÖ Okul toplam puanı ortalaması 57.97 (SD:14.51) olarak bulunmuştur. Cinsiyet, yaş, SED, DEHB alt tipi, DEHB belirti şiddeti ve psikiyatrik eş tanı ile DEHB yaşam kalitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Sonuç: DEHB kronik gidişli, çocuğun günlük yaşamını olumsuz yönde etkileyen bir bozukluktur. Klinisyenlerin DEHB'li çocuk ve ergenleri değerlendirirken sadece belirti şiddeti ve klinik özellikleri değil, aynı zamanda DEHB'nin kendisinin çocuğun hayat konforu üzerine etkilerini de dikkate almaları önemlidir.

Anahtar Kelimeler: yaşam kalitesi, DEHB, çocuklar, ergenler

ABSTRACT

Objective: Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is a psychiatric disorder that interrupts functionality and impairs life quality. Our aim in this study is to determine the effect of ADHD related quality of life and the factors which may be related with the quality of life in children and adolescents who have ADHD.

İletişim

Sorumlu Yazar: Fahri ÇELEBİ

Adres: Zeynep Kamil Kadın Doğum ve Çocuk Hast. Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Kliniği, Üsküdar, İstanbul
Tel: +90 (505) 391 19 85

E-Posta: fahricelebi@yahoo.com

Makale Geliş: 11.12.2018

Makale Kabul: 14.04.2019

DOI: http://dx.doi.org/10.16948/zktipb.495103

Material and Methods: 49 children and adolescents with a diagnosis of ADHD were included in this study. ADHD diagnosis was made in the first clinical interview according to DSM-V and Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children--Present and Lifetime Version (K-SADS-PL) was administered to assess the ADHD subtypes and comorbid psychiatric diagnoses. Socioeconomic status was determined by using the Hollingshead-Redlich scale. To assess the quality of life, ADHD quality of life scale (ADHD QoL) was used. Conners' parent rating scale (CPRS) was filled by the parents of the children to investigate the severity of ADHD symptoms.

Results: The mean age of the patient group (12 girls/37 boys) was 11.15 (SD:1.53). Mean total score of the CPRS was 44.59 (SD:18.8). According to the ADHD QoL scale, total home subscale mean score was 57.51 (SD:15.49) and total school subscale mean score was 57.97 (SD:14.51). No significant relationship was found between the quality of life and age, sex, symptom severity and psychiatric comorbidities.

Conclusion: ADHD is a chronic disorder which has negative impact on daily life. It is important for clinicians not only to consider the clinical conditions and symptom severity, but also the impact of ADHD on life comfort while evaluating children and adolescents with ADHD.

Keywords: quality of life, ADHD, childrens, adolescents

GİRİŞ

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) çocuk ve ergenlerin %3-12'sini etkileyen, dikkat eksikliği, aşırı hareketlilik ve dürtüsellik belirtileri ile seyreden bir nörogelişimsel bozukluktur^(1,4). Ülkemizde yapılan çalışmalarda Türk çocuklarında DEHB sıklığının diğer ülkelerle benzer olduğu gösterilmiştir⁽⁵⁾. DEHB'ye çeşitli psikiyatrik bozukluklar eşlik edebilir. DEHB tanısı alan çocuk ve ergenlerde psikiyatrik eş tanı sıklığının %70'in üzerinde olduğu ileri sürülmüştür⁽⁶⁻⁹⁾. DEHB'li çocuk ve ergenler sıklıkla okul başarısı, akran ilişkileri, aile içi ilişkiler ve sosyal ortamlarda çeşitli zorluklar yaşamaktadır^(10,11). Tüm bu sosyal, akademik ve duygusal aksaklıklar DEHB'li çocukların yaşamında belirgin işlev kaybına neden olmakta ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilmektedir^(1,4).

Yaşam kalitesi kişinin yaşamdaki konumunu fiziksel, psikolojik ve sosyal işlevsellik açısından algılayışını ifade eder⁽¹²⁾. Psikiyatrik ve fiziksel hastalıklarda yaşam kalitesi son dönemlerde artan bir şekilde araştırmalara konu olmaktadır. Buna paralel olarak, son yıllarda DEHB'li çocuklar ve ergenlerde yaşam kalitesini ve yaşam kalitesini etkileyen faktörleri araştıran çalışmaların sayısı artmaktadır. DEHB'li çocuklarda DEHB olmayan

çocuklara göre yaşam kalitesinin psikososyal alan başta olmak üzere daha düşük olduğu bildirilmiş ve yaşam kalitesine etki edebileceği düşünülen çeşitli faktörler incelenmiştir (10,13-16). Yıldız ve ark. (2010) da DEHB'li çocuk ve ergenlerde DEHB'li olmayanlara göre yaşam kalitesinin daha düşük olduğunu bildirmişler ve psikiyatrik eş tanıların yaşam kalitesini etkileyebileceğini ileri sürmüşlerdir (1). Çocuk ve ergenlerde DEHB tedavisi ile yaşam kalitesi artışı görülmüş (4,17-20), ayrıca psikososyal işlevselliği artıracak yaklaşımların da medikal tedavi ile birlikte DEHB'li çocuklarda yaşam kalitesine olumlu etki edebileceği öngörülmüştür (10).

DEHB çocuk ve ergenlerde işlevselliği bozan ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyen bir bozukluktur. DEHB'nin tıbbi tedavisinin yanında yaşam kalitesini etkileyen etmenlerin de değerlendirilmesinin hem çocukların hem de ailelerin işlevselliğine olumlu katkı sunabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda DEHB'nin yaşam kalitesi üzerine etkisini ve DEHB'li çocuk ve ergenlerde yaşam kalitesini etkileyen değişkenleri araştırmak amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamıza Zeynep Kamil Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Psikiyatrisi polikliniğine 01.10.2018 ve 31.11.2018 tarihleri arasında başvuran ve DEHB tanısı konulan 8-18 yaş aralığında 49 olgu dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalar henüz DEHB tedavisi başlanmamış, kronik bir fiziksel hastalığı olmayan ve mental retardasyon, otizm spektrum bozukluğu veya psikotik bozukluk tanısı almayan hastalardan oluşmaktadır.

Çalışmaya katılmayı kabul eden çocuklar ve aileleri ile klinik görüşme yapılmış ve ölçekler uygulanmıştır. DEHB tanısı klinik görüşme ile DSM-5 tanı ölçütlerine göre konulmuş ve DEHB tanısı alan olgulara Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi şimdi ve Yaşam Boyu şekli-Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-T) uygulanarak DEHB alt tipleri ve diğer eş tanıları belirlenmiştir. Çocuk ve ergenlerde yaşam kalitesini değerlendirmek için DEHB yaşam kalitesi ölçeği uygulanmış ve DEHB belirtileri Conners' Anne Baba Derecelendirme Ölçeği ile değerlendirilmiştir. Sosyoekonomik düzey (SED) ilk klinik görüşmede klinisyen tarafından Hollingshead-Redlich Ölçeği (21) kullanılarak belirlenmiştir (Araştırmada ,1-2 yüksek SED, 3 orta SED, 4-5 düşük SED olarak tanımlanmıştır).

Hollingshead Redlich Ölçeği: Anne ve babadan en yüksek düzeyde olanın meslek ve eğitim durumlarını esas alarak, belirli bir süre için ulaşılmış en üst düzeyi yansıtan genel bir ölçüm yapmaktadır. Ölçekte beş ayrı sosyoekonomik-sosyokültürel düzey tanımlanmıştır. En yüksek sosyoekonomik düzey 1, en düşük olan ise 5 olarak belirtilmiştir.Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli-Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-T): Çocuklarda ve ergenlerde DSM-4TR kriterlerine göre psikiyatrik tanıların değerlendirildiği

yarı yapılandırılmış bir görüşme aracıdır. Orjinal versiyonu Kauffmann ve arkadaşları (1977) (22) tarafından yapılmış olup Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Gökler ve ark. (2004) tarafından yapılmıştır (23).

DEHB Yaşam Kalitesi Ölçeği (DEHB-Y-KÖ): DEHB olan çocukların yaşam kalitesinin değerlendirilmesini amaçlar. 5'li likert tipi bir ölçektir. Bilişsel, sosyal ve psikolojik alt boyutları vardır. Bunlar ev ve okul için ayrı hesaplanır. Ölçek puanlarının toplanması ile elde edilen ham puanlar özel bir formül ile 0-100 arasında olan tam puana çevrilir. Tam puan 100'e ne kadar yakınsa yaşam kalitesinin o kadar iyi olduğunu, 100'den ne kadar uzaksa yaşam kalitesinin o kadar kötü olduğunu ifade eder. Ölçek Dolgun ve ark. (2005) tarafından geliştirilmiştir (24).

Conners Anne Baba Derecelendirme Ölçeği (CADÖ): Conners tarafından geliştirilen (25), 48 maddeden ve altı alt ölçekten (Davranım Sorunları, Ataklık/Hiperaktivite, Karşı Gelme, Öğrenme Sorunları, Kaygı ve Psikosomatik Belirtiler) oluşmaktadır. Ölçekteki ifadeler dörtlü likert tipi bir ölçek üzerinden yanıt verilmektedir. Yüksek puan, belirtilerin yoğun olduğunu ifade etmektedir. CADÖ-48'in dilimize uyarlama çalışmaları Dereboy ve arkadaşları (2007) tarafından yapılmıştır (26).

İstatistiksel analizler SPSS 22.00 de yürütülmüştür. Sosyodemografik verilerin dağılımı sayı, yüzde, ortalama olarak belirtilmiş, değişkenler normal dağılım göstermediği için Spearman korelasyon analizi yapılmıştır. p<0.05 düzeyi anlamlı olarak kabul edilmiştir..

BULGULAR

Çalışmamıza katılan 49 hastanın 12'si (%24.5) kız, 37'si (%73.9) erkek, hastaların yaş ortalaması 11.15 (Min:8, Max:14.5, SD:1.53) olarak saptanmıştır. Hollingshead Redlich Ölçeği'ne göre grubun %40.8'i 4.sosyoekonomik düzey (SED), %38.8'i 3. SED, %16.3'ü 2. SED ve %4.1'i 5.SED içerisinde yer almaktadır.

DEHB alt tipleri açısından bakıldığında, 36 hastada (%73.5) bileşik tip DEHB ve 13 hastada (%26.5) dikkat eksikliği baskın tip DEHB bulunmuştur. 24 hastada (%49) herhangi bir eş tanı bulunmazken, 25 hastada (%51) DEHB'ye ek en az bir eş tanı ve 11 (%22) hastada DEHB'ye ek olarak birden fazla ek tanı bulunduğu saptanmıştır (Tablo 1).

Tablo 1: DEHB alt tipi, psikiyatrik/fiziksel hastalık eştanısı, ailede tanı konmuş psikiyatrik hastalık dağılımı, n(%).

Sayı (Yüzde)	n (%)
DEHB bileşik alt tip	36 (%73.5)
DEHB dikkat eksikliği baskın alt tip	13 (%26.5)
Psikiyatrik eştanı var	25 (%51)
Psikiyatrik eştanı yok	24 (%49)
Fiziksel hastalık eştanısı yok	46 (%94)
Fiziksel hastalık eştanısı var	3 (%6)
Ailede tanı konmuş psikiyatrik hastalık var	10 (%20.4)
Ailede tanı konmuş psikiyatrik hastalık yok	39 (%79.6)

3 (%6) çocukta DEHB'ye ek fiziksel bir hastalık görülmüştür. DEHB'ye eşlik eden psikiyatrik bozukluklar sırasıyla anksiyete bozuklukları (%46.9), karşı olma karşı gelme bozukluğu (%8.1), tik bozukluğu (%4.05) ve enkopresis-enuresis (%1) olarak tespit edilmiştir.

CADÖ toplam puanı ortalaması 44.59 (SD:18.8), DEHB YKÖ Ev toplam puanı ortalaması 57.51 (SD:15.49) ve DEHB YKÖ Okul toplam puanı ortalaması 57.97 (SD:14.51) olarak bulunmuştur (Tablo 2).

Tablo 2: CADÖ ve DEHB YKÖ Alt Ölçekleri ve Toplam Puanlarının Ortalaması.

	Ortalama	+SD
CAB 1-DS	11.88	8.090
CAB 1-AH	7.20	3.227
CAB 1-OS	7.94	3.556
CAB1-KG	3.86	3.00
CAB 1-K	10.37	4.48
CAB 1-PS	3.35	2.496
CAB total	44.5918	18.88884
DEHB YKÖ ev_bilişsel	50.6122	17.30946
DEHB YKÖ ev_sosyal	58.5714	19.60548
DEHB YKÖ ev_psikolojik	63.3673	19.58256
DEHB YKÖ okul_bilişsel	49.2857	17.43291
DEHB YKÖ okul_sosyal	60.1531	19.61483
DEHB YKÖ okul_psikolojik	64.4898	17.29779
DEHB YKÖ ev_total	57.5170	15.49855
DEHB YKÖ okul_total	57.9762	14.51572

CAB: Conners Anne Baba Derecelendirme Ölçeği, **DS:** Davranım Sorunu, **AH:** Ataklık/Hiperaktivite, **OS:** Öğrenme Sorunu, **KG:** Karşı Gelme, **K:** Kaygı, **PS:** Psikosomatik Belirtiler, alt ölçek ve CAB total puan ortalamaları tabloda belirtilmiştir. **SD:** Standart deviasyon.

DEHB YKÖ ev: Ev için hesaplanan yaşam kalitesi, **DEHB YKÖ okul:** Okul için hesaplanan yaşam kalitesi, bilişsel sosyal psikolojik alt boyut ve total puan ortalamaları tabloda belirtilmiştir.

DEHB'de yaşam kalitesi ile ilişkili olabilecek etkenleri değerlendirmek amacıyla yapılan korelasyon analizinde CADÖ alt ölçek ve toplam puanları ile DEHB yaşam kalitesi alt boyutları ve ev-okul toplam puanları arasında bir ilişki bulunmamıştır. Ayrıca cinsiyet, yaş, SED, DEHB alt tipi, psikiyatrik eş tanı ve ailede psikiyatrik bozukluk varlığı ile DEHB yaşam kalitesi arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır.

TARTIŞMA

Çalışmamızda DEHB'li çocuklarda yaşam kalitesi değerlendirilmiş ve yaşam kalitesine etki edebilecek faktörler araştırılmıştır. Çalışma grubunda erkek/kız oranının 3/1 olduğu görülmektedir. DEHB alt tipleri açısından incelendiğinde de de kombine tipin ağırlıkta olduğu ve bunu de alt tipinin izlediği görülmektedir. Bu bulgular yazındaki diğer çalışmalarla uyumludur^(9,10). Grubun YKÖ ortalama puanları göz önüne alındığında yaşam kalitesinin hem alt ölçek hem de genel puanlarının düşük olduğu görülmüştür. Ancak yaş, cinsiyet, ek tanı ve DEHB şiddetinin düşük yaşam kalitesi ile ilişkili

olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. DEHB'nin varlığı diğer değişkenlerden bağımsız olarak başlı başına çocuğun günlük hayatını olumsuz etkileyebilmektedir. Çalışmamızda bulduğumuz benzer şekilde, DEHB'li çocuk ve ergenlerde yaşam kalitesi üzerine yapılmış önceki çalışmalarda da DEHB'li çocuklarda yaşam kalitesi algısının düşük olduğu bildirilmektedir^(11-16,27). DEHB'de yaşam kalitesine etki edebilecek değişkenler açısından bakıldığında, DEHB alt tipleri arasında yaşam kalitesi açısından fark olmadığını bildiren çalışmalarla^(4,28) bizim bulgularımız örtüşmektedir. DEHB'de eş tanılarının yaşam kalitesine etkileri incelendiğinde yazında farklı sonuçlar olduğu görülmektedir. Kimi çalışmalar^(13,18) DEHB'de eş tanılarının yaşam kalitesine olumsuz etki ettiğini ileri sürerken kimi çalışmalarda da⁽⁴⁾ DEHB'li çocuk ve ergenlerde eş tanılarının yaşam kalitesine etki etmediği sonucuna ulaşılmıştır. Bizim çalışmamızdaki bulgular DEHB'de eş tanılarının yaşam kalitesi ile ilişkili olmadığını yönündedir. Bu DEHB'nin başlı başına yaşam kalitesini bozması, örneklemimizin küçüklüğü veya eş tanı dağılımımızla ilgili olabilir.

Çalışmamıza dahil edilen olguların sayısı, örneklem polikliniğe başvuran olgulardan seçilmesi ve çalışmaya bir kontrol grubunun dahil edilmemesi sonuçların genellenmesini zorlaştırmaktadır. Ayrıca çalışmamızda yaşam kalitesi sadece çocuk ve ergenlerin gözünden değerlendirilmiştir. Dolayısıyla, yaşam kalitesi için ebeveyn değerlendirmesi alınmaması bir kısıtlılık olarak düşünülebilir. Farklı sonuçlar, bu çalışmalarda farklı ölçüm araçları kullanılmasıyla da ilişkili olabilir.

Sonuç olarak, DEHB kronik gidışli, çocuğun günlük yaşamını etkileyen bir bozukluktur. Çalışmamızda DEHB belirtilerinin şiddetli veya hafif olmasına veya DEHB'ye eşlik eden psikiyatrik bozukluk varlığına bakılmaksızın, DEHB'nin tek başına çocuklarda yaşam kalitesini olumsuz etkileyebileceği sonucuna ulaşılmıştır. Klinisyenlerin DEHB'li çocuk ve ergenleri değerlendirirken sadece belirti şiddeti ve klinik özellikleri değil, aynı zamanda DEHB'nin kendisinin çocuğun hayat konforunu ne kadar etkileyebileceğini de dikkate almaları önemlidir. Bu doğrultuda sadece medikal tedavi ile DEHB belirtilerinin giderilmesinin yaşam kalitesi üzerine kısıtlı bir etki yapacağı, medikal tedaviye ek olarak uygulanacak psikoeğitim programları ve aile-okul çalışmaları ile çocukların günlük hayatta yaşadığı zorlukların ele alınmasının da bu çocukların yaşam kalitelerinin artırılmasına yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Bu konuda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Yıldız Ö, Çakın Memik N, Ağaoğlu B. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tanılı Çocuklarda Yaşam Kalitesi: Kesitsel Bir Çalışma. *Nöropsikiyatri Arşivi*. 2010; 47:314-8
2. Floet AM, Scheiner C, Grossman L. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatr Rev* 2010; 31:56-69.
3. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th ed. Washington (DC): American Psychiatric Association; 2013.

4. Kuygun Karci C, Toros F, Yolga Thiroğlu A, Metin Ö. Ergenlerde Metilfenidat Tedavisinin Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi. *Dusunen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences*.2018;31:11-20
5. Altın M, Alev L, Öztürk M, Abalı O, Akay A, Zoroğlu S et al. Türkiye 'de Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda Tedavi Uygulamaları ve Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi: 12 Aylık Prospektif Gözlemsel Bir Çalışma. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi*.2012;19 (1).
6. Souza I, Pinheiro MA, Denardin D, Mattos P, Rohde LA. Attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbidity in Brazil: comparisons between two referred samples. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2004 Aug;13 (4):243-8.
7. Byun H, Yang J, Lee M, Jang W, Yang JW, Kim JH, Hong SD, Joung YS. Psychiatric comorbidity in Korean children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder: psychopathology according to subtype. *Yonsei Med J*. 2006 Feb 28;47 (1):113-21.
8. Ghanizadeh A. Psychiatric comorbidity differences in clinic-referred children and adolescents with ADHD according to the subtypes and gender. *J Child Neurol*. 2009 Jun;24 (6):679-84. doi: 10.1177/0883073808331086.
9. Hergüner S, Hergüner A. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu olan Çocuk ve Ergenlerde Eşlik Eden Psikiyatrik Bozukluklar. *Nöropsikiyatri Arşivi*. 2012;49:114-18.
10. Göker Z, Aktepe E, Kandil S. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Tanılı Çocuk ve Ergenlerin Benlik Saygıları ve Yaşam Kaliteleri. *Yeni Sempozyum Dergisi*.2011; 49 (4):209-16.
11. Kandemir H, Kılıç BG, Ekinci S, Yüce M. An evaluation of the quality of life of children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and their families. *Anadolu Psikiyatri Derg*. 2014;15 (3):265-71.
12. Danckaerts M, Sonuga-Barke EJ, Banaschewski T, Buitelaar J, Döpfner M, Hollis C et al. The quality of life of children with attention deficit/hyperactivity disorder: a systematic review. *Eur Child Adolesc Psychiatry*.2010;19 (2):83-105.
13. Klassen AF, Miller A, Fine S. Health-related quality of life in children and adolescents who have a diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2004;114 (5):541-7
14. Topolski TD, Edwards TC, Patrick DL, Varley P, Way ME, Buesching DP. Quality of life of adolescent males with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Atten Disord*. 2004;7 (3):163-73.
15. Escobar R, Soutullo CA, Hervas A, Gastaminza X, Polavieja P, Gilaberte I. Worse quality of life for children with newly diagnosed attention-deficit/hyperactivity disorder, compared with asthmatic and healthy children. *Pediatrics*. 2005;116 (3):364-9.
16. Yürümez E, Kılıç BG. Relationship Between Sleep Problems and Quality of Life in Children With ADHD. *J Atten Disord*. 2016 Jan;20 (1):34-40.
17. Matza LS, Rentz AM, Secnik K, Swensen AR, Revicki DA, Michelson D et al. The link between health-related quality of life and clinical symptoms among children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Dev Behav Pediatr* 2004; 25:166-74.
18. Newcorn JH, Spencer TJ, Biederman J, Milton DR, Michelson D. Atomoxetine treatment in children and adolescents with attentiondeficit/ hyperactivity disorder and comorbid oppositional defiant disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; 44:240-8.
19. Prasad S, Harpin V, Poole L, Zeitlin H, Jamdar S, Puvaendran K; SUNBEAM Study Group. A multi-centre, randomised, openlabel study of atomoxetine compared with standard current therapy in UK children and adolescents with attention-deficit/ hyperactivity disorder (ADHD). *Curr Med Res Opin* 2007;23:379-94.
20. Flapper BC, Schoemaker MM. Effects of methylphenidate on quality of life in children with both developmental coordination disorder and ADHD. *Dev Med Child Neurol* 2008;50:294-299.
21. Hollingshead AB, Redlich F C. Social class and mental illness: A community study. New York: Wiley; 1958.
22. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, et al. Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997;36:980–988.
23. Gökler B, Ünal F, Pehlivan Türk B, et al. Reliability and validity of schedule for affective disorders and schizophrenia for school age children – present and lifetime version-turkish version (K-SADS-PL-T). *Turk J Child Adolesc Ment Health*. 2004;11:109–116.
24. Dolgun G, Savaşer S, Yazgan Y. Dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğuolan 8-12 yaş grubu çocuklarda yaşam kalitesi ölçeğinin (DE/HB-YKÖ) geliştirilmesi. *Hemşirelikte Araştırma Geliştirme Dergisi*. 2005;1-2.
25. Conners CK, Barkley RA. Rating scales and checklists for child psychopharmacology. *Psychopharmacol Bull*. 1985;21:809–843.
26. Dereboy Ç, Şenol S, Şener Ş, Dereboy İF. Conners kısa form öğretmen ve ana baba derecelendirme ölçeklerinin geçerliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2007;18 (1):48–58.
27. Sawyer MG, Whaites L, Rey JM, Hazell PL, Graetz BW, Baghurst P. Health-related quality of life of children and adolescents with mental disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002;41 (5):530-7.
28. Dallos G, Miklósi M, Keresztény Á, Velő S, Szentiványi D, Gáboros J. Self- and Parent-Rated Quality of Life of a Treatment Naïve Sample of Children With ADHD: The Impact of Age, Gender, Type of ADHD, and Comorbid Psychiatric Conditions According to Both a Categorical and a Dimensional Approach. *J Atten Disord*. 2017 Jul;21 (9):721-730

Pediatric Polikliniğinden Ortopedi Bölümüne Danışılan 0-3 Yaş Arası Ardışık 100 Hastanın Analizi

Analysis of Consecutive 100 Patients Aged Between 0-3 Years Who were Consulted
with The Orthopedics Department by Pediatrics Outpatient Clinic

Op. Dr. Recep ÖZTÜRK¹, Dr. Murat Yasin GENÇOĞLU², Uz. Dr. Ömer Faruk ATEŞ³
Doç. Dr. Mahmut Nedim AYTEKİN⁴, Op. Dr. Orçun TOKTAŞ⁵

1. Polatlı Devlet Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

2. Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğt. ve Arş. Hastanesi, Çocuk Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

3. Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

4. Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

5. Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğt. ve Arş. Hast., Ort. ve Travmatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, 0-3 yaş arası erken çocukluk döneminde çocuk polikliniğinden ortopedi polikliniğine danışılan hastaların demografik verilerinin analizi amaçlandı.

Gereçler ve Yöntem: 2017- 2018 yılları arasında, çocuk polikliniğinden ortopedi polikliniğine konsulte edilen hastalar içinde, 0 ile 3 yaş arası yaşları olan ardışık yüz hastanın, yaşları, klinik bulguları ve ortopedik inceleme sonuçları retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Yaşları 1 ay ile 36 ay arası değişen, ortalama yaşları 17 ay olan 100 çocuk hastanın 54 ü kız, 46 sı erkek hasta idi. 14 farklı ön tanı ile hastalar ortopedi kliniğine danışıldı. En sık danışılma nedeni gelişimsel kalça displazisi ön tanısı idi (44 hasta). Danışılan hastaların 14 ünde gelişimsel kalça displazisi saptandı. İkinci en sık ön tanı, içe basma idi (25 hasta). Diğer daha nadir ön tanıları; doğumsal klavikula kırığı (9 hasta), tortikollis (4 hasta), pes equinovarus (4 hasta), o-bone (3 hasta), eklemlerden ses gelmesi (2 hasta), eklemlerde spastisite (2 hasta), planovalgus, sellülit, parmak ucunda yürüme, sakral kalkanma, polidaktili, tetik parmak ve brakial pleksus hasarı idi.

Sonuç: Çocuk hastalıkları kliniklerindeki 0-3 yaş arası erken çocukluk muayenelerinde en sık rastlanılan ortopedik patolojiler gelişimsel kalça displazisi ve içe basma olmakla birlikte, klinisyenin en az ondan fazla sık görülen ortopedik patoloji hakkında şüpheli olması önemlidir.

Anahtar Kelimeler: gelişimsel kalça displazisi, içe basma, erken çocukluk

ABSTRACT

Objective: In this study, we aimed to analyze demographic data of the children aged between 0 and 3 years who were consulted with the orthopedics department by pediatrics outpatient clinic.

Material and Methods: Ages, clinical findings, and radiologic examination outcomes of consecutive 100 patients who were consulted with the orthopedics department by pediatrics outpatient clinic between 2017 and 2018 were retrospectively studied.

İletişim

Sorumlu Yazar: Op. Dr. Recep ÖZTÜRK

Adres: Polatlı Devlet Hastanesi, Karapınar Mahallesi, Eskişehir Yolu Üzeri Abdülaziz Cad. No:2, 06900 Polatlı, Ankara, Türkiye

Tel: +90 (505) 463 47 94

E-Posta: ozturk_recep@windowslive.com

Makale Geliş: 06.01.2018

Makale Kabul: 02.04.2019

DOI: http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.429353

Results: Of the 100 pediatric patients aged between 1 month and 36 months with a mean age of 17 months, 54 were girls and 46 were boys. Orthopedics clinic was consulted with 14 different presumed diagnoses. The most common cause of consultation was the presumed diagnosis of developmental hip dysplasia (44 patients). Developmental hip dysplasia was detected in 14 of the consulted children. The second most common presumed was in-toeing (25 patients). The other less frequent presumed diagnoses included congenital clavicular fracture (9 patients), torticollis (4 patients), pes equinovarus deformity (4 patients), o-bone (3 patients), noisy joints (2 patients), articular spasticity (2 patients), planovalgus, cellulitis, toe walking, sacral hirsutism, polydactylism, trigger finger, and brachial plexus damage.

Conclusion: The most common orthopedic pathologies in the early childhood examination of pediatric patients aged between 0 and 3 years in pediatric clinic are developmental hip dysplasia and in-toeing, although clinicians should suspect of at least more than ten common orthopedic pathologies.

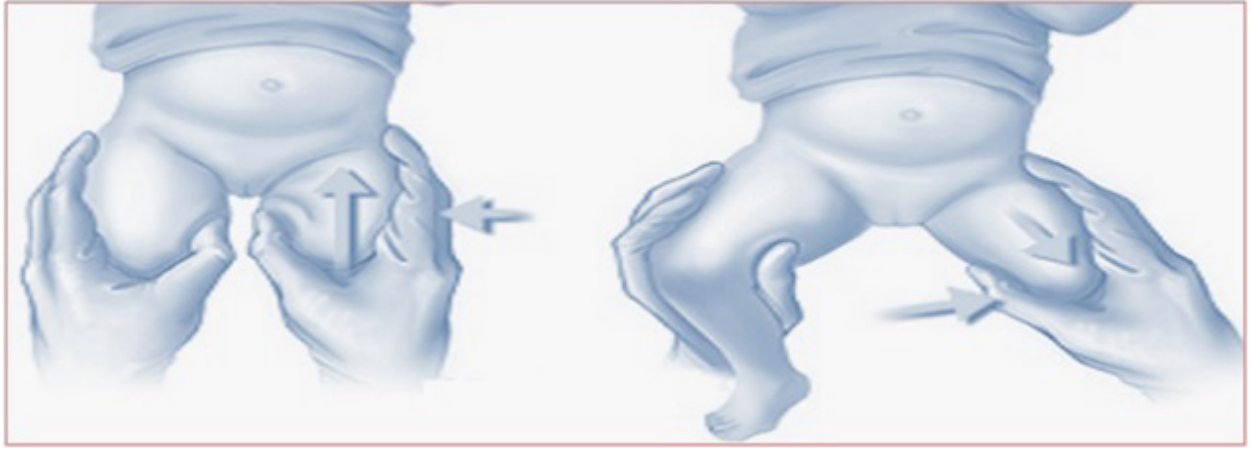
Keywords: developmental hip dysplasia, in-toeing, early childhood

GİRİŞ

1741 yılında, Paris Üniversitesinden Profesör doktor Nicholas Andry, düzgün ve çocuk anlamlarına gelen orthos ve paidios kelimelerini birleştirerek ortopedi terimini tanımlamıştır (1). Ancak ne yazık ki, kas-iskelet bakımı ile ilgili bilgi ve konfor, çocuk doktorları tarafından tüm ileri uzmanlık sistemlerinin en düşük seviyesini tarihsel olarak sıralamaktadır (2).

Çocuklar büyüklerin küçültülmüş hali değildir. Çocuk ortopedi bu sebeple büyüklerin ortopedik sorunlarından önemli farklılıklar gösterir. Pediatrik ortopedide, çeşitli hastalıkların, bozuklukların ve yaralanmaların etkileri en iyi şekilde, geçmiş büyüme temelinde analiz edilirken, tedaviler çoğunlukla, çocuğun gelecekteki çeşitli tipteki büyümesi ile ilgili varsayımlara dayanarak planlanır (3).

En sık görülen çocukluk çağı ortopedik hastalıkları gelişimsel kalça displazisi (GKD), pes equinovarus, pes planus, yürüme bozuklukları, tortikollis ve O bacaktır (4, 5). Bu çalışmada, pediatri polikliniğinden 0-3 yaş arası erken çocukluk döneminde ortopedi polikliniğine danışılan hastaların demografik verilerinin analizi amaçlandı.



Resim 1: Gelişimsel kalça displazisi muayenesi a) barlov testi b) ortolani testi.



Resim 2: Çocukta içe basma. Femoral anteversiyon, tibial torsiyon ve metatarsus adductus ayrımı yapılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

2017- 2018 yılları arasında, hastanemiz çocuk hastalıkları polikliniğinden, ortopedi polikliniğine konsulte edilen hastalar içinden, yaşları 0 ile 3 yaş arası olan, ardışık yüz hastanın, yaşları, klinik bulguları ve ortopedik inceleme sonuçları retrospektif olarak incelendi.

Gelişimsel kalça displazisi açısından ortopedi polikliniğine danışılan hastalarda, danışılma kriterleri; rutin gelişimsel kalça displazisi taraması, muayenede abduksiyon kısıtlılığı, pili asimetrisi, risk faktörleri varlığı ya da ortoloni testi pozitif saptanan hastalar idi (Resim 1).

İçe basma açısından danışılan hastalarda içe basma tanımı, yürürken veya adım atarken ayaklarının içi göstermesi durumu olarak belirlendi (Resim 2).

Doğumu takip eden erken dönemde karşılaşılan, bebeğin omzunu hareket ettirmemesi ya da omuzda şişlik, hassasiyet bulgularında doğumsal klavikula kırığı ya da doğumsal brakial pleksus hasarı ön tanısı ile ortopedi konsultasyonu yapıldı (Resim 3).

Tüm istatistiksel analizler, IBM SPSS 22.0 istatistik yazılımı (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm standart sapma, sıklık ve yüzde olarak ifade edildi.

BULGULAR

54'ü kız, 46'sı erkek toplam 100 hastanın yaş ortalaması 17 ay (1-36 ay arası) idi. Çocuk polikliniğinden ortopedi polikliniğine en sık danışılma nedeni, gelişimsel kalça displazisi ön tanısı idi.

Gelişimsel kalça displazisi açısından toplam 44 hasta (%44) danışıldı. Bu hastaların 35 'i, sağlam çocuk muayenesi sonrası, kalça gelişim bozukluğu rutin taraması için yönlendirilen hastalar iken, 9'u, klinik muayenede kalça gelişim bozukluğu düşünülen hastalar idi.

Muayene ve kalça ultrasonu sonuçlarına göre toplam 14 hastada gelişimsel kalça displazisi saptandı.



Resim 3: Obstetrik klavikula kırığı. a) klavikula kırığı b) kırık hattında oluşan kallus dokusu.

İçe basma açısından danışılan 25 hastanın tümünde fizyolojik içe basma mevcuttu ve nedenleri femoral anteversiyon, tibial torsiyon ya da ayağın içe basması idi. Hiçbir hastada konjenitalvertikal-talus ya da tedavi gerektiren eşlik eden patolojiye saptanmadı. Tümüne takip önerildi.

9 bebekte doğum anında gelişmiş klavikula kırığı mevcuttu ve tümü konservatif yöntemlerle tedavi edildi. 4 hastada muayene ve ultrason ile değerlendirme sonucunda tortikollis saptandı. Fizik tedavi uygulandı. 4 hastada klinik muayene ile pes equinovarus tanımı konuldu. Tümüne ponseti yöntemi ile konservatif tedavi uygulandı.

3 hastada o-bone saptandı. Bu hastalar ortopedik yönden izleme alındı ve ditamin d eksikliği tipinin tanımlanması ve tedavi programı açısından çocuk endokrin bölümüne yönlendirildi.

Bir hasta diz eklemlerinden ses gelmesi şikayeti ile ailesi tarafından getirildi. Yedi aylık bir erkek olan hastanın dizlerinde fleksiyon ile hafif ses mevcuttu. Muayene ve radyolojik incelemede patoloji saptanmadı takibe alındı. İki yaş bir aylık, sol kalçadan hareket ile ses gelmesi nedeniyle danışılan hastanın kalça fleksiyonu ile hafif ses mevcuttu. Muayene ve radyolojik incelemede patoloji saptanmadı takibe alındı.

Eklemlerde spastisite nedenli danışılan üç yaşında hastanın diplejik serebral palsi tanısı ile, çocuk nöroloji bölümü takibine devri yapıldı. Bilateral ayak bileğini saran ayak-ayak bileği ortezi yapıldı. Sekiz aylık erkek hastanın tüm ekstremitelerinde spastisite ve gelişme geriliği mevcuttu. Çocuk nöroloji bölümüne ortezleri ve takibi, tedavisi açısından devredildi.

Her iki ayağında eğrilik bulguları ile danışılan iki buçuk yaşında hastanın bilateral planovalgusu mevcuttu. Ayak-ayak bileği ortezi yapıldı. Genel bağ gevşekliğinin bulunduğu sendromlar açısından (ehler danlos, down, marfan vb.) inceleme yapıldı. İzole esnek düztaban tanısı konuldu. Takibe alındı.

Sağ ayak dorsumunda şişlik ısı artışı ve kızarıklık nedeniyle danışılan iki yaş bir aylık hastaya sellülit tanısı ile antibiyoterapi başlandı. Semptomlar tamamen rezolve oldu. Bilateral parmak ucunda yürüme nedeniyle danışılan hastanın, geçmişte örümcek yürüteç kullandığı ve ona bağlı olduğu belirlendi. Aşıl tendon gerginliği ya da başka ortopedik patoloji yoktu. Takibe alındı.

Sakral bölgede kıllanma ile danışılan hasta, spinabifida açısından klinik muayene ve lombervertebra radyolojisi incelendi ancak izole sakral kıllanma olduğu saptandı. Takibe alındı.

Her iki el başparmakta hareket kısıtlılığı nedeniyle danışılan hastanın bilateral tetik parmak olduğu saptandı. Aileye masaj ve egzersiz programı öğretildi. Takibe alındı. İleri yaşlarda cerrahi planlanabileceği bildirildi.

Sol ayakta altı adet parmak olduğu belirlenen 2 yaş 2 aylık erkek hastanın muayene ve grafilerinde 5. Metatars-parmak polisindaktilisi olduğu belirlendi. Takibe alındı.

Doğum sonrası sol üst ekstremitelerini hareket ettirmeme bulguları ile danışılan hastanın klinik muayene ve incelemelerinde brakial pleksus hasarı saptandı. Fizik tedavi programına alındı.

TARTIŞMA

Çocuklarda anatomik ve fizyolojik özellikler yaşa göre farklılıklar gösterir, bu nedenle çocukluk çağı dönemlere ayrılır. İlk bir ay yenidoğan olarak tanımlanırken, 12 aya kadar olan dönem süt çocuğu, 1-3 yaş ise süt çocuğu olarak tanımlanır (6).

Pediyatri ve ortopedi denildiğinde akla ilk gelen hastalık gelişimsel kalça displazisidir. Çalışmamızda da pediyatri bölümünden ortopedi bölümüne danışılan en sık hasta grubunun gelişimsel kalça displazisi ön tanıli hastalar olduğu görülmektedir.

Kalça eklemi farklılaşması intrauterin dönemin yedinci haftasında başlar. (7) Gelişimsel kalça displazisi (GKD), kalçayı oluşturan yapıların intrauterin oluşumları sırasında normal olmalarına karşın, çeşitli nedenlerle sonradan yapısal bozulma gösterdiği dinamik bir hastalıktır. Daha önceleri kullanılan Doğuştan kalça çıkığı terimi femur başının doğuştan asetabulumun dışında olması olarak tanımlanmakta idi. Ancak kalça çıkığının her zaman konjenital, yani doğumsal olarak ortaya çıkmaması nedeniyle "doğuştan kalça çıkığı" yerine bugün artık "gelişimsel kalça displazisi (GKD)" terimi daha yaygın olarak kullanılmaktadır (8). Ülkemizde GKD görülme sıklığı %1,4'dür (9).

GKD risk faktörleri; pozitif aile öyküsü, makat geliş, ilk çocuk ve kız olması, oligohidroamnios, metatarsus adduktus ve tortikolistir (8). Klinik tanıda yenidoğan döneminde Ortolani ve Barlow testleri önemlidir. Gelişimsel kalça displazisi tanısında etkili yöntem, doğru yapılmış kalça ultrason (USG) incelemesidir (7).

Displazik kalçaların %95 kadarı, pavlik bandaj vb basit yöntemlerle veya kendiliğinden düzelebilir (7, 10). Tanı ne kadar geç konursa yapılacak girişimlerin karmaşıklığı ve komplikasyon riski o kadar artarken, başarı şansı o kadar düşer. GKD tedavisinde özellikle yaşamın ilk 2-3 ayı altın dönemdir (11). Bizim çalışmamızda, yaşamın ilk 2-3 ayında tüm hastalara rutin kalça ultrasonu yapıldı, ayrıca diğer dönemlerdeki bebeklerde, klinik şüphe halinde ileri inceleme yapıldı.

Çocuklarda özellikle alt ekstremitelerin açısız ve torsiyonel görünümüleri çocuğun yaşına göre normal kabul edilen minimal deformite aşamalarından geçebilir. Çocukların çoğunda erken dönemde görülebilen içe basma ve genu varum deformiteleri 7-10 yaşa kadar tedavisiz düzelebilir. Bebekler femoral anteversiyon ve bir miktar kalça fleksiyonu ile doğar ve doğumda yaklaşık 30 derece olan femoral anteversiyon 10 yaşında 21 dereceye düşer (12). Çocukların ortopedistlere en sık getirilme sebeplerinden biri içe basmadır. Çocuklar, femoral içe rotasyon, tibiyal medial torsiyon ve metatarsus adduktus sebebiyle bacaklarını içe çevirirler. Kalça rotasyonu, tibial torsiyon ve adduktus fizik muayene ile ölçülebilenken, kesin açısız değerler bilgisayarlı tomografi ile ölçülür. Femoral anteversiyon ve tibial torsiyon çocuklardaki zaman içinde düzelmektedir (13). Metatarsus adductusta tanı klinik olarak konulmakla beraber, tedavi konservatiftir. Çok nadiren manuplatif yöntemlerden faydagörmeyen rigid ayaklarda cerrahi gerekebilir (14). Bizim çalışmamızda tüm içe basma vakalarında konservatif tedavi ile başarı elde edildi.

Klavikula çocuklarda en sık kırılan kemiklerden biridir, doğumda omuzların sıkışmasına bağlı olarak indirek veya direk travmaya bağlı görülebilir. Normal doğumların %0,5 inde, makat gelişlerin %1,6'sında, 4000 gramdan büyük çocukların %13ünde görülür. Bazen kallus dokusuna bağlı şişlik oluşana kadar fark edilmeyebilir. önemli oranda ağrısı olan bebeklerde kol 7-14 gün sabitlenir (15). Yenidoğanda görülen klavikula kırıkları minimal tedaviyle ya da tedavisiz iyileşir. Bizim çalışmamızda 9 hastada sorunsuz iyileşme gözlemlendi.

Boynun ve başın bir yana, çenenin diğer yana eğik durması konjenital muskuer tortikollis (KMT) olarak tanımlanır. Sternokleidomastoid kası içinde fuziform bir şişlik-sertlik olması ve buna bağlı bebeğin başının etkilenen kas tarafına, yüzün ise ters yöne dönmesi ile kendini gösterir. Kmt erken tanısı için tüm yenidoğanlarda rutin baş boyun muayenesi önerilmektedir (16). Sternokleidomastoid kas içi bir şişlik saptanabilir. Üst ekstremitte klinik ve nörolojik muayenesi yapılarak, inflamatuvar olaylar, servikal vertebra patolojileri, nörolojik hastalıklar (klippel feil-sendromu, plagiosefali) gibi olası patolojiler ekarte edildikten sonra tanı konulur (17). Kesin tanı ultrasonografi ile konur (16). Tedavi gözlem, pasif manuel germe egzersizleri, aktif pozisyonlama, sebat eden vakalarda cerrahi müdahaleyi içermektedir. Çalışmamızda kmt tanısı konulan 4 hastaya egzersiz ve pozisyonlama tedavileri uygulandı.

Tortikollis de %20 oranında GKD ile beraber görülür. Hastaların GKD yönünden incelenmesi gerekir. Bizim çalışmamızda hiçbir hastamızda birlik-telik saptanmadı.

Pes ekino varus (PEV) hastalığında ayak tabanları birbirine, ayak sırtı dış tarafa bakar. Son yıllarda Dr. Ponseti'nin geliştirdiği, "manipülasyon" ve alçılama ile ayağın yeniden şekillendirilmesi yöntemi tüm dünyada hızla yaygınlaşmaktadır. (18) Pes ekino varus olgularını Ponseti yöntemi ile %95'e varan bir başarıyla tedavi etmek mümkün olabilmektedir. Yenidoğan döneminde alçılama ile ortalama 5-6 haftada tam düzelmeye sağlanabilmektedir. Çalışmamızda pev tanısı konulan 4 vakada seri alçılama tedavisi uygulandı.

Çocukların dizinde, 2 yaş altında 10-15 derece varus açılanması varken, 3 yaş civarında 10 derece valgus açılanması görülür. Bu valgus açılanması yedi yaş civarında ise 5-7 dereceye düşer (5). Her iki diz arasındaki uzaklığın 6 cm'den fazla olması, O-bacak olarak adlandırılır (4).

Dizde varus saptandıktan sonra, ayırıcı tanıya gidilmelidir. En sık neden olan fizyolojik genu varumda, hem femur hem tibiada varus mevcuttur ve eğrilik distal femur ve proksimal tibiada artar. Fizyolojik o-bacakta, ilerleyen dönemde kendiliğinden düzelmeye eğilimi mevcuttur. Proksimal tibia metafizinde keskin açılanma, blount hastalığını düşündürür. Tedavide erken dönemde düzeltici ortezlerden faydalanılır. D vitamini eksikliğine bağlı raşitizmde, epifizlerde genişlemeler görülür. Ayrıca distal femur ya da proksimal tibia medial epifiz hastalığı yapabilecek olan travma, enfeksiyon, displazi ya da tümör açısından ayırıcı tanıya gidilmelidir (5). Bu çalışmada o-bone saptanan üç hastada da d vitamini

eksikliği saptandı ve raşitizm dışı tanıları düşündürebilecek ilave patolojiye rastlanmadı.

Serebral palsi (SP) tanımı, gelişmekte olan beyin dokusunda meydana gelen, progresyon göstermeyen bir hasar sonucu, postür ve hareketin gelişiminde progresyon gösteren ve aktivite sınırlanmasına neden olan kalıcı bir grup hastalığı belirtmektedir (19). Serebral palsi tanısından şüphe edilen hastanın ilk olarak anamnezinde prenatal, perinatal ve postnatal dönemlerinde hastanın beyin fonksiyonlarını etkileyecek risk faktörleri detaylı olarak sorgulanmalıdır, sonrasında tam bir nörolojik muayenesi yapılmalıdır. Genellikle hayatın ilk iki yılında tanı konulur. Spastik ekstremiteler için klinik yaklaşım öncelikle cerrahi dışı yöntemlerdir. Fizik tedavi, breys/ortezler ve botulinum toksini gibi medikal tedavileri mevcuttur (20). Bizim çalışmamızda serebral palsili hastalara ortez tedavisi ve fizik tedavisi programı uygulandı.

Pes planovalgus, esnek düztabanlık olarak da bilinir ve yürüme esnasında ayağın loguditonal arkından azalma ve ayak arkası valgusu olarak tanımlanır. Yük verilmeyen pozisyonda, başparmağın dorsifleksiyonu ile ayak arkının oluşması, rigid düztabanlıktan ayırır. Çalışmamızda planovalgusu olan ve konservatif takip planlanan bir hasta mevcuttu (14).

Spina bifidalı çocuklar çok merkezli bir ekip izlemine gereksinim duyarlar. Amaç, mümkün olan en az şekil bozukluğu olan, kendine güveni tam, kendi kendine yetebilen, bağımsız bir bireyin topluma kazandırılmasıdır. Bebeklerin ekstremitelerinin hareket yeteneğinin sağlanması ve korunması önemlidir.

Obstetrik brakial pleksus palsisi (OBPP), doğum sırasında brakial pleksusta gelişen hasarlanma sonrası, daha çok tek kolda görülen flask paralizidir BPP sıklıkla doğum sırasında traksiyon uygulananlarda görülmektedir (21). OBPP'yi değerlendirmede yüksek rezolüsyonlu manyetik rezonans görüntüleme en iyi tanı aracıdır; noninvaziftir, radyasyon riski yoktur ve bilgisayarlı tomografiden daha detaylı bilgi vermektedir (22). Temel tedavi yöntemi düzenli fizik tedavidir. İlk ayın sonunda yapılan fizik muayenede iyileşme görülmemişse cerrahi konsültasyon yapılmalıdır. Konservatif ve cerrahi tedavi arasında seçim yaparken hastanın hikayesi, EMG bulguları, görüntüleme yöntemleri ve fizik muayene göz önünde bulundurulmalıdır (23).

Sonuç olarak; çocuk hastalıkları kliniklerinde ki 0-3 yaş arası erken çocukluk muayenelerinde en sık rastlanılan ortopedik patolojiler gelişimsel kalça displazisi ve içe basma olmakla birlikte, klinisyenin en az ondan fazla sık görülen ortopedik patoloji hakkında şüpheli olması önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Andry N. *L'orthopédie ou l'art de prévenir et de corriger dans les enfans, les difformités du corps*. Paris : Alix ; 1741.
2. Taras HL, Nader PR. Ten years of graduates evaluate a pediatric residency program. *Am J Dis Child* 1990;144:1102-5. doi:10.1001/archpedi.1990.02150340046021

3. Bunch WH, Dyonch VM. Pitfalls in the assessment of skeletal immaturity: an anthropologic case study. *Pediatr Orthop.* 1983;3 (2):220-2.
4. Bursalı A. Çocuklarda ortopedik sorunlara güncel yaklaşımlar. *Türk Ped Arş* 2007; 42: 52-6.
5. Şenaran H. Çocukta Ortopedik Muayene. In: Çullu E. (eds). *Çocuk Ortopedisi. 1. Baskı. Ankara Baycinar Yayıncılık; 2012. p. 11-29.*
6. Bundak R, Neyzi O. Büyüme. In: Neyzi O, Ertuğrul T (eds). *Pediatric. 3. Baskı. İstanbul Nobel Tıp Kitapevleri; 2002. p. 79-99.*
7. Graf R, Wilson B. *Sonography of the infant hip and its therapeutic implications. Weinheim: Chapman and Hall 1995; 1-126.*
8. Ayas MS. *Pediatric Kalça. In: Tolga Atay (eds). Ortopedi ve spor yaralanmaları asistan kitabı. 1. Baskı. Ankara Derman Yayıncılık; 2015. p. 393-410. Doi: 10.4328/derman.3543*
9. Bayındır, Tanış Z. Boş batın filimlerinde tesadüfen karşılaşılan doğuştan kalça çıkığı ve diğer patolojileri. *Hacettepe Tıp Cerrahi Bülteni* 1970; 3: 220-31.
10. Fujii T. Prophylaxis programme for developmental dislocation of the hip: the Japanese experience. *Kalça Çıkığını Önleme Sempozyumu. İstanbul, 1997:1-11.*
11. *Gelişimsel Kalça Displazisi Ulusal Erken Tanı Ve Tedavi Programı; 2013.*
12. Ghanem I. *Lovell and Winter's Pediatric orthopedics. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.*
13. Yorgancıgil H, Özerdemoğlu RA. Alt ekstremite torsiyonel deformitelerinin cinsiyet ve yaşa göre dağılımları. *Acta Orthop Traumatol Turc* 1998; 32: 152-4.
14. Baş EG, Aktekin CN. Ayağın doğuştan ve kazanılmış deformiteleri. In: Çullu E. (eds). *Çocuk Ortopedisi. 1. Baskı. Ankara Baycinar Yayıncılık; 2012. p. 199-241.*
15. Eren A, Özkan K. Çocuklarda üst ekstremitte yaralanmaları. In: Çullu E. (eds). *Çocuk Ortopedisi. 1. Baskı. Ankara Baycinar Yayıncılık; 2012. p. 55-66.*
16. Do TT. *Congenital muscular torticollis: current concepts and review of treatment. Curr Opin Pediatr* 2006;18:26-9
17. Morrissy RT, Weinstein SL. *Lovell and Winter's Pediatric Orthopaedics. 6th edition. Philadelphia : Lippincott Williams and Wilkins, 2006;1: 878-89*
18. Ponseti IV. *Congenital clubfoot fundamentals of the treatment. Newyork: Oxford University Press Inc, 1996; 1-139.*
19. Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, Goldstein M, Bax M. *A report: the definition and classification of cerebral palsy. UCP Research and Educational Foundation 2006; 8-14*
20. Baysal Ö. *Serebral Palsi. In: Tolga Atay (eds). Ortopedi ve spor yaralanmaları asistan kitabı. 1. Baskı. Ankara Derman Yayıncılık; 2015. p. 362-66. Doi: : 10.4328/derman.3523*
21. Evans-Jones G, Kay SP, Weindling AM, Cranny G, Ward A, Bradshaw A, et al. *Congenital brachial palsy: incidence, causes, and outcome in the United Kingdom and Republic of Ireland. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:185-9
22. Birchansky S, Altman N. *Imaging the brachial plexus and peripheral nerves in infants and children. Semin Pediatr Neurol* 2000;7:15-25.
23. Andersen J, Watt J, Olson J, Van Aerde J. *Perinatal brachial plexus palsy. Paediatr Child Health* 2006;11:111.

Evaluation of Obesity and Metabolic Status in Polycystic Ovary Syndrome in Fertile and Infertile Groups

Polikistik Over Sendromunda Obezite ve Metabolik Durumun Fertil ve İnfertil Gruplarda Değerlendirilmesi

Vuslat Lale BAKIR ¹, Gül KARAHAN ²

1. Sağlık Bilimleri Üniversitesi , Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

2. Sağlık Bilimleri Üniversitesi. Haydarapaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

ABSTRACT

Objective: The aim of our study was to compare the BMI and metabolic values of fertile and infertile groups in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) and to determine the effect of obesity and metabolic status on fertility and infertile groups and the fertility effect of obesity.

Material and Methods: The clinical and metabolic data of 230 patients who presented to the gynecology outpatient clinic of our hospital between 2013 and 2018 and were diagnosed with PCOS according to the Rotterdam Diagnosis Criteria were evaluated. Body mass index (BMI), waist ratio, menstrual period, fertility status, fertility duration, parity status, presence and degree of hirsutism were evaluated. 75 g oral glucose tolerance test (OGTT) was performed following appropriate diet and fasting period. Fasting glucose and insulin levels and insulin resistance cases were determined. Total cholesterol, HDL and LDL cholesterol levels were determined. Patients with BMI; The patients were divided into two groups as fertile and infertile, evaluated for obesity and metabolic data, and data on the relationship with BMI were calculated statistically. These metabolic disorders were compared to BMI and fertility status.

Results: The mean age of the patients was 26.7 years. The mean BMI was 28.92 ± 5.95 kg / m². Only 25% of the patients had normal weight and 73% were overweight. 4 (1.7%) cases in the weak group with BMI less than 18.5, 58 (25.2%) cases in normal weight group with BMI 19-24.9, 71 (30.9%) in overweight group with BMI 25-29.9 There were 86 cases (37.4%) in obese group with BMI 30-39.9 and 11 cases (4.8%) in morbidly obese group with BMI of 40 and above. u (21.5%) is fertile. The duration of infertility ranged from 12 to 196 months, with a mean of 33.92 ± 24.25 months and a median of 24 months. The waist circumference is between 62 and 135 cm and the average is 87.76 ± 13.48 cm. The waist / hip ratio ranged from 0.65 to 0.98 and the mean was 0.80 ± 0.06 . The distribution of BMI was similar in the fertile and infertile groups. 99 (43.1%) of the patients had insulin resistance, 77 (33.5%) had impaired glucose tolerance and 12 (5.2%) had DM. Mean blood lipid levels were not significantly different between fertile and infertile groups. The distribution of glucose metabolism disorders was similar in both groups.

Conclusion: Obesity and metabolic disorders are more common in PCOS cases. There was no significant difference between fertile and infertile groups according to BMI.

Keywords: polycystic ovary syndrome, fertility, metabolic situations.

Contact

Corresponding Author: Vuslat Lale BAKIR

Address: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

Phone: +90 (505) 638 43 29

e-Mail: vuslatlale@hotmail.com

Submitted: 26.04.2019

Accepted: 14.05.2019

DOI: <http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.558143>

ÖZET

Amaç: Polikistik over sendromunda(PKOS) fertil ve infertil grupların BKİ ve metabolik değerleri karşılaştırılarak obezite ve metabolik durumun fertilitte üzerine etkisini belirlemektir. Polikistik over sendromunda(PKOS) fertil ve infertil grupların beden kitle indeksi (BKİ) ,metabolik değerleri karşılaştırılarak obezite ve metabolik durumun fertilitte üzerine etkisini belirlemektedir.

Gereçler ve Yöntem: 2013- 2018 döneminde Rotterdam Tanı Kriterlerine göre PKOS tanısı alan 230 hastanın, klinik ve metabolik verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Beden kitle indeksi (BKİ), bel –kalça oranı , menstrasyon süreleri, fertilitte durumu, fertilitte süresi, parite durumu, hirsutizm varlığı ve derecesi ile hastalara uygun diyet ve açlık süresini takiben 75 gr oral glikoz tolerans testi (OGTT) yapılmıştır.İnsülin direnci HOMA-IR ile belirlenmiştir. Total kolesterol,HDL ve LDL kolesterol düzeyleri belirlenmiştir. BKİ'ne göre hastalar ; normal kilolu,fazla kilolu ve obez olarak gruplara ayrılmış ve fertilitte durumuna göre sonuçlar değerlendirilmiştir.Metabolik bozukluklar BKİ ve fertilitte durumlarına uygun olarak karşılaştırılmıştır. Rotterdam tanı kriterlerine göre PKOS tanılı 230 hastanın klinik ve metabolik verileri retrospektif olarak değerlendirildi.Beden kitle indeksi (BKİ), bel / kalça oranı,menstrasyon,fertilitte durumu, infertilitte süresi,parite, hirsutizm, 75 g oral glukoz tolerans testi (OGTT), HOMA –IR değeri, total kolesterol, HDL, LDL kolesterol düzeyleri belirlendi.BKİ'ne göre; normal kilolu, fazla kilolu ve obez gruplar fertilitte durumuna göre gruplandırıldı ve değerlendirildi. Metabolik bozukluklar BMI ve fertilitte durumuna göre karşılaştırıldı.

Bulgular: Yaş ortalaması 26,7'dir. BKİ ortalaması 28.92 ± 5.95 kg/m² 'dir. Olguların %25'i normal kiloda olup,%73'ü normalden fazla kilodadır. Olguların 181'i (%78.5) infertildir, 49'u (%21,5) fertildir. İnfertilitte süreleri 12 ile 196 ay arasında değişmekte olup, ortalaması 33.92 ± 24.25 ay, medyanı 24 aydır. Bel çevresi 62 ile 135 cm arasında değişmekte olup, ortalaması 87.76 ± 13.48 cmdir. Bel/kalça oranı 0.65 ile 0.98 arasında değişmekte olup, ortalaması 0.80 ± 0.06 saptanmıştır. BKİ dağılımı fertil ve infertil grupta da benzerdir. Olguların 99'unda (%43.1) insülin direnci, 77'sinde (%33.5) bozulmuş glikoz toleransı, 12'sinde (%5.2) DM saptanmıştır.Lipid düzeyleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Glikoz metabolizması bozuklukları her iki grupta benzerdir. Yaş ortalaması 26.7, Ortalama BKİ 28.92 ± 5.95 kg/m² idi. Olguların% 25'i normal kilolu,% 73'ü fazla kilolu olduğu belirlendi. Olguların 181'i (% 78.5) infertil, 49'u (% 21.5) fertil ve infertilitte süresi 12 ile 196 ay arasındaydı (ortalama 33.92 ± 24.25 ay, median 24 ay). Hastaların 99'unda (% 43.1) insülin direnci, 77'sinde (% 33.5) bozulmuş glukoz toleransı ve 12'sinde (% 5.2) DM vardı. Glikoz ve lipit metabolizması ve bozuklukları her iki grupta da benzerdir.

Sonuç: PKOS olgularında obezite ve metabolik bozukluklar daha sık görülmektedir. Ancak bu durumun fertilitte üzerine etkisi, saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: polikistik over sendromu, fertilitte, metabolik durum

INTRODUCTION

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most common gynaecologic disorders encountered in reproductive age. Although the frequency varies according to the population studied, it is approximately 5-10% (1). In PCOS, gynecological symptoms such as anovulation, infertility and hirsutism are seen. In addition to these clinical symptoms, the incidence of certain metabolic disorders, which have recently been clearly associated with the pathophysiology of the syndrome, has increased, including hyperinsulinemia, type 2 diabetes, obesity and hyperlipidemia etc. These metabolic disorders also increase the severity of gynecological symptoms. In particular, these disorders in infertile patients seem to be closely related to anovulation (2). The role of metabolic values of PCOS in etiopathogenesis; Although it cannot be fully elucidated, it is believed that the frequently observed insulin resistance inhibits the production of liver sex hormone-binding globulin (SHBG) and this situation is thought to cause the androgen secretion of ovarian and adrenal (3, 4). In clinical practice, this is the case with hyperandrogenemia or hyperandrogenism.

Insulin resistance, which plays a role in the etiopathogenesis of PCOS and is a risk factor for the development of metabolic syndrome and long-term diabetes, appears to be a social problem that causes more anxiety with obesity (5, 6). For example, hyperinsulinemia and insulin resistance was evaluated in this patient group; while the rate of insulin resistance in obese patients was 57%; The prevalence of non-obese patients was 9.3%. Insulin sensitivity decreased by about 50% in obese patients (7). In addition, glucose intolerance occurs at an earlier age than in non-PCOS (8). Environmental and genetic -epigenetic factors also play a role in the development of PCOS (4).

In the light of these data, the prevalence of obesity, which plays an important role in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome, increases throughout the world and increases in the rate of pandemic. (9-11). About 40-70% of these patients are overweight or obese (10,12). The prevalence of PCOS is almost four times higher in the overweight and obese patients than in the weak individuals (13). However, other studies reported that obesity only increased the risk of PCOS (10, 14). In addition, it has been reported that PCOS will increase the risk of obesity, potentially decrease in basal metabolic rate and impaired satiety (15, 16).

It was concluded that exercise and weight loss may have positive effects on ovulation and insulin resistance in PCOS (17). Mild weight loss (5 to 10 percent reduction in body weight) can lead to the onset of normal ovulation and to be associated with better pregnancy rates in short-term studies (18-20).

In our study, we examined the effect of obesity and metabolic status on the fertility of PCOS cases in our country.

MATERIAL and METHODS

We retrospectively evaluated the data of 230 patients with PCOS who applied to our clinic between March 2013 and March 2018. The patients were diagnosed with polycystic ovary syndrome according to 2003 Rotterdam criteria (21); age of patients, body mass index, application complaints, family history, ultrasonographic findings, blood hormone profiles (Follicular stimulant hormone-FSH, Luteinizing hormone-LH, total and free testosterone, prolactin, thyroid stimulating hormone-TSH) and biochemical parameters (low-density lipoprotein -LDL, high density lipoprotein-HDL, triglyceride, cholesterol and fasting blood glucose levels were recorded.

According to the kilogram / (height)² (m²) formula of all cases, body mass index was calculated. 5 -24,99 kg / m² normal weight, BMI 25-29,99 kg / m² overweight kg / m², BMI 30-39,99 kg / m² obese, BMI 40 and above were considered as morbid obese. Insulin resistance was calculated with Homeostatic Model Assessment -HOMA index- (fasting insulin X fasting glucose) / concentrate. The concentration was calculated as 450 mg / dl and the limit value was taken as 2.4 (22). Above .2.4 values were considered as insulin resistance. 75 grams Oral Glucose tolerance test was performed after the appropriate diet and duration and serum glucose levels were measured at 0, 1, 2 and 2 hours. Diabettus mellitus was diagnosed at 200 hours. OGTT 2. Values between 140 and 199 were considered as impaired glucose tolerance. Total cholesterol, HDL and LDL cholesterol levels were measured. For total cholesterol, 200mg / dl and above, for LDL values above 100 mg/dl and less than 50mg/dl for HDL were accepted as dyslipidemia.

RESULTS

The study was conducted with 230 patients between March 2013 and March 2018. The ages of the cases ranged from 18 to 40 years, with a mean of 26.72 ± 5.60 years. BMI levels ranged from 17.6 to 47 kg / m² and the mean was 28.97 ± 5.95 kg / m². Only 25% of the patients had normal weight and 73% were overweight; 4 (1.7%) cases in the weak group with BMI less than 18.5, 58 (25.2%) cases in normal weight group with BMI 19-24.9, 71 (30.9%) in overweight group with BMI 25-29.9 There were 86 cases (37.4%) in obese group with BMI 30-39.9 and 11 cases (4.8%) in morbidly obese group with BMI of 40 and above. u (21.5%) is fertile.

The infertility period varies between 12 and 196 months, the mean is 33.92 ± 24.25 months and the median is 24 months. Waist circumference ranged from 62 to 135 cm and the mean was 87.76 ± 13.48 cm. The waist / hip ratio ranged from 0.65 to 0.98 and the mean was 0.80 ± 0.06.

Table 1: Distribution of Clinical and Metabolic Properties.

		Min-Max (median)	Ort±SS
Age (year)		18-40	26.72±5.60
BMI (kg/m ²)		17.60-47.0	28.97±5.95
Waist Circumference (cm)		62-135	87.76±13.48
Waist/Hip Ratio		0.65-0.98	0.80±0.06
Duration of Infertility (month)		12-196 (24)	33.92±24.25
		n	%
BMI groups	Lean	4	1.7
	Normal	58	25.2
	Over Weight	71	30.9
	Obese	86	37.4
	Morbid obese	11	4.8
İnfertility	No	49	21.5
	Yes	181	78.5
İnsülin resistance	No	131	56.9
	Yes	99	43.1
Impaired Glucose Tolerance	No	153	66.5
	Yes	77	33.5
DM	No	218	94.8
	Yes	12	5.2

99 (43.1%) of the cases had insulin resistance, 77 (33.5%) had impaired glucose tolerance and 12 (5.2%) had DM.

Table 2: Relationship of Metabolic Conditions with Infertility.

		Fertil	Infertil	p
BMI	Normal+Lean	17 (%27.9)	45 (%72.1)	0.259¹
	Over Weight	13 (%18.5)	58 (%81.5)	
	Obese	15 (%17.7)	71 (%82.3)	
	Morbid obese	4 (%36,6)	7 (%63,4)	
Insulin Resistance	No	29 (%22.1)	102 (%77.9)	1.000²
	Yes	21 (%21.5)	78 (%78.5)	
Impaired Glucose Tolerance	No	36 (%23.5)	117(%76.5)	0.516²
	Yes	14 (%18.3)	63 (%81.7)	
DM	No	46 (%21.2)	172 (%78.8)	0.705³
	Yes	3 (%27.3)	4(%72.7)	
		Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
Waist Circumference		91.05±14.97	88.98±12.84	0.397⁴
Waist/Hip		0.82±0.05	0.81±0.06	0.508⁴
HDL		48.51±18.45	46.30±11.32	0.370⁴
LDL		104.37±28.58	109.05±32.18	0.432⁴
Total Cholesterol		173.35±35.40	178.74±40.98	0.474⁴

¹ Pearson Ki-Kare test ² Yates test ³ Fisher's Exact test ⁴ Student t test ⁵ Mann-Whitney U test

According to the evaluation of BMI, waist circumference and waist / hip ratio, no statistically significant difference was found between fertile and infertile groups ($p > 0.05$). Total cholesterol, HDL and LDL levels were not statistically different according to the fertility of the cases ($p > 0.05$).

Table 3: The Effect of Metabolic Conditions on Duration of Infertility.

		Infertilite Süresi (ay)	
		Ort±SS (medyan)	p
BMI	Normal+Lean	32.58±22.01 (24)	0.109¹
	Over Weight	37.68±31.67 (28)	
	Obese	33.55±20.12 (25)	
	Morbid obese	19.57±5.28 (22)	
Insulin Resistance	No	33.74±22.95 (24)	0.569²
	Yes	35.11±27.06 (28)	
Impaired Glucose Tolerance	No	32.96±24.99 (24)	0.306²
	Yes	35.40±23.20 (26)	
DM	No	34.16±24.86 (24)	0.683²
	Yes	29.75±8.10 (30)	
		r	p
Waist Circumference		0.032	0.697
Waist/Hip		0.033	0.727
HDL		0.014	0.870
LDL		0.069	0.406
Total Cholesterol		0.138	0.096

¹ Kruskal Wallis test ² Mann-Whitney U test ³ Spearman's rho correlation coefficient.

Duration of infertility and BMI, waist circumference, waist / hip ratio was evaluated, there was no significant difference between the groups. There was no statistically significant relationship between insulin resistance, impaired glucose tolerance and duration of DM and infertility ($p > 0.05$).

Statistical Analysis

While evaluating the findings obtained in the study, IBM SPSS Statistics 22.0 program was used for statistical analysis. The fit of the parameters to normal distribution was evaluated by Shapiro Wilk test. Kruskal-Wallis test was used for the comparison of descriptive statistical methods (mean, standard deviation) and non-normally distributed parameters in the comparison of quantitative data. Student t-test was used to compare normal distribution parameters and Mann-Whitney U test was used for the comparison of parameters that did not show normal distribution. Chi-Square test, Fisher's Exact test and Continuity Correction (Yates) test were used to compare qualitative data. Spearman's rho correlation analysis was used to examine the relationships between parameters which do not conform to normal distribution. Significance was evaluated at $p < 0.05$.

DISCUSSION

In PCOS, obese, metabolic syndrome and insulin resistance are frequently observed (23-25). In our study population, obesity rate was 42% and insulin resistance was 43%. According to the literature, approximately half of the patients are obese and at least one third of non-obese patients have intra-abdominal fat increase (33, 34). Obesity is a risk factor for anovulation, ovulatory disorder, subfertility, low pregnancy rates and polycystic ovary syndrome (26, 27). In patients with infertile PCOS, the

success rate is lower in patients treated with obesity. During the infertility treatment of this patient group, a higher dose of medication is required (28). 78% of patients with PCOS were infertile. This is due to the fact that the situation that caused the application was prioritized by the patient and his / her social links; A significant number of patients have learned the presence of metabolic disorders, such as insulin resistance, for the first time when they are referred for gynecological symptoms. The literature on infertility and PCOS is examined, it has been reported in some studies that lower oocytes were collected during in vitro fertilization treatment in this patient group (29, 30). Abortion in the obese group and low pregnancy rate, cancellation of the cycle is more common (30).

The negative relationship between obesity and anti-Müllerian Hormone level, which is a marker of ovarian reserve, has been shown in many studies (31, 32). Pregnancy carries serious risks for women who are obese; increase in congenital anomalies (neural tube defects and cardiac defects), increase in abortion risk, gestational diabetes, hypertension and increase in risk of intrapartum intervention (35, 36). Pregnancy increases insulin resistance in PCOS patients by increasing insulin resistance (37). Considering these findings, some authors argue that patients who are obese and who cannot lose weight should not be treated in terms of infertility (38). In our case group, we found no statistically significant difference between the fertile and infertile groups. In Table 2, when glucose metabolism disorders were re-examined, it was not possible to reach a meaningful result when we looked at it more carefully and calculated. In addition, it may be possible to reach a real result with a prospective and long term follow-up study comparing the metabolic status of the patients with metabolic status immediately before conception and the metabolic status of infertile patients.

CONCLUSION

Obesity and metabolic disorders are more common in PCOS cases. There was no significant difference between fertile and infertile groups according to BMI.

KAYNAKLAR

- 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*. 2004;89:2745–9.
- G. Garruti, R. Depalo, M. G. Vita et al., "Adipose tissue, metabolic syndrome and polycystic ovary syndrome: from pathophysiology to treatment," *Reproductive Biomedicine Online*, vol. 19, no. 4, pp. 552–563, 2009.
- Kudsy M, Alhalabi M, Al-Quobaili F. Follicular fluid Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) could be a predictor for pregnancy outcome in normo-responders and polycystic ovary syndrome women undergoing IVF/ICSI treatment cycles. *Middle East Fertil Soc J*. 2016; 21:52–56.
- P. Fenichel, C. Rougier, S. Hieronimus, and N. Chevalier, "Which origin for polycystic ovaries syndrome: genetic, environmental or both?" *Annales d'endocrinologie*, vol. 78, no. 3, pp. 176–185, 2017.
- Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Med*. 2010;8:41. 10.1186/1741-7015-8-41
- Hallaizadeh J, Khoramdad M, Karamzad N, Almasi-Hashiani A, Janati A, Ayubi E, Pakzad R. Metabolic syndrome and its components among women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis *J Cardiovasc Thorac Res*. 2018;10(2):56-69. 10.15171/jcvtr.2018.10.
- Alebic MS, Bulum T, Stojanovic N, Duvnjak L. Definition of insulin resistance using the homeostasis model assessment (HOMA-IR) in IVF patients diagnosed with polycystic ovary syndrome (PCOS) according to the Rotterdam criteria. *Endocrine*. 2014; 47:625–30.
- Pelusi B, Gambineri A, Pasquali R. Type 2 diabetes and the polycystic ovary syndrome. *Minerva Ginecol*. 2004;56:41–51
- Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2013. *Lancet* (2014) 384:766–81.10.1016/S0140-6736(14)60460-8
- Yildiz BO, Knochenhauer ES, Azziz R. Impact of obesity on the risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* (2008) 93:162–8.10.1210/jc.2007-1834
- Carmina E, Bucchieri S, Esposito A, Del Puente A, Mansueto P, Orio F, et al. Abdominal fat quantity and distribution in women with polycystic ovary syndrome and extent of its relation to insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* (2007) 92:2500–5.10.1210/jc.2006-2725
- Panidis D, Macut D, Tziomalos K, Papadakis E, Mikhailidis K, Kandaraki EA, et al. Prevalence of metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* (2013) 78:586–92.10.1111/cen.12008
- Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero JI, San Millán JL, Escobar-Morreale HF. Prevalence and characteristics of the polycystic ovary syndrome in overweight and obese women. *Arch Intern Med* (2006) 166:2081–6.10.1001/archinte.166.19.2081
- Diamanti-Kandaraki E, Kouli CR, Bergiele AT, Filandra FA, Tsianateli TC, Spina GG, et al. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab* (1999) 84:4006–11.10.1210/jcem.84.11.6148
- Georgopoulos NA, Saltamavros AD, Vervita V, Karkoulis K, Adonakis G, Decavalas G, et al. Basal metabolic rate is decreased in women with polycystic ovary syndrome and biochemical hyperandrogenemia and is associated with insulin resistance. *Fertil Steril* (2009) 92:250–5.10.1016/j.fertnstert.2008.04.067
- Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Wittert GA, Tomlinson L, Galletly C, et al. Ghrelin and measures of satiety are altered in polycystic ovary syndrome but not differentially affected by diet composition. *J Clin Endocrinol Metab* (2004) 89:3337–44.10.1210/jc.2003-031583
- Harrison CL, Lombard CB, Moran LJ, Teede HJ. Exercise therapy in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2011 Mar;17(2):171-83.

18. Pasquali R, Antenucci D, Casimirri F, Venturoli S, Paradisi R, Fabbri R, Balestra V, Melchionda N, Barbara L. Clinical and hormonal characteristics of obese amenorrheic hyperandrogenic women before and after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989;68(1):173.
19. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, Short F, Anyaoku V, Reed MJ, Franks S. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1992; 36(1):105.
20. Huber-Buchholz MM, Carey DG, Norman RJ. Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: role of insulin sensitivity and luteinizing hormone. *J. Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(4):1470.
21. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group 2004. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003;81:19-25
22. Hatun Ş. Çocukluk çağında obezite ve insülin rezistansı. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism.* 2003; 7(2):23-6
23. 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.* 2004;89:2745–9.
24. Legro RS, Castracane VD, Kauffman RP. Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: purposes and pitfalls. *Obstet Gynecol Surv.* 2004;59:141–54.
25. Lewy VD, Danadian K, Witchel SF, Arslanian S. Early metabolic abnormalities in adolescent girls with polycystic ovarian syndrome. *J Pediatr.* 2001;138:38–44.
26. Metwally M, Li TC, Ledger WL. The impact of obesity on female reproductive function. *Obes Rev.* 2007;8:515-523.
27. Van der Steeg JW, Steures O, Eijkemans MJ, et al. Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. *Hum Reprod.* 2008;23:324-328.
28. Dickey RP, Taylor SN, Curole DN, Rye PH, Lu PY, Pyrzak R. Relationship of clomiphene dose and patient weight to successful treatment. *Hum Reprod.* 1997;12:449-453.
29. Wittemer C, Ohl J, Bailly M, Bettahar-Lebugle K, Nisand I. Does body mass index of infertile women have an impact on IVF procedure and outcome? *J. Assist Reprod Genet.* 2000; 17:547-552.
30. Maheshwari A, Stofberg L, Bhattacharya S. Effect of overweight and obesity on assisted reproductive technology – systematic review. *Hum Reprod Update.* 2007;13: 433-444.
31. Moy VI, Jindal S1,2, Lieman H1,2, Buyuk E3,4. Obesity adversely affects serum anti-müllerian hormone (AMH) levels in Caucasian women. *J. Assist Reprod Genet.* 2015 Sep;32(9):1305-11.
32. Buyuk E, Seifer DB, Illions E, Grazi RV, Lieman H. Elevated body mass index is associated with lower serum anti-müllerian hormone levels in infertile women with diminished ovarian reserve but not with normal ovarian reserve. *Fertil Steril.* 2011 Jun;95(7):2364-8.
33. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocr Rev.* 2016;37(5):467.
34. Dumesic DA, Akopians AL, Madrigal VK, Ramirez E, Margolis DJ, Sarma MK, Thomas AM, Grogan TR, Haykal R, Scholer TA, Okeya BL, Abbott DH, Chazenbalk GD. Hyperandrogenism Accompanies Increased Intra-Abdominal Fat Storage in Normal Weight Polycystic Ovary Syndrome Women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(11):4178.
35. Cedergren MI. Maternal morbid obesity and the risk of adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* (2004);103: 219-24.
36. Linné Y. Effects of obesity on women's reproduction and complications during pregnancy. *Obesity Rev* (2004);5: 137-43.
37. Radon PA, McMahon MJ, Meyer WR. Impaired glucose tolerance in pregnant women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* (1999);94: 194-7.
38. Balen AH, Dresner M, Scott EM, Drife JO. Should obese women with polycystic ovary syndrome receive treatment for infertility? *BMJ* 2006;332: 434-5. (25 February.).

Perioperative and Postoperative Outcomes of Laparoscopy and Open Method for Surgical Staging of Endometrial Cancer

Endometrium Kanseri Evrelemesinde Laparoskopik Yöntem ile Laparotomik Yöntemin Perioperatif ve Postoperatif Karşılaştırılması

Doğan VATANSEVER¹, Burak GİRAY², Yasemin ABOALHASAN³

1. Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye, Dr. Öğr. Üyesi
2. Zeynep Kamil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye, Uzm. Dr.
3. Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye, Dr.

ABSTRACT

Objective: The aim of the study was to compare the safety of the laparoscopic and open method for endometrial cancer staging.

Material and Methods: Between January 2015 and August 2017, we reviewed 121 women with endometrial cancer treated by open (n=81) or laparoscopic (n=40) approach, retrospectively. Two groups were compared in terms of operating times, intraoperative and postoperative complications, perioperative and postoperative features such as hemoglobin values, the lengths of hospital stay, and adjuvant therapy. All of the patients underwent a hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy; and when indicated, omentectomy and lymphadenectomy were performed.

Results: There were no significant differences between the two groups with regard to the number of parities, body mass index, menopausal status, age, the American Society of Anesthesiologists (ASA) scores, the requirement of lymphadenectomy, and hospital stay. There were significant statistical differences between groups in terms of operation time and difference of hemoglobin ($p<0.001$, $p=0.013$; respectively). Laparoscopic surgery had a longer operative time than laparotomy, and difference of hemoglobin in the laparotomy group is more than the laparoscopy group. Patients who underwent staging with laparotomy had bowel injury (1.2%), wound infection (13.6%), and postop ileus (8.6%) while in the laparoscopy group patients had wound infection (2.5%) and postop ileus (5%). There were no statistically significant differences between the two groups in terms of the intraoperative ($p=1$) and postoperative complications ($p=0.101$ for wound infection, $p=0.716$ for postop ileus). The groups were similar in terms of the histological grade, FIGO stage, histologic subtype, the rate of lymphovascular invasion, the depth of myometrial invasion, the total number of lymph nodes resected in lymph node dissections, the rate of lymph node metastasis, the location of the tumor, cervical stromal invasion, and the adjuvant therapy such as chemotherapy and brachytherapy. None of the patients in both groups had a recurrence and long-term lymphatic complication such as lymphocyst, lymphedema.

Conclusion: Our current data demonstrated that the laparoscopic approach can be performed without loss of safety with similar complication rates in patients with endometrium cancer. Additionally, the laparoscopy was not inferior to the laparotomy in terms of efficacy.

Keywords: endometrial carcinoma, laparoscopy, laparotomy, surgical staging

İletişim

Sorumlu Yazar: Doğan VATANSEVER

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

Tel: +90 (850) 250 82 50

E-Posta: drdvatansever@gmail.com

Makale Geliş: 19.04.2019

Makale Kabul: 08.05.2019

DOI: <http://dx.doi.org/10.16948/zktipb.556016>

ÖZET

Amaç: Endometrium kanserinin evreleme cerrahisinde laparoskopik yaklaşımın güvenilirliğini laparotomi ile karşılaştırmak.

Gereçler ve Yöntem: Ocak 2015 ile Ağustos 2017 tarihleri arasında laparoskopik (n=40) ve laparotomik (n=81) yöntemle tedavi edilen 121 endometrium kanserli hastanın bilgileri geriye dönük olarak değerlendirildi. İki grup operasyon süreleri, intraoperatif ve postoperatif komplikasyonlar, hemoglobinin değerleri, hastanede kalış süreleri ve postoperatif ek tedavi gibi preoperatif ve postoperatif özellikleri açısından karşılaştırıldı. Bütün hastalara histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomi uygulandı ve gereklilik halinde lenf nodu diseksiyonu ve omentektomi yapıldı.

Bulgular: Gruplar yaş, doğum sayısı, vücut kütle indeksi, menopozal durum, ASA (the American Society of Anesthesiologists) skoru, lenfadenektomi gerekliliği ve hastanede kalış süreleri açısından benzerdi. Preoperatif ve postoperatif hemoglobin değişim değerleri ($p=0.013$) ve operasyon süreleri ($p<0.001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Laparoskopi yapılan gruptaki hastaların operasyon süreleri daha fazla bulunurken, hemoglobinin değişim değerleri daha az bulundu. Laparotomi yapılan grupta barsak hasarı (%1,2), yara yeri enfeksiyonu (%13,6) ve postop ileus (%8,6) gelişirken, laparoskopik yapılan grupta yara yeri enfeksiyonu (%2,5) ve postop ileus (%5) gelişti. Gruplar arasında intraoperatif ($p=1$) ve postoperatif komplikasyonlar açısından (yara yeri enfeksiyonu için $p=0.101$; postop ileus için $p=0.716$) anlamlı fark yoktu. Gruplar histolojik grade, FIGO evresi, histolojik alt tip, lenfovasküler alan invazyon oranları, myometrial invazyon, çıkarılan lenfnodu miktarı, nodal metastaz oranları, tümör yerleşimi, servikal stromal invazyon ve kemoterapi ya da radyoterapi gibi ek tedavi uygulanmaları açısından benzerdi. Hiçbir hastada lenfokist ya da lenfödem gibi uzun dönem komplikasyonlar ve rekkürens gelişmedi.

Sonuç: Çalışmamız laparoskopik yaklaşımın endometrium kanserli hastaların evrelemesinde laparotomiye benzer komplikasyon oranlarıyla güvenli bir şekilde uygulanabileceğini gösterdi. Ayrıca laparoskopik endometrium kanserinin evrelemesinde ve tedavisinde laparotomi kadar etkin bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: endometrium kanseri, cerrahi evreleme, laparoskopik, laparotomi

INTRODUCTION

Endometrial cancer (EC) is the most frequently diagnosed female genital malignancy with an incidence of 12 per 100,000 women (1). This incidence is on the rise due to increasing rates of elevated body mass index, diabetes, and metabolic syndrome which are known risk factors for the disease.

The most common presenting symptom is abnormal uterine bleeding and the mean 5-year-survival rate is 90% for patients with early stage disease. EC is managed with hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy, with pelvic and para-aortic lymphadenectomy being performed in accordance with staging guidelines when indicated. Surgical technique and radicality should always be adapted to the patient's general status and individual risk factors.

Surgical staging for EC had been generally performed through laparotomy. In recent years, minimally invasive surgery has become an attractive alternative to the classic open approach. Both techniques offer similar recurrence-free and overall survival rates with laparoscopy being associated with less surgical morbidity, faster recovery and improved quality of life (2-4). Laparoscopic management of early EC has therefore become the new standard of care. The aim of this study was to compare the peri- and post-operative outcomes as well as cancer recurrence rates between laparotomy and laparoscopy in the management of early EC.

MATERIALS AND METHODS

Patients

The study was approved by the local ethical committee. We retrospectively reviewed the files of 121 patients diagnosed with EC between January 2015 and August 2017 who were managed with either conventional laparotomy (n=81) or laparoscopy (n=40). Women diagnosed with uterine sarcomas were excluded. Patient characteristics included age, parity, menopausal status, and body mass index (BMI). We compared operative times, intra- and post-operative complications, pre- and post-operative hemoglobin values, lengths of hospital stay, and the use of adjuvant chemotherapy and radiotherapy when indicated. A complete gynecologic examination, pelvic ultrasound and magnetic resonance imaging, preoperative endometrial sampling and cervical cytology were obtained for all patients. Low molecular weight heparin and compression stockings were used for thromboprophylaxis in all cases.

Surgical Technique

All patients underwent a hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy. Lymph node dissection was performed when indicated in accordance with the Mayo criteria for endometroid tumors (tumor size \leq 2cm, grade 1 or 2 tumors, and depth of invasion \leq 50% on imaging or intra-operative examination) and systematically with other epithelial subtypes histologies (clear cell and serous carcinomas).

Pelvic lymphadenectomy was defined as removing all lymphatic tissue around the obturator nerve and the iliac vessels. Para-aortic lymphadenectomy was defined as removing all lymphatic tissue around the aorta and vena cava up to the renal vein. Infracolic omentectomy was performed for all non-endometroid carcinomas. The laparotomy was always a midline incision. All surgeries were performed by one gynecological oncologist.

Statistical Analysis

Data was analyzed with SPSS (Version 20.0. 2011, IBM SPSS Statistics for Windows; IBM Corp. Armonk, NY, USA). Histograms, normality plots and the Shapiro-Wilk normality test were used to analyze data distribution. Median, mean, standard deviation, frequency and ratio were used for descriptive statistics. The Mann-Whitney U test was used to analyze quantitative data. The χ^2 test or Fisher's exact test were used to analyze qualitative data. A p-value $<$ 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

One hundred and twenty-one women with endometrial carcinoma met the inclusion criteria. Eighty-one patients underwent laparotomy for their disease while 40 were managed laparoscopically. All surgeries were completed laparoscopically in the laparoscopy group with the exception of one patient for which conversion to laparotomy because of acute bleeding was necessary. This patient was subsequently included in the laparotomy group for analysis. Demographic characteristics, intra- and post-operative parameters, and intra- and post-operative complications for all patients are presented in Table 1.

Table 1: Demographics and operative features of the patients.

	Staging with laparotomy (n=81)	Staging with laparoscopy (n=40)	p
Age	60.05 \pm 11.46	58.45 \pm 4.08	0.289
Parity	2 (0-8)	2 (0-5)	0.128
Body mass index (kg/m ²)	31.29 (18-39)	28.33 (22-35)	0.944
Menopausal status			
Premenopausal	12 (14.8%)	5 (12.5%)	0.730
Postmenopausal	69 (85.2%)	35 (87.5%)	
American Society of Anesthesiologists (ASA) score	2 (1-3)	3 (1-3)	0.066
Lymphadenectomy	55 (67.9%)	31 (77.5%)	0.273
Operation time (min)	157	218	
Without lymphadenectomy	132	172	<0.001
With lymphadenectomy	169	251	
Hospital stay (day)	4 (2-15)	3 (2-8)	0.737
Difference of hemoglobin (g/dl)	1.43 \pm 0.75	1.19 \pm 0.91	0.013
Intraoperative complications			
Bowel injury	1 (1.2%)	0 (0%)	1
Postoperative complications			
Wound infection	11 (13.6%)	1 (2.5%)	0.101
Ileus	7 (8.6%)	2 (5%)	0.716

Table 2: Histopathological features of the patients.

	Staging with laparotomy (n=81)	Staging with laparoscopy (n=40)	p
Histological grade			
G1	27 (33.3%)	20 (50%)	0.153
G2	47 (58%)	16 (40%)	
G3	7 (8.6%)	4 (10%)	
FIGO stage			
1	62 (76.5%)	35 (87.5%)	0.157
2	11 (13.6%)	3 (7.5%)	
3	8 (9.9%)	2 (5%)	
4	0 (0%)	0 (0%)	
Histologic subtype			
Endometrioid	73 (90.1%)	40(100%)	0.051
Others	8 (9.9%)	0 (0%)	
Myometrial invasion			
< ½ thickness	48 (59.3%)	29 (72.5%)	0.154
≥ ½ thickness	33 (40.7%)	11 (27.5%)	
Lymphovascular space invasion			
No	56 (69.1%)	34 (85%)	0.06
Yes	25 (30.9%)	6 (15%)	
Tumor size (cm)	4.59 ± 2.72	2.81 ± 1.95	<0.01
Lymph nodes	21.82 ± 10.67	21.65 ± 12.87	0.558
Lymph node metastasis (n)	8 (9.9%)	2 (5%)	0.494
Cervical stromal invasion			
No	66 (81.5%)	37 (92.5%)	0.109
Yes	15 (18.5%)	3 (7.5%)	
Tumor location			
Fundus	26 (32.1%)	16 (40%)	0.083
Corpus	34 (42%)	21 (52.5%)	
Isthmus	4 (4.9%)	0 (0%)	
Diffuse	17 (21%)	3 (7.5%)	
Brachytherapy			
No	50 (61.7%)	29 (72.5%)	0.242
Yes	31 (38.3%)	11 (27.5%)	
Chemotherapy			
No	67 (82.7%)	38 (95%)	0.061
Yes	14 (17.3%)	2 (5%)	

The two groups were similar in age, parity, body mass index, menopausal status, ASA scores, lymphadenectomy rates and length of hospital stay (Table 1). There were statistically significant differences in operative time and blood loss as estimated by pre – and post-operative hemoglobin values ($p < 0.001$, $p = 0.013$ respectively), it was associated with less hemoglobin loss. There was a trend towards more bowel injury (1.2% vs 0%), wound infection (13.6% vs 2.5%) and post-operative ileus (8.6% vs 5%) in the laparotomy group but this difference was not statistically significant (Table 1). The two groups have similar distributions of EC histologic subtypes, histological grade and FIGO disease stage. They had comparable myometrial invasion depths but tumors managed laparoscopically tended to have lower LVSI rates (15% vs 30.9%) without reaching statistical significance ($p = 0.06$). Other pathological data such as the total number of removed lymph nodes and the ratio of lymph node metastasis as well as tumor location and cervical stromal invasion were similar in both populations. There was no difference in adjuvant chemotherapy and brachytherapy rates. Tumors managed laparoscopically were smaller as the final tumor size on pathology reports was 4.59 ± 2.72 cm in the laparotomy group compared with 2.81 ± 1.95 cm in the laparoscopy group ($p < 0.01$) (Table 2). None of the 121 patients in this study had recurrence of their disease clinically or on imaging and no long-term lymphatic complications such as lymphocyst formation or lymphedema were reported up to 20 months postoperatively.

DISCUSSION

Our study adds to existing evidence suggesting that laparoscopy is a safe and acceptable alternative to conventional laparotomy in the staging and management of EC (5-8). Minimally invasive surgery rates are gradually increasing and could soon surpass those of conventional laparotomy as experienced gynecologic oncologists become more efficient at laparoscopic procedures while maintaining equal safety profiles. In addition, laparoscopy offers the benefit of less pain and increased comfort for patients which improves quality of life and satisfaction scores.

Laparoscopic surgery required almost one hour more to complete when compared to laparotomy. These findings are in accordance with the LAP2 study and other previous studies (2, 9, 10). Interestingly, Boosz et al reported there was no statistically significant difference between the two groups with regard to operation times in their population. However, the procedures were performed by 5 different gynecologic oncologists and lymphadenectomy rates in the laparotomy group were significantly higher which might have increased the duration of surgery (29% vs 22.6%, $p < 0.001$) (11).

Most of the studies reported lower blood loss in the laparoscopy group (9, 12-14). In our study, the difference between pre-operative and post-operative hemoglobin values was higher in the laparotomy group and was similar to published data. No women required blood transfusion during surgery or in the post-operative period.

The mean tumor size was lower in the laparoscopy group because surgeons might have opted for laparotomy in patients with large tumors on pre-operative clinical or radiological evaluation.

A mean of 21.65 lymph nodes and 21.82 lymph nodes in the laparoscopy and laparotomy groups was removed respectively, which is in accordance with the number of nodes recommended for staging of EC (15). In previous studies, the range of removed lymph nodes was not always adequate (8.2 to 27.1 nodes), which might affect the rates of post-operative events related to lymph node dissection (8, 16, 17). In fact, lymphocyst formation is a long-term complication which negatively impacts the quality of life of EC survivors. The risk factors for the development of this entity are injury to lymphatic vessels or their insufficient closure, pelvic radiotherapy, and the presence of lymph node metastases (18, 19). A number of studies reported higher lymphocyst formation rates after laparotomy (6, 20). This complication was not reported in any group in our study.

Muntz et al. reported port-site recurrence following laparoscopy in patients with endometrial cancer (21). This rate is variable according to published literature. No port-site metastasis occurred in the laparoscopy group of this study up to 20 month post-operatively.

The LAP2 study reported a higher rate of conversion to laparotomy (25%) (2) while other studies reported conversion rates of 0-36.4% (20, 22). In our study, only one laparoscopic procedure was converted to laparotomy because of acute bleeding and was subsequently included in the laparotomy group for the statistical analysis.

There were no significant differences between the two groups with regard to intraoperative and postoperative complications. Mourits et al. had also demonstrated similar complication rates between laparoscopy and laparotomy (14.6%, 14.9%, respectively) (7). Walker et al. however reported more postoperative complications in the laparotomy group (23). We noted a trend toward more post-operative wound infections in the laparotomy group. Interestingly, most of the repeat operations performed by Boosz et al. were due to wound healing complications when a traditional midline incision was performed for the staging of EC (11).

Most of the previous studies reported significantly shorter hospital stays with laparoscopy (9, 13, 24). We found that both groups were similar in terms of hospitalization. This phenomenon could be attributed to the belief that it is safer for patients diagnosed with cancer to have extended hospital stays after surgery for fear of complication or death regardless of surgical technique, despite evidence to the contrary.

This study did not report increased rate of disease recurrence at 20 months in the laparoscopy group compared with the laparotomy group. Chu et al. had previously declared no significant difference in the recurrence rates between the two groups after 5 years of follow-up (9). The survival data was limited in our population, however, because of the small number of patients and the relatively short

follow-up period. The limitations of the present study also included the retrospective approach and a single-institution trial.

CONCLUSION

Despite the limitations of this retrospective study, our current data further underlines the role of minimally invasive techniques in the management of endometrial cancer staging. Laparoscopy in this setting can be performed without loss of safety with similar complication rates to a conventional open technique. Patients with endometrial cancer could therefore benefit from laparoscopic surgery when it is available and feasible.

REFERENCES

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International journal of cancer*. 2010;127(12):2893-917.
2. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS, et al. Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(7):695.
3. Kornblith AB, Huang HQ, Walker JL, Spirtos NM, Rotmensch J, Cella D. Quality of life of patients with endometrial cancer undergoing laparoscopic international federation of gynecology and obstetrics staging compared with laparotomy: a Gynecologic Oncology Group study. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(32):5337.
4. Galaal K, Bryant A, Fisher AD, Al-Khaduri M, Kew F, Lopes AD. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage endometrial cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012(9).
5. Tozzi R, Malur S, Koehler C, Schneider A. Laparoscopy versus laparotomy in endometrial cancer: first analysis of survival of a randomized prospective study. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2005;12(2):130-6.
6. Malzoni M, Tinelli R, Cosentino F, Perone C, Rasile M, Iuzzolino D, et al. Total laparoscopic hysterectomy versus abdominal hysterectomy with lymphadenectomy for early-stage endometrial cancer: a prospective randomized study. *Gynecologic oncology*. 2009;112(1):126-33.
7. Mourits MJ, Bijen CB, Arts HJ, ter Brugge HG, van der Sijde R, Paulsen L, et al. Safety of laparoscopy versus laparotomy in early-stage endometrial cancer: a randomised trial. *The lancet oncology*. 2010;11(8):763-71.
8. Janda M, GebSKI V, Brand A, Hogg R, Jobling TW, Land R, et al. Quality of life after total laparoscopic hysterectomy versus total abdominal hysterectomy for stage I endometrial cancer (LACE): a randomised trial. *The lancet oncology*. 2010;11(8):772-80.
9. Chu L-H, Chang W-C, Sheu B-C. Comparison of the laparoscopic versus conventional open method for surgical staging of endometrial carcinoma. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016;55(2):188-92.

10. Obermair A, Manolitsas TP, Leung Y, Hammond IG, McCarty AJ. Total laparoscopic hysterectomy for endometrial cancer: patterns of recurrence and survival. *Gynecologic oncology*. 2004;92(3):789-93.
11. Boosz A, Haeberle L, Renner SP, Thiel FC, Mehlhorn G, Beckmann MW, et al. Comparison of reoperation rates, perioperative outcomes in women with endometrial cancer when the standard of care shifts from open surgery to laparoscopy. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2014;290(6):1215-20.
12. Juhasz-Bösz I, Haggag H, Baum S, Kerl S, Rody A, Solomayer E. Laparoscopic and laparotomic approaches for endometrial cancer treatment: a comprehensive review. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2012;286(1):167-72.
13. Lu Q, Liu H, Liu C, Wang S, Li S, Guo S, et al. Comparison of laparoscopy and laparotomy for management of endometrial carcinoma: a prospective randomized study with 11-year experience. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2013;139(11):1853-9.
14. Terai Y, Tanaka T, Sasaki H, Kawaguchi H, Fujiwara S, Yoo S, et al. Total laparoscopic modified radical hysterectomy with lymphadenectomy for endometrial cancer compared with laparotomy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2014;40(2):570-5.
15. Lutman CV, Havrilesky LJ, Cragun JM, Secord AA, Calingaert B, Berchuck A, et al. Pelvic lymph node count is an important prognostic variable for FIGO stage I and II endometrial carcinoma with high-risk histology. *Gynecologic oncology*. 2006;102(1):92-7.
16. Lim PC, Kang E, Park DH. A comparative detail analysis of the learning curve and surgical outcome for robotic hysterectomy with lymphadenectomy versus laparoscopic hysterectomy with lymphadenectomy in treatment of endometrial cancer: a case-matched controlled study of the first one hundred twenty two patients. *Gynecologic oncology*. 2011;120(3):413-8.
17. Santi A, Kuhn A, Gyr T, Eberhard M, Johann S, Günthert AR, et al. Laparoscopy or laparotomy? A comparison of 240 patients with early-stage endometrial cancer. *Surgical endoscopy*. 2010;24(4):939-43.
18. Scholz HS, Petru E, Benedicic C, Haas J, Tamussino K, Winter R. Fibrin application for preventing lymphocysts after retroperitoneal lymphadenectomy in patients with gynecologic malignancies. *Gynecologic oncology*. 2002;84(1):43-6.
19. Gallotta V, Fanfani F, Rossitto C, Vizzielli G, Testa A, Scambia G, et al. A randomized study comparing the use of the Ligaclip with bipolar energy to prevent lymphocele during laparoscopic pelvic lymphadenectomy for gynecologic cancer. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2010;203(5):483.e1-.e6.
20. Eisenkop SM. Total laparoscopic hysterectomy with pelvic/aortic lymph node dissection for endometrial cancer—a consecutive series without case selection and comparison to laparotomy. *Gynecologic oncology*. 2010;117(2):216-23.
21. Muntz HG, Goff BA, Madsen BL, Yon JL. Port-site recurrence after laparoscopic surgery for endometrial carcinoma. *Obstetrics & Gynecology*. 1999;93(5):807-9.
22. Fanning J, Hossler C. Laparoscopic conversion rate for uterine cancer surgical staging. *Obstetrics & Gynecology*. 2010;116(6):1354-7.
23. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS, et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(32):5331.
24. Palomba S, Falbo A, Mocchiari R, Russo T, Zullo F. Laparoscopic treatment for endometrial cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs). *Gynecologic oncology*. 2009;112(2):415-21.

Retrospective Evaluation of Children Applying for Athlete Licenses

Sporcu Lisansı İçin Başvuran Çocukların Retrospektif Değerlendirilmesi

Nilüfer ÇETİNER¹, İbrahim Hakan BUCAK², Habip ALMIŞ²

Fedli Emre KILIÇ³, Mehmet TURGUT⁴

1. M.D., Specialist, Koç University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Cardiology, İstanbul, Türkiye

2. M.D., Assistant Professor, Adiyaman University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Adiyaman, Türkiye

3. M.D., Adiyaman University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Adiyaman, Türkiye

4. M.D., Professor, Adiyaman University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Infectious Disease, Adiyaman, Türkiye

ABSTRACT

Objective: The numbers of children and adolescents taking part in sporting activities has risen increasingly in recent years, but sudden deaths occurring during matches or training are a cause for concern among families and in society. The purpose of the study was to seek an answer to the question of whether children should be evaluated by a pediatric cardiologist for sports licenses.

Material and Methods: 168 children aged 7-17 who had newly started sporting activities or doing sport for some time were included in the study. Participants underwent a detailed physical examination and were assessed by a pediatric cardiologist. Athletes were examined using history, physical examination, 12-channel echocardiogram and echocardiography. Children with arrhythmia were investigated using 24-h Holter monitoring.

Results: 168 cases, 136 (81%) boys and 32 (19%) girls were enrolled. The mean age of the cases was 13 years. Pathology was determined in 4.1% of all subjects at electrocardiogram and in 11.9% at echocardiography. Effort tests were applied to 14 children with significant symptoms, in whom arrhythmia was determined or with a family history, 24-h rhythm Holter monitoring to five children and ambulatory Holter monitoring to one hypertensive child. Holter monitoring revealed frequent isolated monomorphic ventricular premature contraction in two subjects. Seven participants were eventually suspended from sporting activities.

Conclusion: National guidelines including presport cardiovascular evaluation have been developed in order to prevent sports-related sudden deaths. The main conclusion from our findings is that young children engaging in sports should be evaluated by a pediatric cardiologist before starting sporting activities.

Keywords: athletes, child, electrocardiogram, echocardiography, sudden death

ÖZET

Amaç: Spor faaliyetlerine katılan çocukların ve ergenlerin sayısı son yıllarda giderek artmaktadır, ancak müsabaka/ antreman sırasında meydana gelen ani ölümler aileler ve toplum arasında endişe kaynağıdır. Bu çalışmanın amacı, çocuklara spor lisansı için pediatrik kardiyolog tarafından değerlendirilmesi gerekir mi sorusuna bir cevap aramaktır.

Gereç ve Yöntemler: Yaşları 7-17 arasında olan spora yeni başlamış 168 çocuk çalışmaya dahil edildi. Katılımcılar detaylı bir fizik muayeneden geçirildi ve bir pediatrik kardiyolog tarafından değerlendirildi. Sporcu çocuklar öykü, fizik muayene, 12 derivasyonlu elektrokardiyografi ve ekokardiyografi ile incelendi. Aritmi saptanan hastalar 24 saatlik Holter monitörizasyonu ile araştırıldı.

Contact:

Corresponding Author: Nilüfer ÇETİNER

Address: Maltepe Mh. 324 Sk. Beyaz Rezidans 2 B Blok D:12 Zeytinburnu, İstanbul, Türkiye

e-Mail: nilufercetiner@hotmail.com

Phone: +90 (505) 832 63 43

Submitted: 03.08.2018

Accepted: 09.02.2019

DOI: <http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.450625>

Bulgular: Çalışmada 136 (%81) erkek ve 32 (%19) kız toplam 168 olgu mevcuttu. Olguların yaşları ortalaması 13 yıl (7-17) idi. Tüm katılımcıların % 4,1'inde elektrokardiyogramda ve % 11,9'nda ekokardiyografide patoloji saptandı. Anlamlı şikayeti olan, aritmi saptanan veya aile hikayesi olan 14 çocuğa efor testi, 5 çocuğa 24 saat ritim Holter monitörizasyonu ve hipertansif olan 1 çocuğa 24 saat ambulator holter monitörizasyonu yapıldı. Holter monitörizasyonu katılımcıların 2'nde sık izole monomorfik ventriküler erken atımı açığa çıkardı. Yedi katılımcı profesyonel spor aktivitelerinden uzaklaştırıldı.

Sonuç: Spor aktivitelerine bağlı ani ölümleri engellemek amacı ile spor öncesi kardiyovasküler değerlendirmeyi içeren ulusal kılavuzlar geliştirilmelidir. Genç çocuk sporcuların spor aktivitelerine başlamadan önce bir pediatrik kardiyolog tarafından değerlendirilmesi gerektiği çalışmamızın ana sonucudur.

Anahtar Kelimeler: ani ölüm, çocuk, çocuk kardiyoloji, elektrokardiyogram, ekokardiyografi, sporcu

INTRODUCTION

The numbers of children and adolescents taking part in sporting activities has risen increasingly in recent years, but sudden deaths occurring during matches or training are a cause for concern among families and in society. The definition of sudden cardiac death (SCD) includes fatalities occurring within 1-6 h after onset of symptoms. Sports-related sudden death refers to fatalities occurring during or immediately after training or matches/contests. Although it is not easy to exactly determine the number of SCDs among athletes or the general population, several studies have attempted to shed light on the subject. A SCD rate of 2.3/100,000 has been reported for all individuals engaging in sports. Ninety-five percent of sudden deaths in sport are due to cardiovascular causes (1-4).

Although there is agreement on the need for pre-sport screening in order to prevent sudden deaths, there is no consensus on how this should be done. Many physicians in Turkey encounter large numbers of individuals presenting to clinics to obtain 'fitness for sports' reports in day-to-day practice. Since there is no standard approach on the basis of laws and/or general regulations for such requests in Turkey, clinics seek to respond to this demand by performing various examinations in the light of their own particular practice and experience (5).

Sport-playing children, previously assessed by a pediatrician using history and physical examination and referred to the pediatric cardiology clinic for fitness for sport reports, were evaluated retrospectively.

vely in terms of existing heart diseases in this study. We investigated how many children were prohibited from taking part in sport due to existing heart disease. The purpose of the study was to seek an answer to the question of whether children should be evaluated by a pediatric cardiologist for fitness for sport reports.

MATERIAL AND METHOD

One hundred sixty-eight children aged 7-17 newly started on sporting activities or doing sport for some time and presenting to the pediatric cardiology clinic for sports licenses between January 2016 and May 2017 were included in the study. Subjects' records were examined retrospectively. Children with chronic disease or long-term drug use were excluded. Detailed histories for each child, detailed physical examination findings, 12-channel electrocardiogram (ECG) and echocardiography (ECHO) and, when required, 24-h rhythm Holter and ambulatory blood pressure monitoring and exercise tests were investigated. Ethical committee approval was granted from the Biochemical Research Ethical Committee for the study (Approval no. 2017/3-8).

Symptoms of angina-like chest pain, palpitations, premature fatigue, fainting or respiratory difficulty were regarded as representing positive personal history. Myocardial infarction at an early age, severe arrhythmia, cardiomyopathy, valve disease or congenital heart disease in close relatives was regarded as positive family history.

Positive physical examination findings included arrhythmic cardiac sounds, systolic or diastolic murmur, weak or no femoral pulse and blood pressure >95th percentile.

Table 1: 12-channel Electrocardiogram Criteria (1).

P wave	left atrial enlargement: negative portion of the P wave in lead V1 \geq 0.1 mV in depth and \geq 0.04 s in duration; right atrial enlargement: peaked P wave in leads II and III or V1 \geq 0.25 mV in amplitude.
QRS complex	frontal plane axis deviation: right \geq +120° or left -30° to -90°; increased voltage: amplitude of R or S wave in a standard lead \geq 2 mV, S wave in lead V1 or V2 \geq 3 mV, or R wave in lead V5 or V6 \geq 3 mV; abnormal Q waves \geq 0.04 s in duration or \geq 25% of the height of the ensuing R wave or QS pattern in two or more leads; right or left bundle branch block with QRS duration \geq 0.12 s; R or R' wave in lead V1 \geq 0.5 mV in amplitude and R/S ratio \geq 1
ST-segment, T waves, and QT interval	ST-segment depression or T-wave flattening or inversion in two or more leads; prolongation of heart rate corrected QT interval >0.44 s in males and >0.46 s in females
Rhythm and conduction abnormalities	premature ventricular beats or more severe ventricular arrhythmias; supraventricular tachycardias, atrial flutter, or atrial fibrillation; short PR interval (<0.12 s) with or without 'delta' wave; sinus bradycardia with resting heart rate \leq 40 beats/min; first (PR \geq 0.21 s), second or third degree atrioventricular block

Twelve-channel ECG and ECHO were applied to all children. One or more finding defined by the European Society of Cardiology was regarded as positive ECG1 (Table 1). Twenty-four hour rhythm Holter and ambulatory blood pressure monitoring and exercise tests were applied to all children with pathological characteristics determined in histories, physical examination or ECG.

STATISTICAL ANALYSIS

Data were evaluated using Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows version 22.0 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). As a first step, normal distribution of the sample was analyzed with the Shapiro-Wilk test. Normal distribution was expressed as mean and standard deviation (SD) and skewed distribution as median and minimum-maximum values. The unpaired t test or Mann-Whitney U test were used in two-groups of gender. Categorical variables in proportions or percentages were analyzed using the chi-square test or Fisher's exact test when appropriate. Associations between variables were assessed with Spearman's rank correlation analysis when appropriate. p values <0.05 were regarded as statistically significant.

RESULTS

The mean age of the 168 children enrolled in the study was 13 years (range: 7-17); 136 were boys (81%) and 32 were girls (19%). Mean length of engagement in sporting activity was 13 months. Eighty-two (48.8%) children played football, 24 (14.2%) athletics, 17 (10.1%) basketball, 12 (7.1%) volleyball, 11 (6.5%) swimming, 9 (5.3%) handball, 8 (4.7%) martial arts, 3 (1.8%) cycling, and 2 (1.2%) wrestling. Positive family history was determined in 10 (5.9%) children. Heart disease was detected in only four of these. Dilated cardiomyopathy was determined in one child and mitral valve prolapse in three. Data concerning personal history, physical examination, ECG, ECHO, 24-h rhythm Holter and ambulatory blood pressure monitoring and exercise test data are given in tables 2 and 3.

Table 2: Children's Clinical Characteristics (n=168).

Age, years	13.26 (7-17)
Sex, male/female	136/32
Fatigue, n (%)	3 (1.8)
Palpitation, n (%)	1 (1)
Chest pain, n (%)	7 (4.1)
Family history, n (%)	10 (6)

Table 3: Subjects' Physical Examination, Electrocardiography and Echocardiography Findings (n=168).

	n	%
Murmur	11	6.5
Dysrhythmia	1	1
ECG abnormalities	7	4.1
EcHO abnormalities	20	11.9
HOLTER abnormalities	6	3.6

Abnormal ECG was determined in 6 (4.1%) of the children in the study. Wolf-Parkinson White (WPW) rhythm was observed in one, corrected QT interval > 0.45 sec in one, left ventricular hypertrophy (LVH) findings in one, ventricular extrasystole (VES) in one and right bundle branch block (RBBB) in one.

Anomalies were determined at ECHO in 19 (11.9%) children. Dilated cardiomyopathy (DCMP) was determined in one, secundum type wide atrial septal defect (ASD) in one, moderate width patent ductus arteriosus (PDA), silent PDA in one, moderate pulmonary hypertension in one, hypertrophic cardiomyopathy (HCMP) in one, patent foramen ovale in one, mild mitral valve insufficiency in nine and mild mitral valve prolapse in four. Four children (with WPW rhythm, long QT interval and VES at ECG) underwent 24-h rhythm Holter monitoring and one hypertensive child received 24-h ambulatory blood pressure monitoring, while exercise tests were applied to three children with WPW and long QT syndrome and frequently isolated VES determined at Holter monitoring. Correlation findings between ECG and ECHO results and symptoms are shown in tables 4 and 5. Secundum type wide ASD was observed in the child with RBBB at ECG, DCMP in the child with biatrial dilation findings and HCMP in the child with LVH findings.

Table 4: Correlations of Symptoms in Children with ECG Findings (n=168).

	ECG positive	ECG negative	p
Fatigue (n=3)	1	2	0.68
Palpitation (n=1)	0	1	0.72
Chest pain (n=7)	1	6	0.58
Family history (n=10)	1	9	0.70
Murmur (n=11)	1	10	0.65

ECG: Electrocardiogram.

Table 5: Correlations of The Symptoms in Children with ECHO Findings (n=168).

	ECHO positive	ECHO negative	P
Fatigue (n=3)	1	2	0.68
Palpitation (n=1)	0	1	0.72
Chest pain (n=7)	2	5	0.61
Positive family history (n=10)	4	6	0.58
Murmur (n=11)	5	6	0.54

ECG: Electrocardiogram.

Anomalies were determined at both ECG and ECHO in one of the three children with premature fatigue. No statistically significant variation was determined when ECG and ECHO findings were compared between children with and without premature fatigue ($p>0.05$). Anomalies were determined at ECG in one of the seven children with chest pain and at ECHO in two. No statistically significant variation was determined when ECG and ECHO findings were compared between children with and without chest pain ($p>0.05$). ECG and ECHO findings were normal in one child with palpitations.

Abnormalities were detected at ECG in one of the 10 children with positive family histories and at ECHO in four. No statistically significant variati-

on was determined when ECG and ECHO findings were compared between children with and without positive family histories ($p>0.05$). Abnormalities were determined at ECG in one of the 11 children with cardiac murmur and at ECHO in five. No statistically significant variation was determined when ECG and ECHO findings were compared between children with and without cardiac murmur ($p>0.05$).

Seven of the 168 children enrolled in this study were prohibited from sporting activities on the basis of ECG, ECHO, 24-h rhythm Holter monitoring and ambulatory blood pressure monitoring. One of these children was diagnosed with dilated cardiomyopathy, one with moderate pulmonary hypertension, one with secundum type wide ASD, one with moderate PDA, one with WPW syndrome, one with congenital long QT syndrome and one with HCMP.

DISCUSSION

The content and effectiveness of cardiovascular evaluation before participation in competitive sports has been the subject of debate for many years. Most findings observed in athletes and regarded as abnormal are in fact a variant of normal findings. In addition, a major cardiac problem may rarely be encountered in an entirely asymptomatic athlete. The essential aim of pre-sports examinations must therefore be to reveal an underlying and previously undetected cardiovascular abnormality that may lead to sudden cardiac death. However, there is no consensus regarding how pre-sports screening should be performed (5).

Congenital cardiac conditions are the main factors involved in sudden cardiac death among athletes under 35, with HCMP and anomalous origin of a coronary artery being the two most common causes reported in the United States of America (USA). Among athletes over 35, the majority of sudden cardiac deaths result from acquired atherosclerotic coronary artery disease. HCMP has been identified as the main cause of sports-associated cardiac arrest, constituting over one-third of sudden deaths in the USA. Other causes include anomalous origin of coronary artery from the wrong coronary sinus, arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia (ARVC/D), myocarditis, premature coronary atherosclerosis, conduction system abnormalities and Marfan syndrome. No sudden deaths associated with hypertrophic cardiomyopathy have been observed thanks to sports screening programs operated in Italy for many years, and the most common cause of death in this region is reported to be arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy, which is also more prevalent in genetic terms (6-9).

In a study Maron et al. (10, 11) reported that SCD was linked to HCMP in 46% of cases and coronary artery disease in 19%. Another study reported that 40% of sudden deaths occurred in subjects aged under 18, and that 33% were in young people under 16. The male/ female ratio was reported at 9/1.

Arrhythmias are another common cause of sudden cardiac deaths in athletes. Bradyarrhythmias and atrial and ventricular extrasystoles are very common among athletes, but are generally benign. Other more rare potential causes of sudden death are WPW syndrome, long QT syndrome, Brugada syndrome, atrial fibrillation and nodal reciprocal re-entry tachycardia (12). We also determined ECG positivity in 4.1% of the subjects in our study, and two children were prohibited from sporting activities.

Sudden death in athletes exhibits a marked gender predilection strongly favoring males (male to female ratio as high as 10:1). This predominance of mortalities in males has been linked to greater participation in competitive sports compared with females, and to the fact that men generally undertake more intensive training and have a higher level of athletic achievement. Male gender has recently been identified as an independent risk factor for sports-associated sudden death. This is probably caused by a higher prevalence and/or phenotypic expression of cardiac diseases among young males at risk of arrhythmic cardiac arrest, including cardiomyopathies and premature coronary artery disease (13-18). Males also took part in competitive sports more frequently in the present study.

According to the American Heart Association (AHA) guideline revised in 2012, athletes should take part in sporting activities only after evaluation with a detailed personal and family history and physical examination. The sensitivity of screening based on history and physical examination is quite low, because many individuals with no known heart disease have no symptoms and the first finding occurring in athletes is sudden cardiac death. In terms of laws governing screening for the purpose of eligibility to take part in sporting activity, Italy introduced these first and has applied them the longest. The Italian experience has shown that the addition to screening of ECG increases the sensitivity of screening. A decrease in mortality has been achieved by determining potentially fatal cardiomyopathies such as HCMP and ARVD at pre-screening. The AHA has not approved the routine use of ECG in pre-participation screening programs for reasons such as the low incidence of the diseases, low sensitivity, a high false positive rate (approximately 10-40%), the cost burden and concerns over the results needing specialist evaluation. This idea has not been confirmed by the European Society of Cardiology (ESC), which is still discussing whether screening prior to taking part in sporting activities is required. The AHA recommends the use of tests such as ECG and ECHO for monitoring purposes in case of suspicion of cardiovascular disease. The ESC also regards ECG as necessary for athletes taking part in high-intensity sports such as marathons, cycling and triathlon, and for those with an increased risk of sudden cardiac death (11, 19-22).

Two- and three-dimensional ECG is very useful in the diagnosis and follow-up of structural heart diseases such as HCMP. ECHO is the main technique employed in the diagnosis of HCMP, although

the use of ECHO among large populations is impracticable and involves high costs. One study from Italy reported an incidence of HCMP of 0.07% in athletes identified using history, physical examination, and 12-channel ECG. That figure is also in agreement with the incidence in the USA (0.1%) where ECHO was employed. This finding suggests that ECG, as employed in the Italian screening program, is as sensitive as ECHO in identifying HCMP. In a study Pelliccia et al. (23) applied ECHO to athletes with normal ECG findings and determined no cases of HCMP. This seems to corroborate the hypothesis that ECG is as sensitive as ECHO in terms of identifying HCMP. In the present study, we diagnosed HCMP with ECG and ECHO in one subject (24, 25).

CONCLUSION

The number of children and adolescents taking part in sporting activities has risen continuously in recent years, but sudden deaths occurring during matches or training are a cause for concern among families and in society. National standardization and guidelines must be developed for pre-sport cardiac assessments. This study reveals the need for athletes to go through a screening program based on detailed history, physical examination and 12-channel ECG cardiovascular evaluations before taking part in sports and that ECHO should also be performed when suspicion of cardiovascular disease arises.

REFERENCES

1. Corrado D, Pelliccia A, Bjørnstad HH, et al. Cardiovascular pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for a common European protocol. Consensus Statement of the Study Group of Sport Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26:516-524.
2. Luckstead EF. Cardiac risk factors and participation guidelines for youth sports. *Pediatr Clin N Am* 2002; 49: 681-707.
3. Germann CA, Perron AD. Sudden cardiac death in athletes: a guide for emergency physicians. *Am J Emerg Med* 2005; 23: 504-509.
4. Akgün N. Sporda ani ölümler. *Spor Hekimliği Dergisi* 1985; 20:131-143.
5. Thompson PD, Estes III NAM: *The athlete's heart*. In: *Textbook of Cardiovascular Medicine*, 3rd (ed). Philadelphia: PA, Lippincott, Williams & Wilkins; 2007.
6. Kim JH, Malhotra R, Chiampas G, et al. Race Associated Cardiac Arrest Event Registry (RACER) Study Group. Cardiac arrest during long-distance running races. *N Engl J Med*. 2012; 366:130-140.
7. Maron BJ, Epstein SE, Roberts WC. Causes of sudden death in competitive athletes. *J Am Coll Cardiol*. 1986; 7 :204-214.
8. Corrado D, Basso C, Thiene G. Essay: Sudden death in athletes. *Lancet* 2005;366 :47-48.
9. Ostman-Smith I. Sudden Cardiac Death in Young Athletes. *J Sports Med* 2011; 2:85-97.

10. Maron BJ, Gohman TE, Aeppli D. Prevalence of sudden cardiac death during competitive sports activities in Minnesota high school athletes. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:1881–1884.
11. Maron BJ, Thompson PD, Ackerman MJ, et al. Recommendations and considerations related to preparticipation screening for cardiovascular abnormalities in competitive athletes: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2007;115:1643–1655.
12. Halawa B. Cardiovascular diseases as a cause of sudden death in athletes. *Pol Merkur Lekarski* 2004; 16:5–7.
13. Maron BJ, Roberts WC, McAllister MH, Rosing DR, Epstein SE. Sudden death in young athletes. *Circulation* 1980; 62:218–229.
14. Thiene G, Nava A, Corrado D, Rossi L, Pennelli N. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med* 1988; 318:129–133.
15. Burke AP, Farb A, Virmani R, Goodin J, Smialek JE. Sports-related and non-sports-related sudden cardiac death in young adults. *Am Heart J* 1991; 121:568–575.
16. Corrado D, Thiene G, Nava A, Pennelli N, Rossi L. Sudden death in young competitive athletes: clinico-pathologic correlations in 22 cases. *Am J Med* 1990;89:588–596.
17. Nava A, Bauce B, Basso C, et al. Clinical profile and long-term follow-up of 37 families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am Coll Cardiol* 2000; 36:2226–2233.
18. Corrado D, Basso C, Poletti A, Angelini A, Valente M, Thiene G. Sudden death in the young: is coronary thrombosis the major precipitating factor? *Circulation* 1994; 90:2315–2323.
19. Seto CG. The preparticipation physical examination: an update. *Clin Sports Med*. 2011; 30:491-501.
20. Hirzinger C, Frolicher VF, Niebauer J. Pre-participation examination of competitive athletes: role of the ECG. *Trends Cardiovasc Med*. 2010; 20:195-199.
21. Patel A, Lantos JD. Can we prevent sudden cardiac death in young athletes? the debate about preparticipation sports screening. *Acta Paediatr*. 2011; 100:1287-1301.
22. Siddiqui S, Patel DR. Cardiovascular screening adolescent athletes. *Pediatr Clin N Am*. 2010; 57:635-647.
23. Pelliccia A. The preparticipation cardiovascular screening of competitive athletes: is it time to change the customary clinical practice? *Eur Heart J* 2007; 28: 2703–2705.
24. Myerson M, Sanchez-Ross M, Sherrid MV. Preparticipation athletic screening for genetic heart disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2012; 54:543–552.
25. Maron BJ, Zipes DP. 36th Bethesda Conference Introduction: Eligibility recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities- General considerations. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1–64.

Association Between Postpartum Depression and Synthetic Oxytocin Use for Postpartum Hemorrhage Prevention and Treatment

Postpartum Kanamanın Önlenmesi ve Tedavisinde Kullanılan Sentetik Oksitosinin Postpartum Depresyon ile İlişkisi

Resul KARAKUŞ¹, Çiğdem PULATOĞLU²

1. Departments of Obstetrics and Gynecology, Zeynep Kamil Training and Research Hospital, Istanbul, Türkiye

2. Department of Obstetrics and Gynecology, Istinie University Hospital Gaziosmanpaşa Medical Park, Istanbul, Türkiye

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to examine the relationship between postpartum synthetic oxytocin administration and the development of depressive and anxiety disorders after delivery.

Material and Methods: We hypothesized that women exposed to postpartum exogenous oxytocin would have a reduced risk of postpartum depressive and anxiety disorders compared with those without exposure. The cases were examined under two groups as "Oxytocin users" (n = 100) and "Control" (n = 100) groups. Oxytocin group was given intravenous oxytocin just after the delivery for postpartum hemorrhage prevention and treatment. Questionnaires of depression and maternal anxiety were performed at the sixth week after the delivery.

Results: The incidence of depression (4%) in the oxytocin group was significantly lower than the control group (14%) (p: 0.026, p < 0.05). Patients who do not use oxytocin have a 3.9-fold greater risk of developing depression. We identified a relationship between using oxytocin for postpartum hemorrhage and decreased postpartum depressive symptoms.

Conclusion: Our findings suggest using exogenous oxytocin may contribute to postpartum symptoms of depression and anxiety among women. Future research should watch the longitudinal role of exogenous oxytocin in maternal mood and anxiety; the safety of high-dose long-term use of oxytocin.

Keywords: postpartum depression, oxytocin, maternal behavior

ÖZET

Amaç: Doğum sonrası depresyon (PPD), en sık görülen doğum sonrası psikiyatrik bozukluktur. Oksitosin (OT), nöropsikiyatrik durumlar hakkında olası bir teşhis ve tedavi aracı olarak dikkat çekmiştir. Son zamanlarda, çalışmalar ekzojen oksitosin uygulamalarının maternal beyin yanıtındaki rolünü incelemeye başlamıştır. Bu çalışmanın amacı postpartum sentetik oksitosin uygulaması ile doğum sonrası depresif ve anksiyete bozuklukları arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Gereç ve Yöntemler: Postpartum ekzojen oksitosine maruz kalan kadınların, postpartum depresif ve anksiyete bozukluğu riskinin maruz kalmayanlara kıyasla daha düşük olacağı varsayılmıştır. Olgular "Oksitosin kullanılan" (n = 100) ve "Kontrol" (n = 100) grupları olmak üzere iki grup altında incelenmiştir. Oksitosin grubuna postpartum kanamanın önlenmesi ve tedavisi için doğumdan hemen sonra intravenöz oksitosin verildi. Doğum sonrası altıncı haftada depresyon ve maternal anksiyete anketleri yapıldı.

Bulgular: Oksitosin grubunda depresyon insidansı (% 4) kontrol grubundan (% 14) anlamlı derecede düşüktü (p: 0.026, p < 0.05). Oksitosin kullanılmayan hastalarda depresyon gelişme riski 3.9 kat daha fazla bulundu. Postpartum kanama için oksitosin kullanımı ile postpartum depresyon semptomlarının azalması arasında bir ilişki saptadık.

Contact:

Corresponding Author: Çiğdem PULATOĞLU, MD.

Adress: Department of Obstetrics and Gynecology, Istinie University Hospital, Gaziosmanpaşa Medical Park, Istanbul, Türkiye

e-Mail: cigdempulatoğlu@gmail.com

Phone: +90 (536) 557 44 62

Submitted: 01.05.2019

Accepted: 19.05.2019

DOI: http://dx.doi.org/10.16948/zktipb.558732

Sonuç: Bulgularımız ekzojen OT kullanılmasının kadınlarda doğum sonrası depresyon ve anksiyete semptomlarına katkıda bulunabileceğini göstermektedir. Daha fazla sayıda çalışma ile ekzojen oksitosinin maternal ruh hali ve kaygı üzerindeki uzun dönem sonuçları ve yüksek dozda uzun süreli OT kullanımının güvenilirliği araştırılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: postpartum depresyon, oksitosin, maternal davranış

INTRODUCTION

Maternal postpartum depression (PPD), is defined as the presence of a major depressive episode following childbirth, affecting approximately 15% of women in industrial societies, (1) exerts long-term negative impact on children, including greater propensity to psychopathology, diminished emotional and behavioral regulation, lower social competencies and academic achievement, and disrupted stress response. (2) The International Classification of Diseases (ICD)-10 classifies depression "as associated with the puerperium" if the onset is within 6 weeks postpartum (3).

Common symptoms include depressed mood, loss of interest and energy, changes in sleep or eating patterns, diminished ability to think or concentrate, feelings of worthlessness, and recurrent suicidal ideations. While not currently a part of diagnostic criteria, anxiety is considered a prominent feature of PPD, present in approximately half of women diagnosed with PPD (4) In severe cases, PPD can be accompanied by psychotic features which may include delusions or command hallucinations to harm the infant (5).

The risk of PPD increases with a history of prenatal depression, prenatal anxiety, or PPD. (6). Despite negative impacts on both mother and child, the pathophysiology of postpartum depressive and anxiety disorders is poorly understood, with relatively few animal models (7) Due to its role in the modulation of social behavior, especially affiliative bonding, oxytocin has been identified as a potential mediator of postpartum depression and anxiety (8) Two clinical studies have found that low antepartum blood oxytocin levels are correlated with postpartum depression (9) and related work reports an association between prepartum depression and low oxytocin (10).

Oxytocin, a nine-amino-acid neuropeptide synthesized in the hypothalamus, provides the foundation for maternal-infant bonding and supports sociality, collaboration, and prosocial behavior in mammals (11).

Studies have recently begun to examine the role of exogenous OT administrations in maternal brain responses. Intranasal administrations of OT were shown to increase the incentive salience of an unknown infant's laughter in a group of women, as evidenced by the enhanced connectivity observed between the amygdala and emotion regulation regions (12).

Synthetic oxytocin has been used since the 1950's (13) and current indications for use include labor induction or augmentation and prevention or treatment of postpartum hemorrhage (14). Recent recommendations, including those from the World Health Organization, indicate the use synthetic oxytocin as the first line agent in the active management of the third stage of labor for hemorrhage prevention (15), and it is conceivable that most or all women giving birth will soon have some synthetic oxytocin exposure.

The objective of this study was to examine the relationship between postpartum synthetic oxytocin administration and the development of depressive and anxiety disorders after delivery. We hypothesized that women exposed to postpartum synthetic oxytocin would have a reduced risk of postpartum depressive and anxiety disorders compared with those without exposure.

MATERIAL AND METHOD

The study was carried out on a total of 200 female cases. This was an analysis of data from a clinical data repository of patients who delivered a single live born infant at Zeynep Kamil Eğitim ve Araştırma Hospital between April 2016-April 2018. In order to be eligible for this study, women had to be 18 years of age or over, and delivered a single infant. Women were excluded from the sample if they delivered preterm (before 36 weeks of gestation) and their infants were admitted to neonatal intensive care. Those who had been diagnosed with depression before birth were excluded.

An additional inclusion criterion was the ability to respond to questionnaires in Turkish.

Oxytocin group was given intravenous oxytocin just after the delivery. Indication of exposure to synthetic oxytocin was for postpartum hemorrhage prevention and treatment. Questionnaires were performed at the sixth week after the delivery. Demographic characteristics of the sample are shown in Table 1.

The cases were examined under two groups as "Oxytocin users" (n = 100) and "Control" (n = 100) groups. Depressive symptomatology was assessed using the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS).

The 10 items ask women to report on symptoms during the past 7 days. A score of 12 or higher has optimal sensitivity and specificity in relationship to a diagnosis of major depression.

Evaluation of parameters according to groups is shown in Table 2.

Table 1: Distributions of demographic characteristics.

		Min-Max	Med±SS	Median
Age		18-41	29,25±5,64	29
Gravida		1-6	2,85±1,12	3
Parity		0-5	1,49±0,95	1
Abortion		0-4	0,28±0,58	0
Number of siblings		1-16	4,97±2,32	4
Monthly Income (tl)		800-6000	2069,5 ± 907,89	2000
Beck score		0-16	6,63±3,95	6,5
Edinburg score		0-17	6,53±3,69	6
		n	%	
Curretage	Yes	11	5,5	
	No	189	94,5	
Ectopic pregnancy	Yes	9	4,5	
	no	191	95,5	
Family type	nuclear	155	77,5	
	Extended	45	22,5	
Working status	Yes	23	11,5	
	No	177	88,5	
Depresyon	Yes	18	9,0	
	No	182	91,0	

STATISTICAL ANALYSIS

When evaluating the findings obtained in this study, IBM SPSS Statistics 22 for statistical analysis (SPSS IBM, Turkey) programs were used. When the study data were evaluated, the normal distribution fitness of the parameters was assessed by the Shapiro Wilks test and the parameters were not normally distributed.

The Mann Whitney U test was used to compare the two statistical methods (mean, standard deviation, frequency) as well as the quantitative comparison of the parameters in the study. Chi-square test, Fisher's Exact Chi-square test and Continuity (Yates) correction were used for the comparison of qualitative data. The risk calculation for the meaningful parameter was done. Significance was assessed at p < 0.05 level.

Table 2: Evaluation of parameters according to groups.

		Oksitosin	Control	'p
		Ort±SS (median)	Ort±SS (median)	
Age		29,14±5,55 (29)	29,36±5,74 (30)	0,787
Gravidy		2,82±1,1 (3)	2,87±1,14 (3)	0,803
Parity		1,46±0,95 (1)	1,51±0,96 (1)	0,581
Abortion		0,26±0,6 (0)	0,29±0,57 (0)	0,602
Number of siblings		5,05±2,13 (5)	4,89±2,5 (4)	0,371
Monthly income (tl)		2032,5±848,9 (2000)	2106,5±966,16 (2000)	0,686
Beck score		6,02±3,72 (6)	7,24±4,1 (7)	0,053
Edinburg score		5,49±3,11 (5)	7,57±3,93 (8)	0,000*
		n (%)	n (%)	
Curretage	yes	7 (%7)	4 (%4)	²0,535
	no	93 (%93)	96 (%96)	
Ectopic pregnancy	Yes	5 (%)	4 (%4)	³1,000
	no	95 (%95)	96 (%96)	
Family type	Nuclear	76 (%76)	79 (%79)	⁴0,611
	Extended	24 (%24)	21 (%21)	
Working status	yes	12 (%12)	11 (%11)	²1,000
	No	88 (%88)	89 (%89)	
Depression	Var	4 (%4)	14 (%14)	²0,026*
	Yok	96 (%96)	86 (%86)	
Beck score	Minimal	81 (%81)	70 (%70)	²0,100
	mild	19 (%19)	30 (%30)	

¹ Mann Whitney U Test ² Continuity (yates) düzeltmesi
³ Fisher's Exact Test ⁴ Ki-kare test *p<0.05

RESULTS

There was no statistically significant difference in age, gravida, parity, abortion, number of siblings and monthly income between oxytocin and control groups (p> 0.05).

Although the Beck score average of the oxytocin group was lower than the control group, this difference was close to meaningfulness but not statistically significant (p> 0.05).

The Edinburgh score average of the oxytocin group was statistically significantly lower than the control group (p: 0.000, p <0.05).

There was no statistically significant difference between the groups in terms of abortion, ectopic pregnancy, family type, working status and home knowledge (p> 0.05).

There was no statistically significant difference in age, gravida, parity, abortion, number of siblings and monthly income among depressed and unexplained cases (p> 0.05).

The mean Beck and Edinburg scores of depressed cases were found to be statistically significantly higher than the cases without depression (p: 0.000, p <0.05).

There was no statistically significant difference between the cases with and without depression in terms of abortion, ectopic pregnancy, family type, working status and home knowledge (p> 0.05).

Evaluation of parameters according to depression is shown in Table 3.

Table 3: Evaluation of parameters according to depression.

		Depression (n=18)	No depression (n=182)	'p
		med±SS (median)	med±SS (median)	
Age		30,78±4,82 (31)	29,1±5,7 (29)	0,219
Gravida		2,94±0,94 (3)	2,84±1,13 (3)	0,505
Parity		1,72±0,83 (2)	1,46±0,96 (1)	0,100
Abortion		0,11±0,32 (0)	0,29±0,6 (0)	0,213
Number of siblings		4,28±1,84 (4)	5,04±2,35 (5)	0,158
Monthly income (tl)		2005,56±686,4 (2000)	2075,82±928,19 (2000)	0,976
Beck score		10,44±3,97 (10,5)	6,25±3,75 (6)	0,000*
Edinburg score		14,06±1,43 (14)	5,79±2,93 (6)	0,000*
		n (%)	n (%)	
Curretage	Yes	1 (%5,6)	10 (%5,5)	³1,000
	No	17 (%94,4)	172 (%94,5)	
Ectopic pregnancy	yes	1 (%5,6)	8 (%4,4)	³0,850
	no	17 (%94,4)	174 (%95,6)	
Family type	Nuclear	13 (%72,2)	142 (%78)	³0,561
	extended	5 (%27,8)	40 (%22)	
Working status	Yes	4 (%22,2)	19 (%10,4)	³0,135
	no	14 (%77,8)	163 (%89,6)	

¹ Mann Whitney U Test ² Continuity (yates) düzeltmesi
³ Fisher's Exact Test ⁴ Ki-kare test *p<0.05

The incidence of depression (4%) in the oxytocin group was significantly lower than the control group (14%) ($p: 0.026, p < 0.05$). Patients who do not use oxytocin have a 3.9-fold greater risk of developing depression (Odds Ratio: 3.907, 95% CI: 1.239-12.323).

Risk of developing postpartum depression according to groups is shown in Figure 1.

There was no statistically significant difference in depression levels between the groups ($p > 0.05$). Minor depression was observed in 81% of cases and slight depression was observed in 19% of cases using oxytocin. Minor depression was seen in 70% of cases and mild depression in 30% of cases.

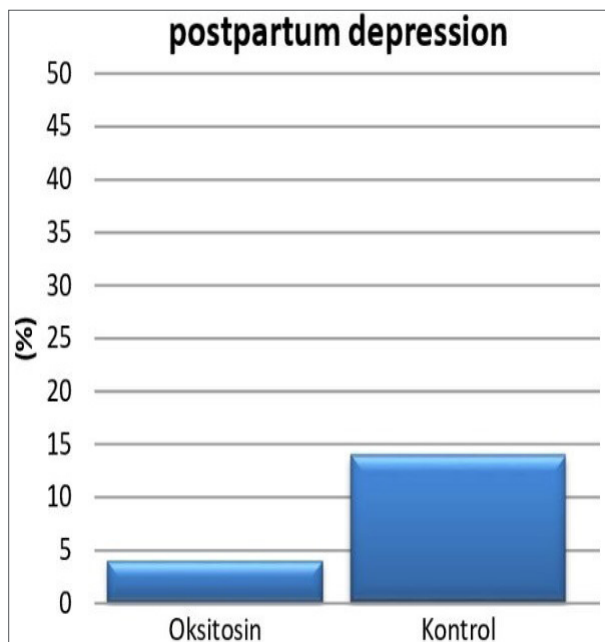


Figure 1: Risk of developing postpartum depression among the groups.

DISCUSSION

The literature on the role of exogenous oxytocin administration after the delivery results are conflicting. Several studies have examined the relationship between maternal plasma oxytocin and depressive symptomatology (10, 16, 17) found that low oxytocin during pregnancy is associated with increased depressive symptoms and thus suggest that administering exogenous oxytocin, such as the synthetic oxytocin Pitocin, may alleviate or prevent negative postpartum mood. Another study found lower oxytocin levels during breastfeeding at 8 weeks postpartum in women with depressive symptoms compared to asymptomatic women (16). One recent study, found that the dose of synthetic oxytocin given during the labor and delivery (as determined retroactively from hospital charts) was positively correlated with both endogenous levels of oxytocin and depressive symptoms at 2 months postpartum (18), similar to the results from intravenous dosing.

PPD patients are different from each other in the way of endogenous OT production, variability in OT receptor, so we can understand the changes on the responses between the patients. Such results may not be apparent and may even be obscured in between-group designs, where effects are averaged across individuals and within-group individual differences are overlooked (19). Given the pattern of results reviewed, it is possible that exogenous OT may yield beneficial effects in PPD patients.

Our study was carried out on a total of 200 female cases. The cases were examined under two groups as "Oxytocin users" ($n = 100$) and "Control" ($n = 100$) groups. Oxytocin group was given intravenous oxytocin just after the delivery. Indication of exposure to synthetic oxytocin was for postpartum hemorrhage prevention and treatment.

We found that the incidence of depression in the oxytocin group was significantly lower than the control group ($p: 0.026, p < 0.05$). Patients who do not use oxytocin have a 3.9-fold greater risk of developing depression. We identified a relationship between using oxytocin for postpartum hemorrhage and decreased postpartum depressive symptoms. Prior reports have identified lower prenatal oxytocin values as a risk factor for postpartum depressive symptoms (9).

In addition, the literature provides support that higher oxytocin values are related to positive postpartum maternal behaviors such as gaze, affect, touch, and vocalization during the first month postpartum (20).

In conclusion, our findings suggest using exogenous OT may contribute to postpartum symptoms of depression and anxiety among women.

Limitation of this study include; we couldn't measure the blood oxytocin level which is important to see the correlation between depression and oxytocin level.

We could watch the patients longer in terms of depression. As longitudinal data from the postpartum period may have provided a more complete understanding of the ways these factors are associated.

Future research should watch the longitudinal role of endogenous oxytocin in maternal mood and anxiety, the safety of high-dose long-term use of OT. It would be critical to understand that how should we use exogenous OT for treatment. They should research the women at high risk for depression and behavioral effects of exogenous peripartum oxytocin and may involve individual differences in the women with PPD.

The authors declare no conflict of interest. The authors declare that they have no direct or indirect financial relationships with any kind of sponsors. The authors declare that the content has not been published or submitted for publication elsewhere except as a brief abstract in the proceedings of a scientific meeting or symposium.

REFERENCES

- 1) Noble RE. Depression in women. *Metabolism* 2005; 54:49–52.
- 2) Dawson G, Ashman S.B, Panagiotides H, Hessl D, Self J, Yamada E. et al. Preschool outcomes of children of depressed mothers: role of maternal behavior, contextual risk, and children's brain activity. *Child Dev* 2003;74:1158–1175.
- 3) World Health Organization. *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines*. World Health Organization, Geneva. 1992.

- 4) Ross L.E. Measurement issues in postpartum depression Part 1: Anxiety as a feature of postpartum depression. *Arch. Womens Ment. Health* 2003; 6, 51–57.
- 5) American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth ed.* American Psychiatric Publishing, Arlington, VA. 2013
- 6) Beck C.T. Predictors of postpartum depression: an update. *Nurs. Res.* 2001; 50, 275–285.
- 7) Perani CV, Slattery DA. Using Animal Models to study Postpartum Psychiatric Disorders. *Br J Pharmacol.* 2014; 16 (10):12640.
- 8) Kim S, Soeken T. A, Cromer S. J, Martinez S. R, Hardy L.R, Strathearn L. Oxytocin and postpartum depression: Delivering on what's known and what's not. *Brain Research.* 2014; 1580:219–232.
- 9) Skrundz M, Bolten M, Nast I, Hellhammer D. H, Meinlschmidt G. Plasma Oxytocin Concentration during Pregnancy is associated with Development of Postpartum Depression. *Neuropsychopharmacology.* 2011; 36 (9):1886–1893.
- 10) Garfield L, Giurgescu C, Carter C. S, Holditch-Davis D, McFarlin B. L, Schwertz D, et al. Depressive symptoms in the second trimester relate to low oxytocin levels in African-American women: a pilot study. *Archives of Women's Mental Health.* 2015; 18 (1):123–129.
- 11) Feldman, R. Oxytocin and social affiliation in humans. *Hormones and Behavior,* 2012; 61, 380–391.
- 12) Riem M. M, Van Ijzendoorn M. H, Tops M, Boksem M. A, Rombouts S. A, Bakermans-Kranenburg M. J. No laughing matter: intranasal oxytocin administration changes functional brain connectivity during exposure to infant laughter. *Neuropsychopharmacology* 2012; 37, 1257–1266.
- 13) Fields H, Greene JWJ, Franklin RR. Intravenous Pitocin in Induction and Stimulation of Labor: A study of 3754 cases. *Obstetrics & Gynecology.* 1959; 13 (3):353–359.
- 14) ACOG. ACOG Practice Bulletin No. 107: Induction of labor. *Obstet Gynecol.* 2009; 114 (2 Pt 1):386–397.
- 15) Westhoff G, Cotter AM, Tolosa JE. Prophylactic oxytocin for the third stage of labour to prevent postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;10.
- 16) Cox E. Q, Stuebe A, Pearson B, Grewen K, Rubinow D, Meltzer-Brody S. Oxytocin and HPA stress axis reactivity in postpartum women. *Psychoneuroendocrinology.* 2015; 55:164–172.
- 17) Massey SH, Backes KA, Schuette SA. Plasma oxytocin concentration and depressive symptoms: a review of current evidence and directions for future research. *Depression and Anxiety.* 2016
- 18) Gu V, Feeley N, Gold I, Hayton B, Robins S, Mackinnon A, et al. Intrapartum Synthetic Oxytocin and Its Effects on Maternal Well-Being at 2 Months Postpartum. *Birth.* 2016; 43 (1):28–35.
- 19) Guastella A. J, Howard A. L, Dadds M. R, Mitchell P, Carson D. S. A randomized controlled trial of intranasal oxytocin as an adjunct to exposure therapy for social anxiety disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34:917–923.
- 20) Feldman, R, Gordon, I, Zagoory-Sharon, O. Maternal and paternal plasma, salivary, and urinary oxytocin and parent-infant synchrony: considering stress and affiliation components of human bonding. *Dev. Sci* 2011; 14, 752–761.

Assesment of Female Sexual Function of Pregnant Women: Relation with Serum Androgens and Fetal Gender

Gebelerde Cinsel Fonksiyon Değerlendirmesi: Serum Androjen ve Fetal Cinsiyet İlişkisi

Bahar Sarıbrahim AŞTEPE¹

1. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Derince Eğitim Araştırma Hastanesi, Kocaeli, Türkiye

ABSTRACT

Aim: As a result of physical and hormonal changes during pregnancy sexual health of women affected significantly.

Material and Methods: To evaluate sexual changes related to androgenic hormones and fetal gender in pregnant Turkish women.

Main Outcome Measures: This cross-sectional study included 194 healthy pregnant women evaluated at Obstetrics and Gynecology Clinics. Pregnant women completed a self-administered questionnaire including the Female Sexual Function Index (FSFI) and questions related to socio-demographic characteristics. Serum androgens were run simultaneously.

Results: There was a rate of 68% sexual dysfunction among Turkish pregnant women. The sexual dysfunction rate comprises the total and domain scores of FSFI throughout the pregnancy. Although the total and domain scores of FSFI did not differ between trimesters, orgasm domain scores were found to be decreasing with increasing gestational age. Along with an increase in total testosterone, the DHEAS level decreases with increasing gestational age. When the women with female fetus were evaluated for FSFI scores and androgen levels between trimesters, the mean level of total testosterone in third trimester was higher than the levels of first and second trimesters besides the mean level of DHEAS in the first trimester was higher than the levels of second and third trimesters. There was not any significant difference according to the androgen levels, FSFI total and domain scores between trimesters of the women with male fetus.

Conclusion: We found a high sexual dysfunction rate (68%) among pregnant Turkish women. The level of total testosterone, DHEAS and FSFI orgasm domain were found to be different between trimesters. Healthcare providers should provide more time for counseling about sexuality and encourage pregnant women to talk about sexual health and problems during antenatal visits.

Keywords: sexual function, pregnancy, androgens, fetal gender

ÖZET

Giriş: Hamilelik sırasında fiziksel ve hormonal değişiklikler sonucunda kadınların cinsel sağlığı önemli derecede etkilenmektedir.

Amaç: Hamile Türk kadınlarda cinsel değişiklikler ile androjenik hormonlar ve fetal cinsiyet ilişkisini değerlendirmek.

Gereç ve Yöntemler: Bu kesitsel çalışma Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde değerlendirilen 194 sağlıklı gebeyi içermektedir. Gebe kadınlar, Kadın cinsel işlev ölçeği(KCIÖ) ve sosyo-demografik özelliklerle ilgili sorular içeren kendi kendine uygulanan bir anket doldurdu. Serum androjenleri aynı zamanda çalışıldı. FSFI toplam ve altgrup puanları, maternal serum total testosteron, dehidroepiandrosteron sülfat(DHEAS) ve 1-4 delta androstenedion düzeyleri ölçüldü.

Contact:

Corresponding Author: Dr. Bahar Sarıbrahim AŞTEPE

Adress: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Derince Eğitim Araştırma Hastanesi, Kocaeli, 41900, Türkiye

e-Mail: baharsariibrahim@hotmail.com

Phone: +90 (262) 317 80 00

Submitted: 27.02.2019

Accepted: 14.05.2019

DOI: http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.533351

Bulgular: Türk gebe kadınlarda %68 oranında cinsel işlev bozukluğu bulundu. Cinsel işlev bozukluğu oranı, gebelik boyunca KCIÖ'nin toplam ve altgrup puanlarını içerir. KCIÖ'nin toplam ve altgrup puanları trimesterler arasında farklılık göstermese de, gebelik haftası ilerledikçe orgazm altgrup puanının azaldığı bulundu. Bunun yanında gebelik haftası ilerledikçe toplam testosteron artışıyla beraber DHEAS düzeyinin azaldığı görüldü. Kız fetüslü kadınlarda KCIÖ puanları ve trimesterler arasında androjen düzeyleri değerlendirildiğinde, üçüncü trimesterdaki total testosteron düzeyi, birinci ve ikinci trimester düzeylerinden daha yüksek bulundu. Ayrıca ilk trimesterdaki DHEAS düzeyleri ikinci ve üçüncü trimester seviyelerinden yüksek bulundu. Erkek fetüslü olan kadınlarda trimesterler arasında androjen düzeyleri, KCIÖ toplam ve altgrup puanları açısından anlamlı bir fark yoktu.

Sonuç: Türk gebe kadınlarda yüksek bir cinsel işlev bozukluğu oranı (%68) bulundu. Toplam testosteron, DHEAS ve KCIÖ orgazm altgrup skorunun trimesterler arasında farklılık gösterdiği bulundu. Sağlık hizmeti sunanlar antenatal muayenelerde cinsel sağlık konusunda danışmanlık için daha çok zaman ayırmalı ve cinsel sağlık ve sorunlar hakkında konuşmak için gebeleri teşvik etmelidirler.

Anahtar Kelimeler: cinsel sağlık, androjen, fetüs

INTRODUCTION

Pregnancy is an important period in a woman's life that can have challenging effects on her physical, psychological, and hormonal functions in relation to her social, cultural, and religious attitudes, thus affecting the sexual function of a couple.

The symptoms related to female sexual dysfunction occur frequently during pregnancy, affecting 63%¹ to 93%² of all pregnant women. Seven et al. evaluated 286 pregnant women, and they reported a 77.6% sexual dysfunction rate at the clinical level³. Additionally, Leite et al. reported sexual dysfunction rates among pregnant adults of 46.6% in the first trimester, 34.2% in the second trimester, and 73.3% in the third trimester⁴. Most of the research up until now has found that sexual activity decreases throughout pregnancy, particularly during the third trimester^{5,6,7,8,9}. During the first trimester, nausea, vomiting, gastric distress, fatigue, and anxiety or fear about miscarriage lead to a decreased libido^{6,9}. During the second trimester, women claim to feel better, and the pregnancy complaints decrease, physical discomfort subsides, vaginal lubrication increases, and libido increases^{6,9}. By the third trimester, sexual activity decreases due to physical and psychological factors. The physical factors include fetal head engagement, urinary incontinence, a partner's weight on the uterus during sexual intercourse, subluxation of the pubic symphysis and sacroiliac joints, and vaginal changes⁷. A couple's fears of inducing preterm labor or harming the fetus during sexual intercourse are psychological factors that contribute to a dec-

line in sexual activity during pregnancy, especially during the third trimester¹⁰. Besides due to the increase in hormones during pregnancy, the vaginal connective tissue decreases, while the muscle fibers of the vaginal wall increase in size in preparation for delivery^{8,11}. Moreover, pelvic vasocongestion and vaginal congestion with reduced lubrication can cause vaginal discomfort and dyspareunia⁷.

Dehydroepiandrosterone (DHEA) is an androgenic hormone and it is one of the significant precursor of steroid hormone biosynthesis¹². DHEA exerts its clinical effects via conversion to androgen and/or estrogen¹². First, DHEA is converted to androstenedione, which is converted to testosterone. Via the enzyme aromatase, androstenedione can be converted to estrone, testosterone can be converted to estradiol¹³, and 16-OH-testosterone can be converted to estriol in the placental unit¹⁴. It is reported that the level of maternal testosterone increases¹⁴ while the level of DHEAS decreases approximately two times during the course of pregnancy¹⁵. As a result hormonal differences regarding to fetal gender, its relation to sexual habits of pregnant women needs to be issued more. The aim of this study was to evaluate sexual changes of pregnant Turkish women during the three trimester and its relation to androgenic hormones and fetal gender.

MATERIAL AND METHOD

This study was conducted with 194 healthy pregnant women evaluated Obstetrics and Gynecology Clinics between February 2016 and November 2017. The research was carried out with healthy pregnant women aged 17-38 years. Pregnant women attending to Obstetrics and Gynecology Outpatient Clinics were evaluated and informed about the study. Illiterate women and women not having enough education to understand questions related to sexuality were not invited to study. Women having any problems related to the pregnancy such as risk of miscarriage, preterm labor, placenta previa, and women having chronic systemic/endocrine disorders such as diabetes mellitus, hyperthyroidism, hypothyroidism and psychiatric problems were not enrolled into the study. Women who were married and having sexual intercourse in the previous four weeks included to the study. Study protocol was explained to all eligible volunteers and patients who wanted to participate to the study were given patient information sheet and self-reporting questionnaire. Ten women who accepted to participate did not fill the questionnaire completely and they were not included to the study. The first 13 weeks were accepted as first trimester (T1), the second trimester (T2) as 14-27 weeks and the third trimester (T3) as 28-41 weeks.

In our hospital all of the pregnant women get trainings about pregnancy, pregnancy related health conditions, labour, newborn care, sexual health during pregnancy at the pregnant training outpatient clinic. Trainings were given by an experienced midwife and pregnant's questions were answered instantly at their antenatal visits. They were informed that sexual intercourse is safe during all trimesters.

Exceptional conditions for sexual intercourse such as pain, cramping, unexplained vaginal bleeding, premature dilatation of cervix, premature rupture of membranes were explained to all women. All of the women included to the study had their trainings about sexuality during pregnancy at the pregnant training outpatient clinic before participating to the study.

The study was a cross-sectional observational research. The data was gathered over a 18 month period. All of the participants gave blood samples between the hours 10 am and 3 pm for avoiding the diurnal variations in hormone levels. All patients filled self-report questionnaire including Female Sexual Function Index (FSFI) and questions related to sociodemographic data in a separate room sufficient privacy. Questions related to sociodemographical data includes educational and occupational status, income, medical history, obstetric history including gravity, parity and the number of vaginal birth and cesarean section. Educational status was grouped as less than 8 years (elementary and secondary school) and more (high school and university).

FSFI was used for assessing the female sexual function. FSFI is a validated, self-administered, 19-item questionnaire assessing sexual function of women during the previous four weeks. FSFI includes six domains; desire, arousal, lubrication, orgasm, satisfaction and pain. Turkish validation of FSFI was performed by Oksuz and Malhan¹⁶. The score ranges from 0 to 5 for each question except for the questions 1,2,15,16 in which score ranges from 1 to 5¹⁷. The sum score of each domain was obtained from related questions multiplying by its factor. The total score was obtained by summing the scores of each domain. The minimum of the sum score of all domains is 2 and the maximum is 36. Sexual dysfunction was defined as having a total score below 25¹⁸.

All of the participants gave blood samples for the evaluation of androgens; total testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS), 1-4 delta androstenedione. All samples were run within 2 hours at the Biochemistry Laboratory of the same hospital.

The total testosterone (TT) and DHEAS were measured with Advia Centaur kits (Advia Centaur and Advia Centaur XP Systems, Siemens, USA), which are competitive immunoassays utilizing direct chemiluminescent technology. The test sensitivity and assay range for total testosterone was 10–1,500 ng/dL (0.35–52.1 nmol/L) and it was 3–1,500 µg/dL (0.08–40.75 µmol/L) for DHEAS. The 1-4 delta androstenedione was measured with Agilent Technologies 6460 Triple Quad using LC-MS/MS method. The test sensitivity was 0.009 ng/mL and the reportable range was 0.03-500 ng/mL.

Ethical approval was obtained from Kocaeli University Ethical Committee and verbal informed consents were obtained from all participants for the use of their data in the current study.

Statistical Analysis

Sample size calculation was done with power analyses. With the significance level of $\alpha:0.05$ and the statistical power of 0.95, total sample size required for comparison of continuous variables between trimesters were 45.

Statistical analyses were performed using the SPSS 21.0 (Statistical Package for Social Sciences, Chicago, IL, USA) software. Continuous variables were expressed as mean±standart deviation, median (minimum-maximum) and categorical variables were expressed as number and percentage. The Kruskal-Wallis test and One-Way Anova test were used to compare more than two continuous variables. Adjusted p was calculated with Bonferoni correction.

RESULTS

During the study 204 women accepted to participate and 194 women completed FSFI questionnaire. Of these 194 women, 62 was in first trimester, 69 was in second trimester, 63 was in third trimester. 71.2 % of women had low income (under 570 U.S dollars) and 26.8 % had middle income (over 570 U.S dollars) (Table 1). We couldn't learn six patients' gender of infant because these women discontinued the follow-up. Using the FSFI cut-off score of 25 for sexual dysfunction, 68% of pregnant women had sexual dysfunction during pregnancy and 32 % didn't have sexual dysfunction (Table 1).

When the androgen levels, FSFI total and domain scores were examined according to the trimesters, the level of total testosterone, Dehydroepiandrosteronsulphate and FSFI orgasm domain scores were different (p: 0.007, p: 0.015, p: 0.007) (Table 2). The FSFI total scores were not significantly different between first trimester (T1), second trimester (T2) and third trimester T3 (p: 0.111).

When total testosterone levels were examined between each trimester, a significant difference was found between second and third trimester and also a significant difference was found between first and third trimester. The mean level of total testosterone in T1 was 0.67 ± 0.32 , it was 0.71 ± 0.47 in

T2 and it was 0.99 ± 0.83 in T3. The level of total testosterone in T3 was significantly higher than the levels in T2 and in T1 (p:0.014, p:0.024 respectively). When the levels of DHEAS were examined between each trimesters, a significant difference was found between third and first trimester. The mean level of DHEAS in T3 was 122.01 ± 48.2 and it was 161.33 ± 77.1 in T1. The level of DHEAS was significantly higher in T1 (p: 0.011). There was not any differences between trimesters according to the FSFI domain scores except orgasm domain.

Table 1: Characteristics of patients.

Age (years)	Mean±Sd	27.09±5.37
	N (number)	194
BMI	Mean±Sd	26.28±4.69
	N (number)	194
Gestational week n (%)	1.trimester	62 (32)
	2.trimester	69 (35.6)
	3.trimester	63 (32.5)
Number of vaginal birth n (%)	0	125 (64.4)
	1	32 (16.5)
	≥2	37 (19.1)
Number of caesarean section n (%)	No	143 (73.7)
	≥1	51 (26.3)
Educational attainment n (%)	≤ 8 years	110 (56.7)
	> 8 years	84 (43.3)
Working condition n (%)	Not working	171 (88.1)
	Working	23 (11.9)
Income n (%)	Low	138 (71.2)
	Middle	52 (26.8)
Infant gender n (%)	Male	88 (46.8)
	Female	100 (53.2)
Sexual dysfunction n (%)	Present	132 (68)
	Absent	62 (32)

Table 2: Androgen levels, FSFI total score and FSFI domain scores for patients in the first, second and third trimesters.

	1. trimester (a)		2.trimester (b)		3.trimester (c)		p	Comparisons between trimesters	Adjusted p ^a
	N	Mean ±SD	N	Mean ±SD	N	Mean ±SD			
Total testosteron (ng/dL)	62	0.67±0.32	69	0.71±0.47	63	0.99±0.83	0.007	b-a	1.000
								b-c	0.014 *
								a-c	0.024 *
Androsteredione 1-4delta (ng/mL)	61	2.41±1.51	68	2.53±2.01	63	3.29±3.14	0.439		
Dehydroepiandrosteronsulfat (µg/dL)	62	161.33±77.1	68	150.76±83.83	63	122.01±48.2	0.015	c-b	0.283
								c-a	0.011 *
								b-a	0.598
Desire domain	62	3.08±0.98	69	3.22±0.88	63	3.25±1.01	0.687		
Arousal domain	62	3.56±1.15	69	3.56±1.04	63	3.34±1.09	0.381		
Lubrication domain	62	4.45±0.83	69	4.29±0.83	63	4.2±0.91	0.391		
Orgasm domain	62	4.43±0.91	69	4.10±1.07	63	3.83±1.16	0.007	c-b	0.593
								c-a	0.006 *
								b-a	0.173
Satisfaction domain	62	4.62±1.25	69	4.42±1.23	63	4.22±1.39	0.251		
Pain domain	62	4.01±1.36	69	3.74±1.15	63	3.56±1.39	0.351		
FSFI total score	62	24.17±4.34	69	23.33±4.49	63	22.42±5.13	0.111		

* Trimesters were shown as a, b, c. Kruskal-Wallis and One-Way Anova tests were done. a: Adjusted p was calculated with Bonferroni correction *p<0.05.

Table 3: Comparison of androgen levels, FSFI total and domain scores between trimesters for women with female fetus.

	Female fetus 1.trimester		Female fetus 2.trimester		Female fetus 3.trimester		p
	N	Mean ±SD	N	Mean ±SD	N	Mean ±SD	
Total testosteron (ng/dL)	27	0.65±0.36	36	0.58±0.30	37	1.17±0.99	0.000 ^a
Androsteredione 1-4delta (ng/mL)	26	2.28±1.61	35	2.13±1.64	37	3.43±3.62	0.303 ^a
Dehydroepiandrosteronesulfat (µg/dL)	27	179.54±80.56	35	139.16±90.49	37	121.08±51.39	0.004 ^a
Desire domain	27	3.33±0.95	36	3.13±0.8	37	5.40±3.42	0.334 ^a
Arousal domain	27	3.59±1.11	36	3.49±1.02	37	3.52±1.15	0.885 ^a
Lubrication domain	27	4.37±0.78	36	4.15±0.91	37	4.30±0.81	0.883 ^a
Orgasm domain	27	4.5±0.80	36	3.97±1.12	37	3.98±0.92	0.052 ^a
Satisfaction domain	27	4.96±1.09	36	4.28±1.2	37	4.42±1.22	0.049 ^a
Pain domain	27	4.32±1.35	36	3.6±1.26	37	3.63±1.44	0.067 ^a
FSFI total score	27	25.08±4.11	36	22.63±4.52	37	23.28±4.44	0.087 ^b

^a Kruskal-Wallis test was used, ^b One Way Anova test was used.

Table 4: Comparison of androgen levels, FSFI total and domain scores between trimesters for women with male fetus.

	Male fetus 1.trimester		Male fetus 2.trimester		Male fetus 3.trimester		p
	N	Mean ±SD	N	Mean ±SD	N	Mean ±SD	
Total testosteron (ng/dL)	30	0.65±0.26	32	0.86±0.58	26	0.75±0.43	0.57 ^a
Androsteredione 1-4delta (ng/mL)	30	2.41±1.24	32	2.87±2.28	26	3.10±2.36	0.792 ^a
Dehydroepiandrosteronesulfat (µg/dL)	30	144.15±72.80	32	163.57±76.70	26	123.34±44.24	0.202 ^a
Desire domain	30	2.90±1.00	32	3.28±0.96	26	3.02±1.16	0.281 ^a
Arousal domain	30	3.48±1.23	32	3.64±1.08	26	3.08±0.98	0.131 ^a
Lubrication domain	30	4.52±0.93	32	4.44±0.72	26	4.06±1.04	0.257 ^a
Orgasm domain	30	4.28±1.02	32	4.25±1.01	26	3.61±1.42	0.104 ^a
Satisfaction domain	30	4.25±1.39	32	4.56±1.28	26	3.94±1.57	0.344 ^a
Pain domain	30	3.76±1.31	32	3.92±1.01	26	3.46±1.35	0.378 ^a
FSFI total score	30	23.19±4.61	32	24.11±4.46	26	21.18±5.84	0.083 ^b

^a Kruskal-Wallis test was used, ^b One Way Anova test was used.

When the FSFI orgasm domain scores were examined between each trimester, a significant difference was found between third and first trimester (p: 0.006). The mean FSFI orgasm domain score was 4.43±0.91 in T1, and it was 3.83±1.16 in T3. The FSFI orgasm domain scores decreased with increasing gestational age (Table 2).

When we examine women with female fetus according to the androgen levels, FSFI total and domain scores between trimesters, a significant difference was found for the level of total testosterone, DHEAS and FSFI satisfaction domain scores (p: 0.000, p:0.004, p:0.049 respectively), (Table 3). When the level of total testosterone was examined between each trimester, a significant difference was found between second and third trimesters and between first and third trimesters (p: 0.000, p: 0.07). The mean level of total testosterone was 0.65±0.36 in T1, 0.58±0.3 in T2 and 1.17±0.99 in T3 (Table 3). The mean level of total testosterone in third trimester was higher than the levels of first and second trimesters of women with female fetus. When the level of DHEAS was examined between each trimesters, a significant difference was found between third and first trimesters and between second and first trimesters (p:0.005, p:0.018). The mean level of DHEAS was 179.54±80.56 in T1, 139.16±90.49 in T2 and 121.08±51.39 in T3 (Table 3).

The mean level of DHEAS in first trimester was higher than the levels of second and third trimesters of women with female fetus. Although there was significant difference for the FSFI satisfaction domain scores between trimesters for the women with female fetus (p:0.049), when the comparisons were done between each trimester, we could not find statistical significance (p>0.05).

When we examine women with male fetus according to the androgen levels, FSFI total and domain scores between trimesters, there was not any significant difference (p>0.05) (Table 4).

DISCUSSION

In this cross-sectional study, we aimed to evaluate hormonal and sexual changes during pregnancy. We identified a sexual dysfunction rate of 68% in the population of healthy, pregnant Turkish women. The total testosterone levels increased and DHEAS levels decreased with increasing gestational age. In addition, FSFI orgasm domain scores decreased with increasing gestational age.

The high sexual dysfunction rate of 68% is consistent with previous studies. Seven et al.¹⁹ who also studied pregnant Turkish women with FSFI questionnaire, reports a sexual dysfunction rate of 77.6%.

Another study of pregnant Turkish women found that 63.4% of women had sexual dysfunction²⁰. High sexual dysfunction rates during pregnancy can be attributed to a lack of adequate counseling about sexuality during antenatal visits and to embarrassment about discussing sexuality during pregnancy. It was reported in the literature^{21,22} that pregnant women, especially in the third trimester, experience sexual dysfunction due to fear of harming the fetus and/or inducing premature delivery. In the studies of Çorbacıoğlu et al., performed with 348 Turkish pregnant women, 38.7% of women and 36.2% of men worried that sexual intercourse may harm the fetus²³.

In the studies of Ninivago et. al., Çorbacıoğlu et. al., and Aslan et. al.^{24, 23, 25}, they reported decreasing FSFI total scores with increasing gestational age. In the present study, total FSFI scores and FSFI domain scores, except orgasm domain scores, did not differ between trimesters. This can be attributed to high sexual dysfunction rates and low total and domain FSFI scores of women. Although low FSFI total and domain scores were seen throughout pregnancy, orgasm domain scores decreased significantly as gestational weeks increased. Low orgasm scores mean that vaginal contractions are weaker or absent, or that tonic muscle spasm may be present. Due to the influence of pregnancy hormones, the connective tissue of the vagina decreases and muscle fibers of the vaginal wall increase in size to prepare for vaginal birth²⁶. Meanwhile, a generalized strong vasocongestion can be observed during third trimester, and cramps may accompany orgasmic contractions²⁷. It is not clear to what extent changes in physiological reactions, or an active repression of orgasm, may protect the baby from harmful effects (if any) of sexual intercourse^{28, 29, 30, 31}.

Orgasmic problems may also be related to fear of harming the baby and inducing premature delivery. In the study by Gökyıldız et. al, they reported decreasing sexual satisfaction frequencies with increasing gestation. In the first trimester 56% of pregnant women, in the second trimester 42.7% of pregnant women and in the third trimester 20% of pregnant women were satisfied with their sexual lives³². In the present study, although there was not significant difference in the FSFI satisfaction domain scores between trimesters among the whole study group, women with female fetuses had different satisfaction rates during gestation. In our opinion, there could be psychological reasons for this differences among pregnant women with female fetuses and this should be investigated more.

In evaluating the androgenic hormonal changes during pregnancy, we found that total maternal testosterone levels increase, while DHEAS levels decrease with advancing gestational age. The serum level of sex-hormone binding globulin and plasma protein that binds sex steroids increases during pregnancy. Despite the fact that testosterone is a key substrate for estrogen formation by the placenta¹⁵ total maternal testosterone level was

found to be rising with increasing gestational age in our study. This can be explained with the effect of increasing levels of sex-hormone binding globulin and plasma protein. The decrease in the level of DHEAS during pregnancy can be associated with the conversion of DHEAS to E1 and E2 by placental enzymes³³. When women were evaluated for androgen levels and FSFI total and domain scores between trimesters, we found that the total testosterone levels of women with a female fetus in T3 was higher than the other trimesters.

Although it is known that androgens produced by fetal gonads that cross the placenta do not alter the maternal androgen pool significantly and the level of maternal serum testosterone does not change due to gender of the offspring^{34, 35} the results of this study show that women with a female fetus had increasing total testosterone levels in third trimester. In the recent studies, the levels of maternal serum testosterone were not different according to male and female fetuses^{36 37 38 39 40} while black mothers' maternal serum testosterone levels were higher than white mothers' levels⁴⁰. Besides the high levels of maternal testosterone found in the same gestational weeks in the study of Gol et al. could not be explained^{37 41}. In our opinion the high maternal serum testosterone levels of Turkish women with female fetus could be attributed to genetic and racial difference.

Study Limitations:

The limitations of this study can be reported as the use of a cross-sectional design instead of a prospective one and the comparisons related to trimesters were done among different women, not with the same women throughout. It could be explained as there were few pregnant women accepting to answer the questionnaire more than one time throughout the gestation. Besides women having sexual intercourse in the previous four weeks were included the study, we didn't have information about any history related to sexual habits before pregnancy. In addition, we did not measure the level of free testosterone because of limited assays.

CONCLUSION

Within the small group of pregnant Turkish women observed in this study, there was a high sexual dysfunction rate of 68%. Although all of the participants were from a large city in Turkey, these results cannot be attributed to the entire population. Fear of harming the fetus or inducing premature delivery may be reasons for sexual dysfunction during pregnancy. Healthcare providers should provide more time and better conditions for counseling about sexuality and should encourage pregnant women to talk about sexual health and problems during antenatal visits. Studies that evaluate the reasons for, and results of, sexual problems during pregnancy with larger population groups in different countries with a prospective design are needed.

REFERENCES

1. Ribeiro MC, Nakamura MU, Scanavino Mde T TM, R M. Female sexual function and gestational diabetes. *J Sex Med.* 2012;9:786–92.
2. Kerdarunsuksri A MS. Attitudes and sexual function in Thai pregnant women. *J Med Assoc Thai.* 2010;93:265–71.
3. GS SMAA. Predictors of sexual function during pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology. J Obs Gynaecol.* 2015; Early onli.
4. Alessandra Plácido Lima LeiteI; Ana Aurélia Salles Campos; Antonio Roberto Cardoso Dias; Abes Mahmed Amed; Eduardo De Souza; Luis Camano. Prevalence of sexual dysfunction during pregnancy. *pregnancy Rev Assoc Med Bras.* 2009;55 (5).
5. Pauleta J, Pereira NM GL. Sexuality during pregnancy. *J Sex Med.* 2010;7:136-142.
6. Bogren L.Y. Changes in sexuality in women and men during pregnancy. *Arch Sex Behav.* 1991;20:35-45.
7. Read J. ABC of sexual health: Sexual problems associated with infertility, pregnancy, and ageing. *BMJ.* 2004;329:559–61.
8. Farage M MH. Lifetime changes in the vulva and vagina. *Arch Gynecol Obs.* 2006;273:195–202.
9. Kitzinger S. Woman's experience of sex. *UK Dorling Kindersley Ltd.* 1983.
10. Jessica Murtagh, CNM, MSN R. Female Sexual Function, Dysfunction, and Pregnancy: Implications for Practice. *J Midwifery Womens Heal.* 2010;55 (5):438-446.
11. Daucher J, Clark KA, Stolz DB, Meyn LA MP. Adaptations of the rat vagina in pregnancy to accommodate delivery. *Obs Gynecol.* 2007;109:128–35.
12. Tarig Elraiyah, Mohamad Bassam Sonbol, Zhen Wang TK, Noor Asi, Chaitanya Undavalli, Mohammad Nabhan OA, Larry Prokop, Victor M. Montori and MHM. The Benefits and Harms of Systemic Dehydroepiandrosterone (DHEA) in Postmenopausal Women With Normal Adrenal Function: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99 (10):3536–3542.
13. Sarah Wählin-Jacobsen, MD,* Anette Tønnes Pedersen, MD, PhD,† Ellids Kristensen, MD ‡, Nanna Cassandra Læssøe, MD,* Marika Lundqvist, MSc,§ Arieh S. Cohen, MSc P, David M. Hougard, MD, Dr.Med,§ and Annamaria Giraldi, MD P. Is There a Correlation Between Androgens and Sexual Desire in Women? *J Sex Med.* 2015;12:358–373.
14. Yves Morel, Florence Roucher, Ingrid Plotton, Claire Goursaud, Véronique Tardy D. Evolution of steroids during pregnancy: Maternal, placental and fetalsynthesis. *fetalsynthesis Ann d'Endocrinologie.* 2016;77 (2):82-89.
15. Martin Hill, Andrea Pařkováb, Radmila Kančevaa, Marta Velikováa, Jana Kubátováa, Lyudmila Kanchevaa, Karolína Adamcováb, Michaela Mikeřováb, Zdeněk Zizkab, Michal Kouck'yb, Hanař Sarapatkovác, Viktor Kařerbc, Petr Matuchaa MMA. Steroid profiling in pregnancy: A focus on the human fetus. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;139:201-222.
16. Oksuz, E. and Malhan S. Reliability and validity of the Female Sexual Function Index in Turkish population. *Sendrom.* 2005;17:54.
17. Rosen R, Brown C, Heiman J, Leiblum S, Meston C, Shabsigh R FDD. The Female Sexual Function Index (FSFI): A multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther.* 2000;26:191-208.
18. Oksuz E MS. Prevalence and risk factors for female sexual dysfunction in Turkish women. *J Urol.* 2006;175:654–658.
19. Seven M.Akyüz A GS. Predictors of sexual function during pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology. J Obstet Gynaecol (Lahore).* 2015; Early onli:1-5.
20. Gulerođlu TF. BN. Evaluation of sexual functions of the pregnant women. *J Sex Med.* 2014;11:146-153.
21. Gokyildiz ř BN. The effects of pregnancy on sexual life. *J Sex Marital Ther.* 2005;31:201-215.
22. Lee JT, Lin CL, Wan GH LC. Sexual positions and sexual satisfaction of pregnant women. *J Sex Marital Ther.* 2010;36:408-420.
23. Aytul Corbaciođlu Esmer, Aysu Akca, Ozgur Akbayır, Behiye Pinar Cilesiz Goksedef V lale B. Female sexual function and associated factors during pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013;39 (6):1165-1172.
24. Cara Ninivaggio & Rebecca G. Rogers & Lawrence Leeman & Laura Migliaccio, Qualls DT& C. Sexual function changes during pregnancy. *Int Urogynecol J.* 2017;28 (6):923-929.
25. Aslan G, Aslan D, Kizilyar A, Ispahi C EA. A prospective analysis of sexual functions during pregnancy. *Int J Impot Res.* 2005;17:154-157.
26. Farage M MH. Lifetime changes in the vulva and vagina. *Arch Gynecol Obs.* 2006;273:195-202.
27. K von S. Sexuality during pregnancy and after childbirth: a meta content analysis of 59 studies. *J Psychosom Res.* 1999;47:27-49.
28. TY R. Pelvic floor involvement in male and female sexual dysfunction and the role of pelvic floor rehabilitation in treatment: A literature review. *J Sex Med.* 2007;4:4-13.
29. Otubu JAM, Olusanya O, Okoko A, Lar C JT. Sexuality during pregnancy in healthy Nigerians. *Afr Med J.* 1988;12:856-861.
30. Kukkonen TM, Binik YM, Amsel R CS. Thermography as a physiological measure of sexual arousal in both men and women. *J Sex Med.* 2007;4:93-105.
31. Pauls R, Mutema G, Segal J, Silva WA KS, Dryfhout Ma V KM. A prospective study examining the anatomic distribution of nerve density in the human vagina. *J Sex Med.* 2006;3:979-987.
32. Gökylıldız şule BKN. The Effects of pregnancy on Sexual Life. *J Sex Marital Ther.* 2005;31:201-215.
33. Macdonald PC SP. Origin of estrogen in women pregnant with an anencephalic fetus. *J Clin Invest.* 1965;44:465-474.
34. Bulent Erol, Oner Sanli, Duzgun Korkmaz, Ayse Seyhan TAK. A Cross-sectional Study of Female Sexual Function and Dysfunction During Pregnancy. *J Sex Med.* 2007;4:1381-1387.
35. Shaeen S, HinesM, Newson RB, Wheeler M HD, Strachan DP JR. Maternal testosterone in pregnancy and atopic outcomes in childhood. *Allergy* 200.
36. Carlsen, S.M., Romundstad, P., Jacobsen G. Early second-trimester maternal hyperandrogenemia and subsequent preeclampsia: a prospective study. *Acta Obs Gynecol Scand.* 2005;84:117-121.
37. Gol, M., Altunyurt, S., Cimrin, D., Guclu, S., Bagci, M., Demir N. Different maternal serum hCG levels in pregnant women with female and male fetuses: does fetal hypophyseal–adrenal–gonadal axis play a role? *J Perinat Med.* 2004;32:342-345.
38. Tuutti, E.K., Hamalainen, E.K., Sainio, S.M., Hiilesmaa VK, Turpeinen, U.L., Alfthan, H.V., Stenman UH. Serum testosterone levels during early pregnancy in patients developing preeclampsia. *Scand J Clin Lab Invest.* 2011;71:413-418.
39. van de Beek, C., Thijssen, J.H., Cohen-Kettenis, P.T. van G, S.H., Buitelaar JK. Relationships between sex hormones assessed in amniotic fluid, and maternal and umbilical cord serum: what is the best source of information to investigate the effects of fetal hormonal exposure? *Horm Behav.* 2004;46:663-669.
40. van de Beek, C., van Goozen, S.H., Buitelaar, J.K. C-K, P.T. Prenatal sex hormones (maternal and amniotic fluid) and gender-related play behavior in 13-month-old infants. *Arch Sex Behav.* 2009;38:6-15.
41. Troisi, R., Potischman, N., Johnson, C.N., Roberts, J.M. L, D., Harger, G., Markovic, N., Siiteri, P., Hoover RN. Estrogen and androgen concentrations are not lower in the umbilical cord serum of pre-eclamptic pregnancies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003;12:1268-1270.

Çocukluk Çağında Vajinal Reflü: İki Olgu Sunumu

Vaginal Reflux in Childhood: Two Case Reports

Ahmet Midhat ELMACI ¹, Metin GÜNDÜZ ¹, Hayrullah ALP ²

1. Dr. Ali Kemal Belviranlı Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Nefrolojisi, Konya, Türkiye

2. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi, Konya, Türkiye

3. Dr. Ali Kemal Belviranlı Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Kardiyolojisi, Konya, Türkiye

ÖZET

Vajinal reflü, miksiyon sırasında idrarın geri akım ile vajen içerisine doğru birikimidir. Bu durum genellikle prepubertal kızlarda görülen ve yapısal anormalliğin olmadığı fonksiyonel bir işeme bozukluğudur. Asemptomatik bakteriüriden tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu ve gündüz idrar kaçırma kadar değişik bulgularla ortaya çıkabilir. Bu yazıda idrar yolu enfeksiyonu öyküsü ve gündüz idrar kaçırma şikayeti ile başvuran ve vajinal reflü saptanan iki olgu sunulmuştur. İlk hasta 9 yaşındaydı ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu nedeniyle istenen işeme sistoüretrogramda, işemenin erken fazında vajinaya doğru geri dolmuştu tespit edildi. On yaşındaki ikinci hasta idrar kaçırma şikayetiyle başvurdu ve üriner sistem ultrasonografisinde vajende, miksiyon sonrası kaybolan sıvı birikimi tespit edildi. Her iki hastaya da tuvalet eğitimi verildi ve takiplerinde şikayetleri kayboldu.

Anahtar Kelimeler: vajinal reflü, alt üriner sistem disfonksiyonu, çocuk

ABSTRACT

Vaginal reflux is defined as reflux of urine back into the vaginal vault during voiding. This condition is a type of lower urinary tract dysfunction commonly seen in prepubertal girls without structural abnormalities. The clinical presentation is diverse, varying from asymptomatic bacteriuria to recurrent urinary tract infections, and urinary incontinence. In this case report, we present two cases of vaginal reflux presented with urinary tract infection and urinary incontinence. The first patient was a 9-year-old girl with a complaint of recurrent urinary tract infection. Voiding cystourethrogram demonstrated retrograde filling of the vagina during early voiding phase. The second patient was 10 years old who had urinary incontinence and urinary tract ultrasonography revealed a collection of the vagina that disappeared after voiding. The patients were managed with toilet training, and remained free of symptoms afterwards.

Keywords: vaginal reflux, lower urinary tract dysfunction, child

GİRİŞ

Alt üriner sistem disfonksiyonu, anatomik veya nörolojik açıdan normal olan çocuklarda, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu (İYE) ve idrar inkontinansının en önemli sebeplerinden birisidir. İşeme bozukluklarının çocukluk çağındaki gerçek sıklığı tam bilinmemekle birlikte epidemiyolojik çalışmalarda, okul çağındaki çocuklarda %20 oranında görüldüğü bildirilmiştir. Pediatrik üroloji polikliniğine başvuranların %30-40'ını da bu hasta grubu oluşturmaktadır (1). Çocuklarda alt üriner sistem disfonksiyonu başlığı altında aşırı aktif mesane, disfonksiyonel işeme, işemeyi erteleme ve giggle (kıkırdama) inkontinansı bulunmaktadır. Bu bozukluklar gündüz idrar kaçırma şeklinde ortaya çıkabilir (2).

Vajinal reflü (VR) prepubertal kız çocuklarında görülen, işeme esnasında idrarın vajina içerisindedir birikmesi ile karakterizedir. Yapılan bir çalışmada gündüz idrar inkontinansı olan kız çocuklarında VR sıklığı %12 bulunmuştur (3).

Bu yazıda tekrarlayan İYE öyküsü ve gündüz idrar kaçırma nedeniyle müracaat eden ve VR tanısı konulan iki olgu sunulmuştur.

OLGU - 1

Dokuz yaşında kız hasta gündüz idrar kaçırma şikayetiyle müracaat etti. Özgeçmiş sorgusunda son iki yılda yaklaşık 7-8 kez İYE tanısı aldığı ve bunlardan bir tanesini ateşli geçirdiği öğrenildi. Uykuda idrar kaçırma, sık işeme, acil işeme isteği, enkoprezis ve kabızlık şikayeti yoktu. Fizik incelemede vücut ağırlığı 27.5 kg (25-50 p), boy 136 cm (75 p), kan basıncı 90/60 mmHg olarak bulundu. Sistemik muayenede özellik yoktu, genital muayenesinde üretral anomali saptanmadı. İdrar analizi, idrar kültürü ve üriner ultrasonografi (US) normal olarak değerlendirildi. Statik böbrek sintigrafisinde (Tc-99m Dimerkaptosüksinik asit) sağ böbrek normaldi, sol böbrekte radyoaktivite dağılımı heterojendi ancak kortikal defekt saptanmadı. İşeme sistoüretrogramında (ISUG) mesane hacmi ve konturları normaldi, reflü saptanmadı, vajene kontrast madde geçişi izlendi (Resim 1, 2). Hastaya bacaklarını açarak ve klozete ters oturarak işeme önerildi. Üç aylık takibinde semptomlarında belirgin düzelme gözlemlendi ve İYE saptanmadı.

İletişim

Sorumlu Yazar: Dr. Ahmet Midhat ELMACI

Adres: Dr. Ali Kemal Belviranlı Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Nefroloji Kliniği, Fatih Mahalle, Yeni İstanbul Caddesi No: 30, 42285, Selçuklu, Konya, Türkiye

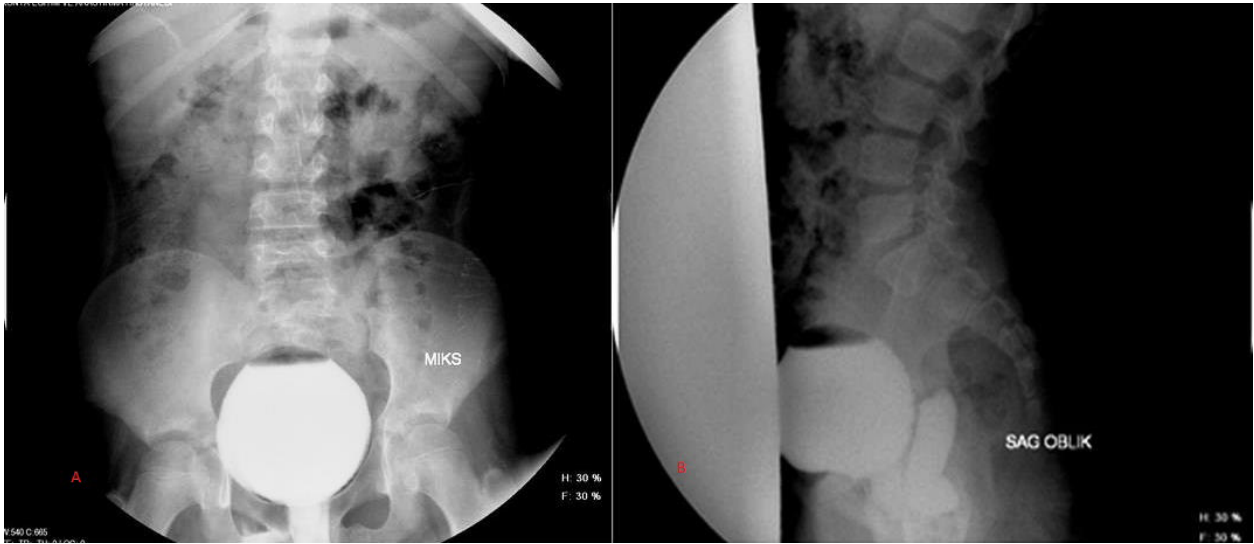
Tel:+90(332) 235 4205 **Gsm:**+90(505) 898 7545 **Fax:**+90(332) 237 6025

E-Posta: drmidhat@hotmail.com

Makale Geliş: 03.08.2018

Makale Kabul: 03.12.2018

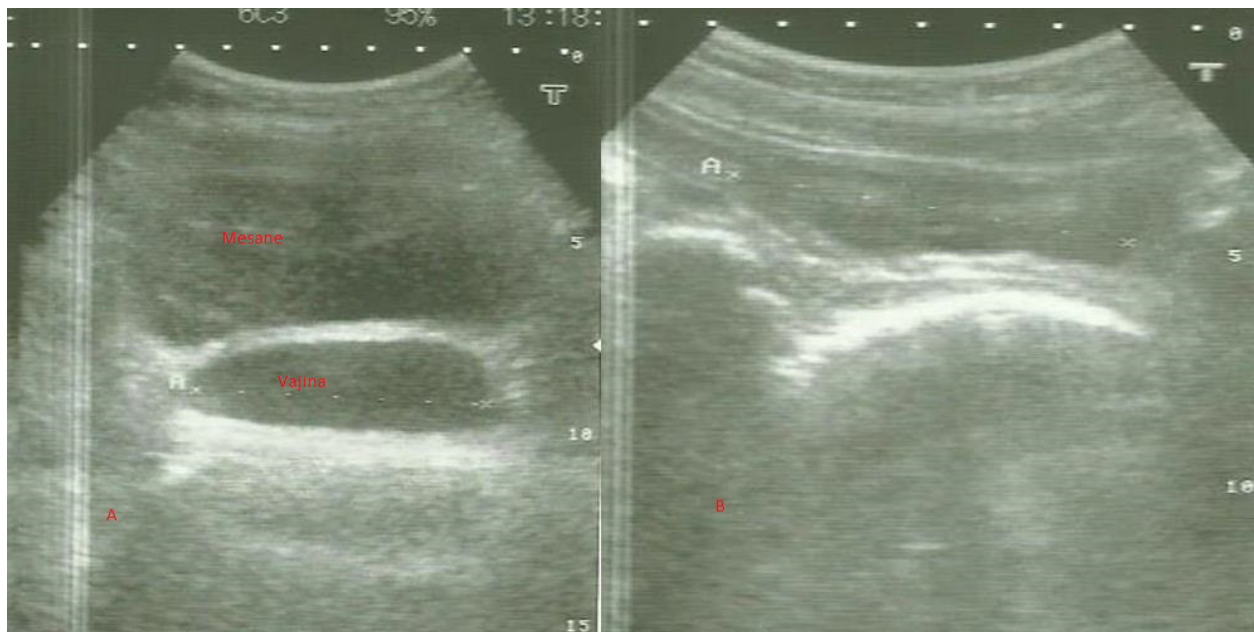
DOI: http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.450696



Resim 1: Olgu 1'in işeme sistoüretrogramında veziköüretal reflü gözlenmedi (A), işemenin erken fazında vajene kontrast madde dolumu (B).



Resim 2: Olgu 1'in işeme sistoüretrogramında işemenin geç fazında vajendeki birikimin azalması (A), işeme sonrası birikimin tamamen kaybolması (B).



Resim 3: Olgu 2'nin üriner ultrasonografisinde vajendeki sıvı birikimi (A), işeme sonrasında birikimin kaybolması (B).

OLGU - 2

On yaşında kız hasta gündüz damlama şeklindeki idrar kaçırma ve vajinal akıntı şikayetiyle müra-caat etti. Özgeçmiş sorgulamada bir kez ateşsiz İYE öyküsü mevcuttu. Uykuda idrar kaçırma, sık işeme, acil işeme isteği, enkoprezis ve kabızlık şikayeti yoktu. Fizik incelemede vücut ağırlığı 29 kg (25 p), boy 140 cm (50-75 p), kan basıncı 100/60 mmHg olarak bulundu. Sistemik muayenede özellik yoktu, genital muayenesinde üretral anomali saptanmadı. İdrar analizi ve idrar kültürü normal olarak değerlendirildi. Üriner US’de sol böbrek 89 mm, sağ böbrek 84 mm, mesane kapasitesi 423 cc, mesane cidar kalınlığı 1.3 mm bulundu. Mesane inferiorunda, orta hatta cidarı 2.7 mm kalınlıkta ve yaklaşık 40 cc hacimde anekoik kistik görünüm izlendi ve işeme sonrası bu yapının kaybolduğu saptandı (Resim 3). Hastada mevcut bulgularla VR düşünülerek işeme eğitimi verildi. Hastanın 2 aylık takibinde semptomları tamamen düzeldi.

TARTIŞMA

Vajinal reflü, alt üriner sistem disfonksiyonuna sebep olup işeme sırasında idrarın geri akım ile vajen içinde birikimi ile karakterize bir durumdur. İşeme sonrasında vajende biriken idrarın yerçekimi etkisiyle sızıntı şeklinde damlaması, idrar kaçırmanın sebebinin oluşturmaktadır (2). Alt üriner sistem disfonksiyonu çocukluk çağında sık karşılaşılan bir problemdir ve genellikle tekrarlayan İYE ile ilişkilidir (1). İlk olguda tekrarlayan İYE ve ikinci olguda ise bir kez İYE öyküsü mevcuttu.

Çocuklarda alt üriner sistem disfonksiyonu genelde davranışsal sebeplere bağlıdır. Özellikle işeme esnasında, bacakların kapalı tutulması veya çaprazlanması önemli risk faktörlerindedir (2). Çocuklarda obezite, labial yapışıklık ve üretral meatal anomalileri diğer risk faktörleridir (4). Her iki olgumuzun vücut ağırlığı normaldi, genital muayenelerinde labial yapışıklık veya meatal anomali tespit edilmedi.

Vajinal reflünün tanısında US, basit ve non-invaziv bir yöntemdir. Ancak çocukluk yaş grubunda inceleme için yeterli mesane hacmi her zaman mümkün olmayabilir. Ayrıca US ile miksiyon öncesi koleksiyonu görüp miksiyon sonrası kaybolduğunu tespit etmek de inceleyen kişinin deneyimine bağlıdır (5). Ateşli İYE geçiren hastalarda sıklıkla kullanılan ISUG, işeme sırasında kontrast maddenin vajende birikimini doğrudan gösterebilir. Tanının konulamaması durumunda alternatif görüntüleme yöntemleri olan MR veya BT ürografi kullanılabilir (4). İlk olguda bu sebeple tekrarlayan İYE öyküsünden dolayı öncelikle VUR araştırılmış ve ISUG planlanmıştır.

Vajinal reflünün tedavisi tuvalet eğitiminin yeniden düzenlenmesidir. Klozete ters oturma, bacakların açılarak miksiyon yapması önerilir (1). Her iki olgumuza işeme eğitimi verildi ve takibinde şikayetlerinde belirgin düzelme gözlemlendi.

Sonuç olarak VR, çocukluk çağında tekrarlayan İYE ve inkontinansa sebep olabilir. Özellikle prepubertal kız çocuklarında İYE ve gündüz idrar inkontinansı birlikteliğinde, VR ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Ballek NK, McKenna PH. Lower urinary tract dysfunction in childhood. *Urol Clin N Am* 2010;37:215-28.
2. Austin PF, Bauer SB, Bower W, Chase J, Franco I, Hoebecke P, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: Update report from the standardization committee of the International Children's Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2016;35:471-81.
3. Mattsson S, Gladh G. Urethrovaginal reflux--a common cause of daytime incontinence in girls. *Pediatrics* 2003;111:136-9.
4. Balani A, Alwala S, Kumar DA, Karnawat A, Marda SS, Zanke RB. Nonobstructive hydrocolpos due to vesicovaginal reflux: expanding the differential diagnosis. *Jpn J R a d i o l* 2015;33:287-90.
5. Kilicoglu G, Aslan AR, Öztürk M, Karaman IM, Simsek MM. Vesicovaginal reflux: recognition and diagnosis using ultrasound. *Pediatr Radiol* 2010;40:114-7.

Pantoea Agglomerans: Nadir Bir Erken Yenidoğan Sepsisi Etkeni

Pantoea Agglomerans: A Rare Cause of Early Onset Neonatal Sepsis

Aslı Okbay GÜNEŞ¹, Fatma Güliz ATMACA¹, Gonca VARDAR¹, Elif ÖZALKAYA¹
Caner YÜRÜYEN², Hacer AKTÜRK³, Güner KARATEKİN¹

1. Sağlık Bilimleri Ün. Zeynep Kâmil Kadın ve Çoc. Hast. Sağlık Uygulama ve Arş. Mrk., Neonatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
2. Kamu Hastaneleri Hizmetleri Başkanlığı-2, Merkez Laboratuvarı, Mikrobiyoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye
3. Sağlık Bilimleri Ün. Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hast. Sağlık Uyg. ve Arş. Mrk., Çocuk Enfeksiyon Hast., İstanbul, Türkiye

ÖZET

Pantoea türleri Enterobacteriaceae ailesinde yer alan gram-negatif basillerdir. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde nadir bir sepsis etkeni olarak tanımlanmışlar ve genellikle katater ile veya kontamine parenteral sıvılarla ilişkili bulunmuşlardır. Bu yazıda, erken sepsis etkeni olarak Pantoea agglomerans ile enfekte olan preterm bir yenidoğan olgusu sunulacaktır. Pantoea agglomerans'ın nadir bir erken yenidoğan sepsis etkeni olabileceğine ve iyi bir prognoza sahip olduğuna dikkat çekmek istenmiştir.

Anahtar Kelimeler: pantoea agglomerans, erken yenidoğan sepsisi, prematürite

ABSTRACT

Pantoea species, which are the members of Enterobacteriaceae family are gram-negative bacilli. It is identified as a rare cause of sepsis in neonatal intensive care units and found related to catheter or contaminated parenteral fluids. In this report, a preterm newborn who was infected with Pantoea agglomerans as a cause of early sepsis will be presented. In this case report, it is wanted to take attention that Pantoea agglomerans in preterm infants may be a rare cause of early neonatal sepsis and have a good prognosis.

Keywords: pantoea agglomerans, early neonatal sepsis, prematurity

GİRİŞ

P. agglomerans, Enterobacteriaceae ailesinde yer alan gram negatif aerob basildir; bitkilerde, toprakta ve suda bulunan çevresel mikroorganizmadır. İnsanlarda genellikle travma sonrası gelişen yumuşak doku ve kemik-eklem enfeksiyonlarına neden olmakla birlikte nadiren bağıışıklık sorunu olan konaklarda fırsatçı sistemik enfeksiyon etkeni olabilmektedirler (1-3). Çocuk hastalarda osteomyelit, peritonit, idrar yolu enfeksiyonu ve abse oluşumu etkeni olabildiği; çoğunlukla delici travma sonucu gelişen ya da katater ile ilişkili enfeksiyona neden olduğu bildirilmiştir³.

İletişim

Sorumlu Yazar: Uzm. Dr. Aslı Okbay GÜNEŞ

Adres: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Zeynep Kâmil Kadın ve Çocuk Hast. Sağlık Uygulama ve Arş. Mrk., Neonatoloji Kliniği, İstanbul

Tel: +90 (546) 241 37 39

E-Posta: asliokbay@gmail.com

Makale Geliş: 10.06.2018

Makale Kabul: 04.12.2018

DOI: <http://dx.doi.org/10.16948/zktipb.432653>

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde (YDY-BÜ), pretermelerde nadir bir geç sepsis etkeni olarak tanımlanmışlar ve genellikle katater ile veya kontamine parenteral sıvılarla ilişkili bulunmuşlardır (4). *P. agglomerans*'ın yenidoğanlarda erken yenidoğan sepsis (EYS)'inden daha sık olarak geç başlangıçlı sepsis etkeni olarak saptandığı görülmüştür (4-8). Literatüre bakıldığında *P. agglomerans*'ın EYS etkeni olarak saptandığı olgu sunumlarına rastlanmıştır. Bu yazıda, EYS etkeni olarak *P. agglomerans* saptanan preterm bir yenidoğan olgu sunulacaktır.

OLGU

Sağlıklı annenin üçüncü gebelik/ikinci canlı doğumu olarak fetal distress endikasyonu ile 30.gebelik haftasında acil sezaryen ile doğurtulan bebeğe solunum sıkıntısı/bradikardisi olması üzerine canlandırma uygulanmış, respiratuar distress nedeniyle surfaktan tedavisi verilmiştir. Annenin öyküsünde perinatal enfeksiyona ya da EYS risk etmeni (erken membran yırtılması ya da kötü kokulu amniyon mayii gibi) varlığına dair herhangi bir bulgu ya da yakınlığa rastlanmamıştır. Tetkiklerinde C-reaktif protein 2.52mg/dl, lökosit 38990/mm³, trombosit 66000/mm³ saptanınca kan kültürü alınarak ampicilin ve gentamisin başlanmıştır. İkinci gün, kan kültüründe gram-negatif üreme sinyali bildirilmesi üzerine sefotaksim tedavisine geçilmiştir. Üçüncü gün, üreme *P. agglomerans* olarak raporlanmıştır. Bakterinin MALDI-TOF MS sistemiyle (VitekMS, bioMérieux), antibiyotik duyarlılığının ise Vitek2 (bioMérieux) sistemiyle belirlendiği ve sonuçların tutarlı olduğu öğrenilmiştir. Çoğu antibiyotiğe duyarlı bulunduğundan tedaviye sefotaksim ile devam edilmiş ve tedavi 10 güne tamamlanmıştır. Kontrol trombosit ve lökosit değerleri normal, C-reaktif protein<0.2mg/dl (negatif) saptanmıştır. Tekrarlanan kültürlerde üreme olmamıştır. Olgu postnatal 66. gününde anne bebek uyumu sağlanarak ünitemizden taburcu edilmiştir.

TARTIŞMA

Bu olgu sunumunda *P. Agglomerans*'ın prematüre yenidoğanda erken sepsise neden olduğu gösterilmiştir. *P. Agglomerans* üremesi olan prematüre olguda etkin antibiyotik tedavisi ile tam kür sağlanmıştır.

P. agglomerans'ın yenidoğanlarda EYS'den daha sık olarak geç başlangıçlı sepsis etkeni olarak

saptandığı görülmüştür (4-8). Habsahve ark. (4) ünitelerinde ardarda üç gün içinde sepsis tanısı alan sekiz yenidoğanda sepsis etkeni olarak *P. agglomerans*'in ürediğini, bu salgının parenteral beslenme solüsyonu kaynaklı olduğunu ve etkenin birçok antibiyotiğe duyarlı bulunmasına rağmen antibiyotik tedavisi alan yedi olgunun kaybedildiğini rapor etmişlerdir. Tiwari ve Beriha (6) ateş ve solunum sıkıntısı nedeni ile YDYBÜ' ye yatırılan dört günlük bebekte kan kültüründe *P. agglomerans* ürediğini ve tedaviye iyi yanıt verdiğini bildirmişlerdir. Habsahve ark. (4) olgu serisinin aksine diğer iki olgu serisinde YDYBÜ' de yatırılan ve geç başlangıçlı sepsis tanısı alan preterm olgularda kan kültüründe *P. agglomerans* ürediği, klinik durumlarının kötü olmasına rağmen erken tanı ve uygun tedavi ile olguların tümünün düzeldiği saptanmıştır (5, 8).

P. agglomerans çok nadiren EYS etkeni olarak bildirilmiştir. *E.coli* gibi diğer *Enterobacteriaceae* üyelerinin sıklıkla vertikal geçiş ile yenidoğanda hastalık yapabildikleri bilinmektedir. Benzer şekilde, insan feçesinde de bulunabilen *Pantoea* türleri vertikal geçiş yoluyla bulaşabilir (9). Lalas ve Erichsen (9), 35. Gebelik haftasında doğan ve 24 saatlik erken membran yırtılması öyküsü olan bir olguda EYS etkeni olarak *P. agglomerans*'ı saptamışlar ve bu bakterinin vertikal geçişli bir EYS etkeni olabileceği bildirmişlerdir. Sengupta ve ark. (10) postnatal ikinci gününde nöbet geçiren ve tetkiklerinde trombositopeni saptanan ve kan kültüründe *P. agglomerans* üreyen preterm yenidoğan olguyu sunmuşlar ve tedaviye iyi yanıt veren olguda erken tanı ile uygun antibiyotik kullanımını önemini vurgulamışlardır.

Bizim olgu sunumumuzda, klinik ve laboratuvar pozitif sepsisi olan preterm yenidoğanda kan kültürü alındıktan sonra EYS tanısı ile ampirik olarak ampisilin ve gentamisin başlanmıştır. Postnatal ikinci gününde kan kültüründen gram negatif üreme sinyali olduğu bildirildikten sonra antibiyotik tedavisi sefotaksim olarak değiştirilmiş, postnatal üçüncü gününde kan kültüründe *P. agglomerans* üremesi saptanmıştır. Antibiyogramda *P. agglomerans*'ın ampisilin, gentamisin, piperasilin/tazobaktam dahil çalışılan diğer tüm antibiyotiklere duyarlı saptanması üzerine tedaviye sefotaksim ile devam edilmiştir. Olguda tedaviye başarılı klinik ve laboratuvar yanıt alınmıştır. Erken sepsis etkeni olarak *P. agglomerans* bizim olgumuzda da gösterildiği gibi iyi prognoza sahip görünmektedir.

Bu olgu sunumuyla risk etmeni olmayan prematüre bebeklerde bile *P. agglomerans*'ın bir EYS etkeni olabileceği, erken tanı ve uygun tedavi ile başarılı bir şekilde tedavi edilebileceği vurgulanmıştır.

KAYNAKLAR

Referans1 Liberto MC, Matera G, Puccio R, LoRusso T, Colosimo E, Focà E. Six cases of sepsis caused by *Pantoea agglomerans* in a teaching hospital. *New Microbiol* 2009;32 (1):119-23.

Referans2 Duerinckx JF. Case report: subacute synovitis of the knee after a rose thorn injury: unusual clinical picture. *Clin Orthop Relat Res* 2008;466 (12):3138-42.

Referans3 Cruz AT, Cazacu AC, Allen CH. *Pantoea agglomerans*, a plant pathogen causing human disease. *J Clin Microbiol* 2007;45 (6):1989-92.

Referans4 Habsah H, Zeehaida M, Van Rostenberghe H, et al. An outbreak of *Pantoea* spp. in a neonatal intensive care unit secondary to contaminated parenteral nutrition. *J Hosp Infect* 2005;61 (3):213-8.

Referans5 Mahapatraa A, Dhal S, Jena PP, Mohapatra A, Dash D, Padheed A. Neonatal septicaemia due to a rare bacterium: *Pantoea agglomerans* (caseseries). *Paediatr Infect Dis* 2014;6:102-4.

Referans6 Bergman KA, Arends JP, Schölvinck EH. *Pantoea agglomerans* septicemia in three newborn infants. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26 (5):453-4.

Referans7 Aly NY, Salmeen HN, Lila RA, Nagaraja PA. *Pantoea agglomerans* bloodstream infection in preterm neonates. *Med Princ Pract* 2008;17 (6):500-3.

Referans8 Tiwari S, Beriha SS. *Pantoea* species causing early onset neonatal sepsis: a case report. *J Med Case Rep* 2015; 9:188.

Referans9 Lalas KM, Erichsen D. Sporadic *Pantoea agglomerans* bacteremia in a near-term female: case report and review of literature. *Jpn J Infect Dis* 2010;63 (4):290-1.

Referans10 Sengupta M, Banerjee S, Kumar Das N, Guchhait P, Misra S. Early Onset Neonatal Septicaemia Caused by *Pantoea agglomerans*. *J Clin Diagn Res* 2016;10 (5):1-2.

Preeklampsia, Maternal ve Fetal Etkileri, Yönetimi Önlenmesine Yönelik Girişimler ve Hemşirenin Rolü

Preeclampsia, Maternal and Fetal Effects, Management, Interventions for Prevention and Nursing Role

Meltem UĞURLU ¹, Tülay YAVAN ²

1. Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara, Türkiye
2. İzmir Ekonomi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, İzmir, Türkiye

ÖZET

Preeklampsia maternal ve perinatal mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir. Her yıl dünyada yaklaşık 70.000 anne ölümünden ve 500.000 bebek ölümünden sorumludur. Preeklampsia maternal renal yetmezlik, karaciğer tutulumu gibi organ disfonksiyonu ya da uteroplesental yetmezlik, fetal büyüme geriliği gibi komplikasyonlar açısından risk oluşturmaktadır. Preeklampside maternal-fetal morbidite ve mortalitenin yüksek olması, etiyoloji ve patogenezin tam olarak bilinmemesi nedeniyle koruyucu yaklaşımların önemi dikkat çekmektedir. Hemşireler preeklampsinin tanınması, değerlendirilmesi ve yönetiminde kritik bir role sahiptirler. Araştırmalarda nitelik ve nicelik bakımından yeterli doğum öncesi bakım hizmetlerinin, riskli ya da hafif preeklampsia tanısı almış gebelere yararlı olduğu vurgulanmıştır. Hemşirelerin hasta bakımı ve yönetimini güvenli bir şekilde sürdürebilmeleri için preeklampsia yönetiminde nasıl bir hemşirelik bakımı uygulanması gerektiğini bilmeleri gerekmektedir. Literatürde preeklampsia ile ilgili çok sayıda çalışmaya rastlanırken preeklampsia ve hemşirelik ile ilgili çalışmaların az olduğu değerlendirilmiştir. Bu konudaki bilimsel çalışmaların preeklampsia riski taşıyan gebelere kaliteli bir hemşirelik bakımının sağlanması ile maternal ve neonatal sağlığın korunmasına katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: gebelik, preeklampsia, hemşirelik, eğitim

ABSTRACT

Preeclampsia remains a principal cause of maternal and fetal morbidity and mortality. In addition, it is responsible for 70,000 maternal deaths and 500,000 infant deaths annually. Preeclampsia poses a risk for some complications such as maternal renal insufficiency and liver involvement organ dysfunction or uteroplacental dysfunction and fetal growth restriction. The protective approaches for preeclampsia gain importance because maternal-fetal morbidity and mortality is high, and etiology and pathogenesis are not completely known. Nurses can play a critical role in diagnosis, assessment and management of women at risk for preeclampsia. It is highlighted in the studies that adequate antenatal care in terms of quality and quantity is beneficial for diagnosed with risky or mild preeclampsia women. Nurses need to know how to administer nursing care in the management of preeclampsia. In literature there are many studies about preeclampsia but there are few studies about preeclampsia and nursing care. It is thought that scientific studies in this subject will contribute to the preservation of maternal and neonatal health by providing quality nursing care to pregnant women at risk of preeclampsia.

Keywords: pregnancy, preeclampsia, nursing, education

İletişim

Sorumlu Yazar: Dr. Meltem UĞURLU

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

Tel: +90 (555) 580 78 41

E-Posta: meltemugurlu17@gmail.com

Makale Geliş: 27.11.2017

Makale Kabul: 06.02.2018

DOI: <http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.358118>

GİRİŞ

GEBELİK VE HİPERTANSİYON

Gebelikte hipertansif hastalıklar, dünyada tüm gebeliklerin %5-10'unu etkilemektedir (1). Dünyadaki tüm anne ölümlerinin %14'ünden gebelikte hipertansif bozuklukların sorumlu olduğu düşünülmektedir (2). Aynı zamanda erken doğum, uzun dönemde annede kardiyovasküler hastalık riski gibi istenmeyen sekeller de oluşturmaktadır (1).

GEBELİKTE HİPERTANSİF HASTALIKLARIN SINIFLANDIRILMASI

Gebelikteki hipertansif bozuklukların sınıflandırılması; hastalığın seyrinin belirlenmesi, yükselmiş kan basıncının ve gebeliğin yönetimi, maternal ve fetal risklerin tespiti açısından önem taşımaktadır ve bu amaçlara hizmet etmelidir (3). Basit, kesin ve pratik sınıflandırmada gebelikte ilişkili 4 temel hipertansif hastalık vardır (4). Bunlar;

1.Preeklampsia-Eklampsia:

Preeklampsia gebeliklerin %3-5'ini etkileyen gebeliğe özgü bir sendromdur. Preeklampsia gebelikten önce normotansif olan bir kadında 20. gebelik haftasından sonra yeni başlayan hipertansiyon ile proteinüri ya da uç-organ disfonksiyonunun veya her ikisinin birlikte olması olarak tanımlanır (4). Ciddi hipertansiyon ve uç organ hasarı belirti/bulguları hastalığın şiddetli spektrumu olarak kabul edilir (5).

Eklampsia, preeklampsili bir kadında yeni başlayan, genel, tonik klonik nöbetler ya da koma görülmesidir. Preeklampsinin konvülsif bulgusudur ve şiddetli preeklampsia sonunda görülen çeşitli klinik belirtilerden biridir (6).

2.Kronik Hipertansiyon:

Kronik hipertansiyon, gebelikten önce bilinen ya da gebeliğin 20. haftasından önce tespit edilen (en az iki kez) ya da postpartum 12. haftadan sonra devam eden yüksek tansiyon (sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg) olarak tanımlanmaktadır. Bazı görüşlere göre yüksek tansiyon gebeliğin ilk yarısında teşhis edildiğinde postpartum dönemde normale dönmekte ve teşhis "gebeliğin geçici hipertansiyonu" olarak değerlendirilmektedir (6, 7).

3.Süperimpoze Preeklampsi ile Birlikte Kronik Hipertansiyon:

Süperimpoze preeklampsi kronik/önceden varolan hipertansiyonlu bir kadında 20. gebelik haftasından sonra yeni başlayan proteinüri ya da uç-organ disfonksiyonu olarak tanımlanmaktadır. Gebelikten önce ya da erken döneminde proteinüri olan kronik/önceden varolan hipertansiyonlu bir kadında ise, süperimpoze preeklampsi; gebeliğin son yarısında kötüleşen ya da dirençli hipertansiyonla (özellikle akut) ya da hastalık spektrumunun sonunda şiddetli belirti/bulguların gelişmesiyle tanımlanır (4).

4.Gestasyonel Hipertansiyon:

Gestasyonel hipertansiyon proteinüri olmadan ya da preeklampsi belirti/bulguları olmadan gebeliğin 20. haftasından sonra gelişen hipertansiyon olarak tanımlanır. Postpartum 12. haftada düzelir. Eğer hipertansiyon postpartum 12. haftadan sonra devam ederse tanı gebeliğin erken döneminde kan basıncında meydana gelen fizyolojik azalma ile maskelenmiş “kronik/önceden var olan hipertansiyon” olarak değiştirilir. Eğer hipertansiyon postpartum dönemde düzelse tanı “gebeliğin geçici hipertansiyonu” olarak değiştirilir (4).

PREEKLAMPSİ

Preeklampsi gebeliklerin %3-5’ini etkileyen, gebeliğin ikinci yarısında ortaya çıkan hipertansiyon ve proteinüri ile karakterize gebeliğe özgü bir sendromdur (5, 3). Her yıl dünyada yaklaşık 70.000 anne ölümünden ve 500.000 bebek ölümünden sorumludur (8). Ülkemizde ise preeklampsi ve eklampsi anne ölüm nedenleri arasında ikinci sırada (%17) yer almaktadır (9).

PREEKLAMPSİ RİSK FAKTÖRLERİ

Tablo 1: Preeklampsi Risk Faktörleri (6, 10, 11, 12).

İlk gebelik	Ailede preeklampsi öyküsü
Önceki gebelikte preeklampsi	Uzamış doğum aralığı (≥10 yıl)
Antifosfolipid sendromu ya da kalıtsal trombofil	Tip I Diyabetes Mellitus ya da Tip II Diyabetes Mellitus
Kronik hipertansiyon	Yüksek beden kitle indeksi (≥35)
Çoğul gebelik	Sistemik lupus eritamatozus
Anne yaşı ≤18 ve ≥40 olması	Kronik böbrek hastalığı
Açıklanmayan fetal büyüme geriliği	Vasküler ya da bağ dokusu hastalığı
Bir önceki gebeliğinde fetal büyüme geriliği, plasenta dekolmanı ya da fetal kayıp	Partnerle ilişkili faktörler (yeni partner, sınırlanmış sperm maruziyeti)
Mol hidatiform	Genlerde yatkınlık
İn vitro fertilizasyon	Siyah ırk

İlk gebelik: İlk gebeliği olan kadınlarda preeklampsi riski artmaktadır (4, 8, 11). İlk gebeliğin neden hazırlayıcı bir faktör olduğu tam olarak bilinmemekle beraber bir teoriye göre bu kadınların babadan gelen antijenlere sınırlı maruz kalmış olabileceği öne sürülmektedir. Bu durumda hastalığın patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (4).

Ailede preeklampsi öyküsü: Birinci derece yakın akrabaların tıbbi hikayesinde preeklampsi olanlarda

preeklampsi riski 2 kattan 4 kata kadar artmaktadır (7, 11). Bu durum kalıtsal bir mekanizmayı akla getirmektedir. Bebeğin babası artmış riske katkıda bulunmuş olabilir, babanın fetal genlere olan katkısının yetersiz plasentasyon ve sonraki preeklampside rolü olabilir (4).

Önceki gebelikte preeklampsi: Önceki gebeliğin de preeklampsi öyküsü olan kadınlarda olmayanlara göre preeklampsi gelişme riski 7 kat artmaktadır (Rölatif Risk (RR):7.19) (4, 7, 11).

Uzamış doğum aralığı (≥10 yıl): İki gebelik arasında çok uzun zaman geçmesi (10 yıl ve üzeri) preeklampsi riskini arttırmaktadır (8, 10, 11).

Çoğul gebelik: Preeklampsi çoğul gebeliklerde (özellikle üçüz, dördüz) daha sık görülmektedir (4, 7, 11). İkiz gebeliklerde RR:2.93’tür (4). Üçüz gebelikler ise ikiz gebeliğe göre daha fazla preeklampsi gelişme riski oluşturmaktadır (7).

Anne yaşı ≤18 ve ≥40 olması: Anne yaşının 40’ın üzerinde olması preeklampsi riskini arttırmaktadır (multiparlarda RR:1.96, primiparlarda RR:1.68). Yaşı ilerlemiş olan kadınlar diyabetes mellitus, obezite ve kronik hipertansiyon gibi daha fazla risk faktörüne sahip olma eğilimindedirler. Bu durum da yaşça büyük olan kadınlar arasında preeklampsi sıklığının artmasını açıklayabilir (4, 7, 11).

Diyabetes Mellitus: Gebelikten önce var olan diyabette RR:3.56’dır. Altta yatan renal ya da vasküler hastalıklar, yüksek plazma insülin seviyesi/insülin rezistansı ve anormal lipid metabolizması gibi çeşitli faktörlerin preeklampsi riskini etkilediği düşünülmektedir (4, 11).

Kronik böbrek hastalığı: Gebelikten önce var olan böbrek hastalığında glomerüler filtrasyon hızının azalma derecesine ve hipertansiyonun varlığına ya da yokluğuna bağlı olarak göreceli risk değişir. Kronik böbrek hastalığı ilerlemiş olanlar (derece 3, 4, 5), %40-60 oranında gebeliğin ikinci yarısından sonra preeklampsi tanısı alabilirler (4, 11).

Diyastolik kan basıncının yüksek olması: İlk prenatal kontrolde kan basıncının ≥130/80 mmHg olması riski arttırmaktadır(RR:1.38). Süperimpoze preeklampsi riskinin en fazla olduğu kadınlar 20. gebelik haftasından önce diyastolik kan basıncı ≥110 mmHg (RR:5.2) ve ≥100 mmHg (RR:3.2) olanlardır (4).

Diğer: Gebelikten önceden var olan hipertansiyon (RR:1.38) (8, 11), antifosfolipid sendromu (RR:9.72) (6, 13) ve BKİ≥35 olması (13) diğer risk faktörleri arasındadır. Adölesanlarda preeklampsi riskinin daha fazla olduğu tartışmalıdır. Sigara içen kadınlarda içmeyenlere göre preeklampsi riski daha azdır (4). Donör yumurta, embriyo donasyonu ya da donör inseminasyon ile gebe kalanlarda risk artmaktadır (8). Sosyoekonomik ve kültürel faktörlerin karıştırıcı olması nedeniyle preeklampsinin görülme oranı ve şiddetindeki irksal farklılıkları değerlendirmek zor olmaktadır (7).

PREEKLAMPSİNİN MATERNAL VE FETAL ETKİLERİ

Preeklampsisi anne ve bebek sağlığını etkileyen önemli bir sorundur (14). Preeklampsinin geliştiği durumlarda konvülsiyon, pulmoner ödem, plasenta dekolmanı görülebilir. Preeklampsili kadınların sonraki hayatlarında daha fazla hipertansiyon (3.7 kat), koroner arter hastalığı (2.2 kat) ve stroke riski (1.8 kat) bulunmaktadır (8). Preeklampsili kadınların lipid metabolizmasındaki değişikliklerin (total kolesterol ve trigliserit seviyelerinin yükselmesi gibi) normotansif gebe kadınlarda meydana gelen değişikliklerden daha fazla olduğu görülmektedir (13, 15). Preeklampsinin nadir görülen komplikasyonlarından biri akut pankreatittir ve preeklampsiyi taklit edebilir (16, 17). Plasenta dekolmanı ise preeklampsili kadınlarda şiddetli belirtiler olmaksızın nadir (%1'den az) görülürken, kadınların %3'ünde şiddetli belirtiler olduğu bildirilmiştir (4).

Fetüste kronik fetal hipoperfüzyona bağlı olarak fetal büyüme geriliği ve oligohidroamniyoz görülebilmektedir (4). Şiddetli ve erken başlangıçlı preeklampsisi normotansif gebeliklerle karşılaştırıldığında fetal doğum ağırlığında ciddi azalmayla sonuçlanmaktadır (18). Fetal doğum ağırlığı şiddetli preeklampside %12, erken başlangıçlı preeklampside ise %23 oranında gebelik yaşına göre beklenenden daha düşüktür (18). Preeklampsinin çocuklar üzerindeki uzun dönem etkileri arasında stroke ve hipertansiyon riskinin artması da yer almaktadır (8). Respiratuar distres, intraventriküler hemoraji ve nekrotizan enterokolit gibi neonatal hastalıkların sıklığı preeklampitik gebelerin bebekleri ve aynı yaştaki hipertansif olmayan gebelerin bebekleriyle benzerdir (4).

PREEKLAMPSİ YÖNETİMİ

Uzun süredir savunulan görüşe göre “doğum” preeklampsisi tedavisindeki tek çözümdür. Preeklampsinin yönetiminde kanıta dayalı uygulamalar rehberliğinde risk gruplarının erken tanılanması, anneye çoklu organ hasarlarının önlenmesi ve doğum eyleminin etkili bir şekilde yönetilmesi ya da fetal akciğer olgunluğu gelişene kadar gebeliğin anne ve bebek açısından güvenli şekilde devamının sağlanması amaçlanmaktadır (10, 14, 19).

Preeklampsisi gelişme riski yüksek kabul edilen kadınlar gebelik öncesinde değiştirilebilir risk faktörlerini belirlemek açısından gebelik öncesi danışmanlığa yönlendirilebilirler. Gebelik öncesinde sağlığın en üst düzeyde olması preeklampsisi gelişme riskini azaltabilir (8, 7, 20, 21). Preeklampsisi riski yüksek olan kadınlar için ideal bir antenatal bakım programı yoktur. Ancak bu kadınlar tanı koyulduğunda antenatal yönetiminde daha sık takip, anamali taraması, düzenli kan basıncı ve idrar kontrolleri, 4 haftada bir fetal büyüme geriliğini değerlendirmek için fetal büyüme değerlendirmeleri yer almaktadır (8).

Hafif preeklampsisi olgularında annenin hayatı tehlikede değildir ve gebeliğin devamı anneyi ciddi riske atmayarak, bebek için zaman kazandırır (3). Preeklampsili bir kadının doğumu için karar verileceği zaman maternal ve fetal riskler iyi dengelenmelidir. Genelde bu durumda 37. gestasyonel haf-

tada doğum tavsiye edilmektedir, fakat maternal ve fetal durumun stabil olması durumunda hafif preeklampsili bir kadının sürekli yakın takibi uygundur. Genelde preeklampsili bütün kadınların hastanede yatırılarak yönetiminde haftada iki kez laboratuvar değerlendirmesi ve günlük fetal izlem tavsiye edilir. Eğer kadın ayaktan takip için uygun görülürse, haftalık prenatal vizit ve haftada iki kez fetal test yapılması sağlanmalıdır (22).

Şiddetli preeklampsinin tedavisinde olumsuz vasküler olayları (özellikle maternal stroke veya diğer merkezi sinir sistemi komplikasyonları) azaltmak için ısrarlı şiddetli kan basıncının acil tedavisini başlatmak esastır (23). Şiddetli preeklampsinin tedavisinde diğer bir öncelik eklampsinin önlenmesidir (7, 22).

Preeklampsinin tüm komplikasyonları doğum sonrası özellikle ilk 48 saatte görülebilir (5). Gebelik boyunca hipertansiyonu olan kadınlar doğum sonrasında hipertansiyon sorununun tam olarak çözüldüğüne emin olana kadar takip edilmelidir. Gebeliğinde preeklampsisi olan kadınlara sonraki yaşamlarında kardiyovasküler ve böbrek hastalığı risklerinin arttığı söylenmelidir. Taburculuk sonrası kadın düzenli takip edilmeli ve kan basıncı yakından izlenmelidir. Şiddetli preeklampsisi tanısı alanların sonraki gebeliklerinde tekrarlama ihtimali yüksektir (8).

PREEKLAMPSİNİN ÖNLENMESİNE YÖNELİK GİRİŞİMLER

Preeklampsinin anne ve bebek sağlığını önemli derecede tehdit etmesi, etiyoloji ve patogenezin tam olarak bilinmemesi koruyucu yaklaşımların öneme dikkat çekmektedir. Preeklampsisi gelişmeden önce riskli grupların belirlenerek gerekli önlemlerin alınması, anne ve bebek sağlığının yükseltilmesine katkı sağlayacaktır. Bu bağlamda yaygın ve ciddi sonuçları olan preeklampsinin bazı basit önlemlerle gelişimi durdurulabilir, yavaşlatılabilir, etkisi azaltılabilir ya da erken tespit edilerek tedavisi sağlanabilir. Preeklampsisi gelişiminin önlenmesi için; fiziksel aktivite, diyet düzenlemeleri, farmakolojik yöntemler, stresten uzak durma gibi yaşam biçimi değişiklikleri önerilmektedir (7, 24, 25, 26).

Asetilsalisilik Asit: Tıbbi hikayesinde erken başlayan preeklampsisi, 34. haftadan önce erken doğum ya da birden fazla gebeliğinde preeklampsisi öyküsü varsa ilk trimesterin sonlarında düşük doz asetilsalisilik asit (60-80 mg) başlanması önerilmektedir. Asetilsalisilik asitin preeklampsiyi önlemesine yönelik olarak yapılan ve 30.000'den fazla kadını içeren randomize çalışmaların meta-analizinde uzun dönemde fetal etkileri göz ardı edilememesine rağmen, preeklampsinin oranında ve morbiditesinde küçük bir azalma sağladığı ve akut bir riske karşı hiçbir kanıt olmadığı belirtilmiştir (27).

Antioksidan Desteği (C ve E Vitamini ile Birlikte): Preeklampsinin önlenmesi ya da tedavisi için C ya da E vitamini ile birlikte antioksidan desteği önerilmektedir (27). Etkili olmadığına dair yüksek kalitede kanıtlar vardır. Tedavi amacıyla şiddetli preeklampsisi olan kadınlara antioksidan verilen iki

çalışmada klinik olarak fayda bulunamamıştır (28, 29). Preeklampsiyi önlemek ve komplikasyonlarını azaltmak amacıyla; yapılan pilot bir çalışmada ikinci ve üçüncü trimester boyunca günlük 1000 mg C vitamini ve 400 IU E vitamini takviyesinin preeklampsi riskini anlamlı olarak azalttığı bulunsa da (30), geniş çapta ve birden fazla, çok merkezli, randomize, hem düşük hem yüksek risk grubunu içeren kadınlarla yapılan çalışmalarda anlamlı sonuçlara ulaşılamamıştır (31-33).

Folik Asit Desteği: Folikasitin preeklampsi riskini azalttığı belirtilse de tam tersini rapor eden çalışmalar da yer almaktadır (7, 34, 35).

Antihipertansif İlaçlar: Kontrollü çalışmalarda antihipertansif ilaçlarla kan basıncını düşürmenin preeklampsi riskini ya da plasenta dekolmanını azalttığı ya da fetal ve gebelik sonuçlarını iyileştirdiği gösterilmemiştir. Ancak tedavi orta ve ağır hipertansiyonun sıklığını azaltabilir (36).

Kalsiyum Desteği: Diyetinde kalsiyum alımı yeterli olan sağlıklı nullipar kadınlarda preeklampsinin önlenmesi için rutin kalsiyum desteğinin herhangi bir yararı görülmemektedir. Preeklampsinin önlenmesinde yüksek risk grubunda, özellikle diyetle kalsiyum alımının düşük olduğu toplumlarda faydası görülebilir (20). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kalsiyum alımının düşük olduğu yerlerde özellikle hipertansiyon gelişme açısından yüksek riskli olan gebe kadınlara preeklampsi riskini azaltmak için günde 1500-2000 mg kalsiyum desteği önermektedir (37). DSÖ'nün bu konuyla ilişkili olarak günlük kalsiyum alımı günde 600 mg dan az olan kadın popülasyonunda (n:8325) yapmış olduğu randomize kontrollü bir çalışmada; kalsiyum desteği preeklampside istatistiksel olarak anlamlı olmayan küçük bir azalma sağlamıştır. Kalsiyum alan grupta eklampsi ve şiddetli gestasyonel hipertansiyon anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Aynı zamanda şiddetli maternal mortalite ve morbidite indeksi ile neonatal mortalite oranları kalsiyum alan grupta azalmıştır. Sonuç olarak günde 1.5 gr kalsiyum desteği preeklampsiyi önleyemez ancak şiddetini, maternal morbidite ve neonatal mortaliteyi azaltabilir (21).

Balık Yağı: Balık yağı takviyesinin damarlarda koruyucu etkisi olduğu, sistemik kan basıncını düşüren, preeklampsi ve gebeliğin meydana getirdiği hipertansiyon insidansını azaltan etkileri olduğunu belirten çalışmalar (38, 39) olmasının yanı sıra bunun aksine balık yağı takviyesinin preeklampsi riski, hipertansiyon insidansı ya da gelişimine hiçbir etkisi olmadığını belirten birçok çalışma yer almaktadır (40-42).

Nitrik Oksit: Nitrik oksitin preeklampsiyi önlediğine dair yeterli kanıt düzeyi yoktur (43).

Diğer Diyet Müdahaleleri: Diyetin preeklampsiyi önlemedeki rolünü araştıran sadece birkaç küçük randomize çalışma vardır. Protein ve enerji takviyesi, protein ve enerji kısıtlaması (obez kadınlarda), magnezyum takviyesi ve tuz kısıtlaması gibi bes-

lenme önerilerinden hiçbir yararlı sonuç bulunamamıştır (27, 41, 44, 45).

D Vitamini Takviyesi: Bazı gözlemsel çalışmalar D vitamini eksikliği ile artmış preeklampsi riski (46) ve erken başlangıçlı şiddetli preeklampsi (47) arasında ilişki olduğunu belirtirken, yüksek riskli preeklampsi kadınlarla yapılan prospektif kohort çalışmasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır (48). Preeklampsinin önlenmesinde diğer beslenme girişimlerinde olduğu gibi kanıtlar yetersizdir (27).

Kilo Kaybı: Maternal obezite ile preeklampsi arasında risk artışı olmasına rağmen çok az çalışma kilo kaybının risk üzerine etkisini değerlendirmiştir. Kilo kaybı için cerrahi uygulamaları yapılan hastalar ile ilgili kohort çalışmalarında kilo kaybının anlamlı olarak preeklampsi riskini azalttığı belirtilmiştir (49). Ek olarak bir kohort çalışmasında gebelikleri arasında kilo kaybeden preeklampsi kadınlarında tekrarlayan preeklampsi riskinin azaldığı belirlenmiştir (50).

Dinlenme ve Fiziksel Aktivite: Egzersiz ya da fiziksel aktivitenin preeklampsi gelişme riskini etkilediğine dair güçlü bir kanıt yoktur (51). Primer olarak preeklampsi ve komplikasyonlarının önlenmesinde yatak istirahati ya da diğer fiziksel aktivitelerin kısıtlanması önerilmemektedir (27). Düzenli egzersizin vasküler fonksiyonları geliştirerek preeklampsiyi önlediği varsayılmaktadır. Yatak istirahati koruyucu strateji olarak önerilse de bunun için kanıtlar sınırlıdır. Sadece iki küçük çalışma yatak istirahatini koruyucu strateji olarak değerlendirmekte ancak perinatal-maternal morbidite ve mortalite ile yatak istirahatinin istenmeyen etkilerini değerlendirmemektedir (52, 53). Gebe olmayan kadınlarda, orta derecede aktivitenin hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık riskini azalttığı belirlenmiştir. Normal gebelikte her gün olmasa da haftanın çoğu gününde 30 dakika orta derecede aktivite önerilmektedir (54). Orta derecede aktivitenin aynı zamanda plasental anjiyogenezis ve maternal endotelial disfonksiyonu uyardığı varsayılmaktadır. Birkaç küçük klinik çalışma orta dereceli egzersizin preeklampsiyi önlemedeki etkilerini değerlendirmiştir ancak sonuçlar hakkında gerçekçi yorumlar yapmak için veriler sınırlıdır (55). Ek olarak gebelikte uzun yatak istirahati tromboembolizm riskini arttırmaktadır (56). The American Collage of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) gestasyonel hipertansiyonu olan ya da preeklampsi kadınlar için şiddetli belirtiler olmaksızın, sıkı yatak istirahatini önermemektedir (27).

Stresle Baş etme: Çelik ve Özdemir'in (57) aktardığına göre uzamış stres durumları devamlı bir kan basıncı yüksekliğine sebep olmaktadır. Gebelik döneminde yaşanacak stres de tansiyon değişikliklerine neden olabilir. Maternal strese bağlı oluşan hiperkortizolemi plasenta ve fetüste etkili birçok faktöre etki ederek gebeliği etkileyebilmektedir (58). Maternal stresin, düşük doğum ağırlıklı bebeklerin doğumuna ve preeklampsi riskinin artışı-na yol açtığını gösteren çalışmalar vardır (59, 60).

Stresin sempatik sinir sistemini uyarıcı etkisi, gebelik süresince immün sistemde olduğu gibi periferik vasküler resistansında değişikliklere neden olur ve bu durumda preeklampsisi gelişimi ile ilişkili olabilir (61). Shamsi ve arkadaşları (60) gebelik süresince yaşanan maternal stresin preeklampsisi riskini artırdığını bildirmişlerdir. Vollebregt ve arkadaşları da (59) çalışan kadınlarda, çalışma hayatında yaşanan gerginlikler ile ilişkili olarak, çalışmayan kadınlara oranla preeklampsisi ve hipertansif bozuklukların gelişme riskinin yaklaşık iki kat arttığını bildirmişlerdir.

Hipertansiyonda etkili olan yaşam biçimi değişiklikleri içinde yer alan stresle baş etme, etkili bir stres yönetimiyle olmaktadır. Stres yönetiminde, stresin nedenine yönelik çözüm yolu bulmanın yanı sıra derin nefes alma, kas gevşetme egzersizleri ve mental rahatlatma gibi relaksasyon teknikleri yer almaktadır. Derin nefes alma egzersizlerini uygulama ile kan basıncının düştüğü saptanmıştır. Solunum egzersizlerinin kardiyovasküler sistemde rahatlatıcı etkileri bulunmakta, mental rahatlatma ise sempatik sinir sistemini etkileyerek kan basıncını olumlu yönde etkilemektedir (62). Benzer etkinin gebelikte gelişebilecek preeklampside görülebileceği düşünülmektedir. Ritmik ve düzenli solunum, sinir sistemini sakinleştirdiğinden kişiler stresli durumlarda derin solunum yaparak stresle daha kolay baş edebilirler. Derin solunum sırasında karın kasları kullanıldığından boyun ve omuzlardaki gerginliğin de azalması sağlanır (63).

GEBELİKTE PREEKLAMPSİNİN ÖNLENMESİNDE HEMŞİRENİN ROLÜ

Anne, fetus ve yenidoğan sağlığını korumada ve geliştirmede önemli bir role sahip olan hemşirelerin perinatal süreçte risk taşıyan gebeleri belirleyerek koruyucu bakım sağlayabilmesi ve sağlığın normalden saptığı durumlarda uygun girişimlerde bulunabilmesi önem taşımaktadır (64). Literatürde riskli ya da hafif preeklampsisi tanısı almış gebelere hemşireler tarafından verilen nitelik ve nicelik bakımından yeterli doğum öncesi bakım hizmetlerinin yararlı olduğu vurgulanmıştır (65). Etkili bir doğum öncesi bakım hizmeti sağlamada hemşirelerin görevi, riskli durumların gebeliğe getireceği zararları önlemek ya da en aza indirmek için, riski en erken devrede tanıyarak alacağı önlemlerle anne ve bebeğin sağlığını korumaktır. Bu nedenle gebelik izleminde hemşirelerin gebeyi preeklampsisi için risk oluşturan durumlar açısından değerlendirmesi, gebelerin bakım, eğitim ve izlemlerini bu yönde planlaması önem taşımaktadır. Perinatal risk değerlendirmesine yönelik hemşirenin sahip olduğu bilgi, gebe kadınların bireysel eğitimlerini planlamasına ve gerekiyorsa uygun kaynaklara sevk edilmesine olanak sağlar. Ayrıca risk değerlendirme sonuçları, bakımın kalitesine de rehberlik eder (63, 64, 66).

Hemşireler preeklampsinin önlenmesine yönelik olarak beslenme önerileri, stresle baş etme, fiziksel aktivite, dinlenme ve çalışma zamanlarının planlanması ve benzeri konularda gebelere eğitim ve danışmanlık yapabilmelidirler. Ayrıca uygulamaların etkinliğini değerlendirmek ve devamlılığını sağlamak için gebeleri düzenli izlemeli ve bu konuda

motive etmelidirler. Hemşireler her izlemde gebenin kan basıncını dikkatli ve doğru bir şekilde ölçmeli, kilo takibi yapmalı ve idrarda protein açısından değerlendirmelidir. Preeklampsinin önlenmesine yönelik girişimlerin uygulanması preeklampsisi gelişmesi durumunda erken dönemde tespit edilmesini sağlayarak tedaviyi kolaylaştıracak, anne ve fetusun sağlığının korunmasına katkı sağlayacaktır (62, 64). Preeklampsili bir gebenin hemşirelik bakımı hemşirelik sürecinin tüm yönlerini kapsamaktadır. Hemşireler preeklampsisi yönetimindeki son kanıtları tam olarak anlayarak gebeler için en uygun savunuculuk ve bakımı sağlayabileceklerdir (19).

SONUÇ

Preeklampsisi gebeliklerin %3-5'ini etkileyen, gebeliğin 20. haftasından sonra görülen, anne ve bebek sağlığını etkileyen gebeliğe özgü bir sendromdur. Preeklampside maternal-fetal morbidite ve mortalitenin yüksek olması, etiyoloji ve patogenezin tam olarak bilinmemesi koruyucu yaklaşımların önemine dikkat çekmektedir. İlk gebelik, önceki gebeliğinde preeklampsisi ya da ailede preeklampsisi öyküsü önemli preeklampsisi risk faktörleri arasındadır. Doğum öncesi bakım veren hemşirelerin bu risk faktörlerini erken evrede fark etmesi riskli durumların gebeliğe getireceği zararları önlemek ya da riski en aza indirmek açısından önem taşımaktadır. Araştırmalarda hemşireler tarafından verilen nitelik ve nicelik bakımından yeterli doğum öncesi bakım hizmetlerinin, riskli ya da hafif preeklampsisi tanısı almış gebelere yararlı olduğu vurgulanmıştır (7, 65). Bunun için hemşireler kendi müdahale alanları içerisinde yer alan ve preeklampsisi gelişiminin önlenmesi için önerilen diyet düzenlemeleri, fiziksel aktivite, stresle baş etme, dinlenme ve benzeri yaşam biçimi değişiklikleri konularında gebelere eğitim ve danışmanlık vermelidirler. Bu sayede ciddi sonuçları olan preeklampsinin bazı basit önlemlerle gelişimi durdurulabilir, yavaşlatılabilir ya da etkisi azaltılabilir. Hemşirelerin preeklampsisiye ilişkin yeni gelişmeleri ve kanıtları takip ederek yeterli bilgiye sahip olması, risk grubundaki gebelerin düzenli izlenmesi, hizmet içi eğitimlerin planlanması ve kanıta dayalı güncel verilerin bakıma aktarılması anne ve bebek sağlığının yükseltilmesi açısından önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. *First-Trimester Risk Assessment for Early-Onset Preeclampsia. Committee Opinion No. 638. American Collage of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2015;126:e25-7.*
2. *Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller A, Daniels J, Gülmezoglu AM, Temmerman M, Alkema L. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. The Lancet Global Health 2014; 2:e323-33.*
3. *Madazlı R. Preeklampsisi. Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst-Special Topics 2010; 3(1):45-52.*
4. *August P, Sibai BM. "Preeclampsia: Clinical Features and Diagnosis". Up To Date 2017 (online). Available from: www.UpToDateInc.com/card INTERNET. Accessed 2016 May 15.*
5. *Mol Ben W J, Roberts CT, Thangaratnam S, Magee LA, Groot CJM, Hofmeyer GJ. Pre-eclampsia. Lancet 2016; 387:999-1011.*

6. Norwitz ER. "Eclampsia". In: *Up To Date 2017* (online). Available from: www.UpToDateInc.com/card INTERNET. Accessed 2016 May 16.
7. Roberts JM. *Hypertension in Pregnancy. The American Collage of Obstetricians and Gynecologists 2012-2013.*
8. English FA, Kenny LC, McCarthy FP. Risk factors and effective management of preeclampsia. *Integrated Blood Pressure Control 2015;* 8 7-12.
9. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kadın ve Üreme Sağlığı Dairesi Başkanlığı, Anne Ölümleri 2014. http://www.halksagligi.hacettepe.edu.tr/sunumlar_ve_seminerler/20mart_Sempozyum/Anne_olumleri.pdf [erişim:01.06.2016].
10. Vest AR, Cho LS. Hypertension in pregnancy. *Current atherosclerosis reports 2014;* 16(3), 1-11.
11. Milne F, Redman C, Walker J, Baker P, Bradley J, Cooper C et al. The pre-eclampsia community guideline (PRECOG): how to screen for and detect onset of pre-eclampsia in the community. *Bmj 2005;* 330(7491), 576-80.
12. PRECOG: Pre-Eclampsia Community Guideline 2004. <http://action-on-pre-eclampsia.org.uk/wp-content/uploads/2012/07/PRECOG-Community-Guideline.pdf>. [cited:09.02.2016].
13. Gallos ID, Sivakumar K, Kilby M, Coomarasamy A, Thangaratnam S, Yatis M. Preeclampsia is associated with, and preceded by, hypertriglyceridaemia: a meta-analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology 2013;* 120(11), 1321-1332.
14. Ozan YD, Ertuğrul M, Okumuş H. Preeklampsi Tanılama, Değerlendirme ve Hemşirelik Yönetimi. *Cumhuriyet Hemşirelik Dergisi 2012;* 2, 59-65.
15. Spracklen CN, Smith CJ, Saftlas AF, Robinson JG, Ryckman KK. Maternal hyperlipidemia and the risk of preeclampsia: a meta-analysis. *American journal of epidemiology 2014;* 180(4), 346-358.
16. Swank M, Nageotte M, Hatfield T. Necrotizing pancreatitis associated with severe preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology 2012;* 120, 453-5.
17. Lynch TA, Dexter SC. Alcoholic Pancreatitis Masquerading as Preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology 2015;* 126(6), 1276-8.
18. Ødegård RA, Vatten LJ, Nilsen ST, Salvesen KÅ, Austgulen R. Preeclampsia and fetal growth. *Obstetrics & Gynecology 2000;* 96(6), 950-5.
19. Townsend NS, Drummond SB. Preeclampsia: Pathophysiology and implications for care. *The Journal of perinatal & neonatal nursing 2011;* 25(3), 245-52.
20. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Duley L, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems (Review). *Cochrane Database Syst Rev 2014;*(6): CD001059.
21. Villar J, Abdel-Aleem H, Merialdi M, Mathai M, Ali MM, Zavaleta N. World Health Organization randomized trial of calcium supplementation among low calcium intake pregnant women. *American journal of obstetrics and gynecology 2006;* 194(3), 639-49.
22. Critchfield AS, Heard AJ. Severe Preeclampsia or Eclampsia and Hypertensive Issues. In: Angelini DJ, LaFontaine D, editors. *Obstetric triage and emergency care protocols.* New York: Springer Publishing Company; 2012. pp 149-159 .
23. Magee LA, Helewa M, Moutquin J-M, von Dadelszen P, Committee HG. Strategic Training Initiative in Research in the Reproductive Health Sciences (STRRH) Scholars." Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy". *Journal of obstetrics and gynaecology Canada 2008;* 30.
24. Alparslan GB, Akdemir N. Effects of walking and relaxation exercises on controlling hypertension. *Journal of the Australian Traditional-Medicine Society 2010;* 16(1), 9-15.
25. Endeshaw M, Abebe F, Bedimo M, Asart A. Diet and Pre-eclampsia: A Prospective Multicentre Case-Control Study in Ethiopia. *Midwifery 2015;* 31(6), 617-24.
26. Hacıhasanoğlu R, Gözüüm S. The effect of patient education and home monitoring on medication compliance, hypertension management, healthy lifestyle behaviours and BMI in a primary health care setting. *Journal of clinical nursing 2011;* 20, 692-705.
27. Hypertension in Pregnancy (Report of the ACOG Task Force on Hypertension in Pregnancy) *Obstetrics & Gynecology 2013;* 122 (5).
28. Stratta P, Canavese C, Porcu M, Dogliani M, Todros T, Garbo E. Vitamin E supplementation in preeclampsia. *Gynecologic and obstetric investigation 1994;* 37(4), 246-9.
29. Gülmezoğlu AM, Hofmeyr GJ, Oosthuisen MM. Antioxidants in the treatment of severe pre-eclampsia: an explanatory randomised controlled trial. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology 1997;* 104(6), 689-96.
30. Chappell LC, Seed PT, Briley AL, Kelly FJ, Lee R, Hunt BJ. Effect of antioxidants on the occurrence of pre-eclampsia in women at increased risk: a randomised trial. *The Lancet 1999;* 354(9181), 810-6.
31. Roberts JM, Myatt L, Spong CY, Thom EA, Hauth JC, Leveno KJ. Vitamins C and E to prevent complications of pregnancy-associated hypertension. *New England Journal of Medicine 2010;* 362(14), 1282-91.
32. Xu H, Perez-Cuevas R, Xiong X, Reyes H, Roy C, Julien P. An international trial of antioxidants in the prevention of preeclampsia (INTAPP). *American journal of obstetrics and gynecology 2010;* 202(3), 239. e1-10.
33. Villar J, Purwar M, Merialdi M, Zavaleta N, Anthony J, De Greeff A. World Health Organisation multicentre randomised trial of supplementation with vitamins C and E among pregnant women at high risk for pre-eclampsia in populations of low nutritional status from developing countries. *BJOG: an International Journal of Obstetrics & Gynaecology 2009;* 116(6), 780-8.
34. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health 2014;* (4), 105-145.
35. Wen SW, Champagne J, Rennicks White R, Coyle D, Fraser W, Smith G. Effect of folic acid supplementation in pregnancy on preeclampsia: the folic acid clinical trial study. *Journal of pregnancy 2013;* ID294312.
36. Abalos E, Duley L, Steyn D, Henderson-Smart D. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy (Review) 2007; (2):CD002252.
37. WHO. Guideline: Calcium supplementation in pregnant women. Geneva, World Health Organization, 2013. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85120/1/9789241505376_eng.pdf?ua=1 [cited:05.05.2016].
38. Secher NJ, Olsen SF. Fish-oil and pre-eclampsia. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology 1990;* 97(12), 1077-9.
39. Sørensen JD, Olsen SF, Pedersen AK, Boris J, Seeher NJ, FitzGerald GA. Effects of fish oil supplementation in the third trimester of pregnancy on prostacyclin and thromboxane production. *American journal of obstetrics and gynecology 1993;* 168(3), 915-22.
40. Makrides M, Duley L, Olsen SF. Marine oil, and other prostaglandin precursor, supplementation for pregnancy uncomplicated by pre-eclampsia or intrauterine growth restriction. *Cochrane Database Syst Rev 2006;*(3):CD003402.
41. Villar J, Abalos E, Nardin JM, Merialdi M, Carroli G. Strategies to prevent and treat preeclampsia: evidence from randomized controlled trials. *Seminars in nephrology 2004.*

42. Olsen SF, Secher NJ, Tabor A, Weber T, Walker JJ, Gluud C. Randomised clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2000; 107(3), 382-95.
43. Meher S, Duley L. Nitric oxide for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(2): CD006490.
44. Duley L, Henderson-Smart D, Meher S. Altered dietary salt for preventing pre-eclampsia, and its complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD005548.
45. Briceño-Pérez C, Briceño-Sanabria L, Vigil-De Gracia P. Prediction and prevention of preeclampsia. *Hypertension in pregnancy* 2009; 28(2), 138-55.
46. Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, Holick MF, Powers RW, Roberts JM. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2007; 92(9), 3517-22.
47. Robinson CJ, Alanis MC, Wagner CL, Hollis BW, Johnson DD. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels in early-onset severe preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology* 2010; 203(4), 366. e1-6.
48. Shand A, Nassar N, Von Dadelszen P, Inni S, Green T. Maternal vitamin D status in pregnancy and adverse pregnancy outcomes in a group at high risk for pre-eclampsia. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2010; 117(13), 1593-8.
49. Maggard MA, Yermilov I, Li Z, Maglione M, Newberry S, Suttorp M. Pregnancy and fertility following bariatric surgery: a systematic review. *JaMa* 2008; 300(19), 2286-96.
50. Mostello D, Chang JJ, Allen J, Luehr L, Shyken J, Leet T. Recurrent preeclampsia: the effect of weight change between pregnancies. *Obstetrics & Gynecology* 2010; 116(3), 667-72.
51. Kasawara KT, Nascimento SL, Costa ML, Surita FG, Silv, E, Pinto JL. Exercise and physical activity in the prevention of pre-eclampsia: systematic review. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2012; 91(10), 1147-57.
52. Yeo S, Davidge ST. Possible beneficial effect of exercise, by reducing oxidative stress, on the incidence of preeclampsia. *Journal of women's health & gender-based medicine* 2001; 10(10), 983-9.
53. Weissgerber TL, Wolfe LA, Davies G. The role of regular physical activity in preeclampsia prevention. *Medicine and science in sports and exercise* 2004; 36(12), 2024-31.
54. Zavorsky GS, Longo LD. Adding strength training, exercise intensity, and caloric expenditure to exercise guidelines in pregnancy. *Obstetrics & Gynecology* 2011; 117(6), 1399-402.
55. Meher S, Duley L. Exercise or other physical activity for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD005942.
56. Meher S, Abalos E, Carroli G. Bed rest with or without hospitalisation for hypertension during pregnancy (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD003514.
57. Çelik C, Özdemir B. Esansiyel Hipertansiyonda Psikolojik Etmenler: Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar 2010; 2(1), 52-65.
58. Madazlı R. Gebelik ve Stress. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri 2005; (47), 61-62.
59. Vollebregt KC, Van Der Wal MF, Wolf H, Vrijkotte TG, Boer K, Bonsel GJ. Is psychosocial stress in first ongoing pregnancies associated with pre-eclampsia and gestational hypertension? *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2008; 115(5), 607-15.
60. Shamsi U, Hatcher J, Shamsi A, Zuberi N, Qadri Z, Saleem SA. multicentre matched case control study of risk factors for preeclampsia in healthy women in Pakistan. *BMC women's health* 2010; 10(1), 1.
61. Falcao S, Solomon C, Monat C, Bérubé J, Gutkowska J, Lavoie JL. Impact of diet and stress on the development of preeclampsia-like symptoms in p57kip2 mice. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 2009; 296(1), H119-H26.
62. Savaş HG. Hipertansiyon Riski Taşıyan Gebelerde Yürüyüş ve Solunum Egzersizinin Anksiyete ve Tansiyon Üzerine Etkisi. Doğum-Kadın Hastalıkları Hemşireliği Programı Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Hacettepe Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2011.
63. Özmen M, Önen B. Stresle Başa Çıkma Yolları. İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Eğitimi Etkinlikleri 2005; (47), 171-180.
64. Gilbert E, Harmon J. Hipertansif Bozukluklar. Editör: Taşkın L. Yüksek Riskli Gebelik ve Doğum El Kitabı, İkinci Baskıdan Çeviri, Ankara: Palme Yayıncılık, 2011. ss 489-539.
65. McCaw-Binns AM, Ashley DE, Knight L, MacGillivray L, Golding, J. Strategies to prevent eclampsia in a developing country: I. Reorganization of maternity services. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2004; 87(3), 286-94. Taşkın L. Doğum ve Kadın Sağlığı Hemşireliği, 8. Baskı, Ankara, Sistem Ofset Matbaacılık, 2007.

Dünyada Planlı Ev Doğumlarına Güncel Bakış; Riskler ve Faydaları

A Current Overview of Planned Home Deliveries in The World; Risks And Benefits

Doç. Dr. Pınar KUMRU ¹, Prof. Dr. Ahmet TOPUZOĞLU ²

1. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

2. Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Gelişmiş ülkelerde planlı evde doğum oranı %0,1-%20 arasında değişmektedir. Son 20 yıldır özellikle gelişmiş ülkelerde evde doğum planlayan kadın sayısında artış dikkat çekicidir. Planlı ev doğumlarında çoğu literatürde birbiri ile uyumlu şekilde maternal sonuçları olumlu olarak bildirilmişse de yenidoğan sonuçları açısından daha değişkendir. Daha önceki araştırmalarda, düşük riskli kadında planlı ev doğumlarında, oksitosin induksiyonu, sezaryen/operatif doğum, doğum sonrası kanama, perineal laserasyon, farmakolojik analjezik ihtiyacı ve epizyotomi gibi müdahale ve maternal morbiditeler azalmış olarak bildirilmiştir. Düşük riskli kadında intrapartum fetal ölümler, yenidoğan ölümleri, düşük Apgar skorları ve yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabul açısından hastane ve ev doğumları arasında fark bulunmadığını bildiren araştırmalar yanında artmış olumsuz yenidoğan sonuçları gösteren araştırmalarda mevcuttur. Planlı ev doğumları özellikle nulliparlar gebeler için küçük de olsa artmış yenidoğan riskleri ile ilişkili bulunmuşken multipar gebeler için daha güvenli olduğu bildirilmiştir. Fakat makat prezentasyon, çoğul gebelik, ve geçirilmiş sezaryen öyküsü olan kadınlarda evde doğum önerilmemektedir.

Kadınların ev doğumlarında çevrelerini daha iyi kontrol edebildikleri, kendi şartlarını belirleyebildikleri, istemedikleri müdahalelerden kaçınabilecekleri ve doğum sırasında karar almada etkin rol alabildikleri için memnuniyetlerinin arttığı bildirilmiştir.

Planlı ev doğumlarının sonuçlarını gebelik sırasında alınan annelik bakımı, gebelik ve doğum sırasında destek veren obstetrisyen ve ebelerin eğitim düzeyi, hastaneye uzaklık ve transfer koşulları gibi bir çok faktör etkilemektedir.

Uluslararası kabul görmüş standartlara dayanan uygulama ve kılavuzların kullanımı evde doğum güvenliği için önemlidir. Evde doğum, klavuzlar rehberliğinde, eğitilmiş ebe/obstetrisyen eşliğinde veya sağlık sistemine entegre transfer sistemlerinin varlığında, düşük riskli kadınlar için özellikle yenidoğan sonuçları açısından risklerin çok az veya hastane doğumlarına benzer olduğu tespit edilmiştir.

Bu derleme, planlı ev doğumlarını maternal ve neonatal sonuçlar ile olan ilişkisini güncel araştırmalar ışığında gözden geçirecek ve planlı ev doğumlarının riskleri ve faydaları tartışacaktır.

Anahtar Kelimeler: ev doğumu, hastane doğumu, düşük riskli gebelik, riskler, faydalar, maternal sonuçlar, yenidoğan sonuçları

ABSTRACT

In developed countries, the planned home delivery rate varies between 0.1% and 20%. In the last 20 years, especially in developed countries, the number of women planning birth at home increased noteworthy.

For planned home births, most maternal outcomes were reported positive, and are compatible with each other according to the results in the previous literature. However, the results for the neonatal outcomes are more variable. Planned home births in low-risk women results with lower levels of oxytocin induction, cesarean/operative delivery, postpartum hemorrhage, perineal laceration, need for pharmacologic analgesic and episiotomy intervention and maternal morbidity, according to the previous reports. In addition to the studies indicating that there are no differences for low-risk women between hospital and home births; in terms of intrapartum fetal deaths, neonatal deaths, low Apgar scores, and admission to the neonatal intensive care unit rates, other studies report increased negative neonatal outcomes. Planned home births are reported to be safer for multiparous pregnancies, especially when they are compared with nulliparous women who have small but significantly increased neonatal risks. However, home delivery is not recommended for women with breech presentation, multiple pregnancies and previous cesarean section.

It has been reported that women are better able to control their environment in home births, determine their own conditions, avoid undesired interventions, and increase their satisfaction because they can play an active role in decision-making at birth.

Planned home births were effected by maternal care during pregnancy, the level of education of obstetricians and midwives who support during pregnancy and delivery, and the distance to hospital and transfer conditions for the mothers.

The practices and guidelines based on the internationally accepted standards are important for the home birth safety. It was found that in the presence of trained midwives / obstetrician guided guidance and integrated transfer systems, the risks of home birth for low-risk women were very few or similar to hospital deliveries, especially in the terms of newborn results.

This review will evaluate the relationship between planned home births and maternal and neonatal outcomes with regard to current studies and discuss the risks and benefits of planned home births.

Keywords: home birth, hospital birth, low risk pregnancy, without risk, benefit maternal outcomes, neonatal outcomes

İletişim

Sorumlu Yazar: Doç. Dr. Pınar KUMRU

Adres: Sırmaperde Sokak, Altunizade Konutları, G-Blok, Daire: 9, Altunizade, Üsküdar, İstanbul

Tel: +90 (532) 202 88 22

E-Posta: pkumru@gmail.com

Makale Geliş: 24.02.2019

Makale Kabul: 08.05.2019

DOI: http://dx.doi.org/10.16948/zktipb.531769

GİRİŞ

Doğum eylemi sırasında sunulan bakım, annenin ve bebeğinin sağlığını, kısa ve uzun vadede, fiziksel ve duygusal olarak etkileme potansiyeli vardır (1). Günümüzde dünyada olduğu gibi, Türkiye’de de maternal-perinatal mortalite/morbidite önemli halk sağlığı sorunlarından biridir.

Perinatal ölümlerin çoğunun postpartum dönemde gerçekleştiği bilinse de çoğunluğunun orjininin intrapartum dönemde gerçekleştirilen müdahalelerle ilişkili olduğu bilinmektedir. Tıbbi teknolojideki ilerleme ve olanakların yaygınlaşması özellikle yüksek riskli gebelikler ve erken doğumlar açısından ciddi yararlar sağlamıştır (2). Ancak doğumun medikalizasyonu, yüksek ve orta gelir düzeyli ülkelerde, özellikle de batı toplumlarında 20. yüzyılın ortalarından itibaren önemli bir sorundur. 1930'lardan bu yana doğumda yaygınlaşan kurumsallaşma ile birlikte, çoğu gelişmiş ülkede evde doğum yapma seçeneği, yasaklanmadığı halde ortadan kalkmış veya çok azalmıştır. Bu dönemden itibaren düşük risk grubu gebelerin dahi doğumlarının hastanelere taşındığı, yeterli bilimsel değerlendirme yapılmadan, yararı kanıtlanmadan bir çok yenilikçi yaklaşımın rutin tıbbi uygulamaya girdiği ve zaman içerisinde sürekli olarak arttığı görülmektedir (3). Genel olarak, tüm gebelerin yaklaşık %70-%80'inin düşük riskli olduğu düşünülürse artmış medikalizasyonun görüldüğünden daha önemli bir halk sağlığı problemi olduğu söylenebilir (4).

Doğumun 21. yüzyıldaki gündemini, düşük riskli gebe kadınlara klinik gereksinimi sorgulanmadan, endikasyonsuz, yararı kanıtlanmamış, obstetrik müdahalelerin iyatrojenik etkilerine dair endişesi oluşturmaktadır (2, 4, 5). Rutin olarak uygulanan artmış tıbbi müdahalelerin yol açtığı iatrojenik sindeminin en önemli sonuçlarından birisi de artan sezaryen oranıdır. Dünyada ve ülkemizde önemli bir halk sağlığı problemi olan sezaryen, dünyada en sık yapılan cerrahi girişimlerden birisidir. Ayrıca maternal mortalite ve morbiditeninde önemli nedenlerinden biridir (6).

Bu derlemede amaç, ülkemizde ve bir çok ülkede terkedilen ama yüksek gelir düzeyli ülkelerde, doğal doğum ve doğal yaşam kavramları ile gelişen doğumda gereksiz müdahaleleri, sezaryen doğumları azaltma stratejisi olarak son 30 yıldır tekrar gündeme gelen, kadına doğum yeri seçeneği olarak sunulan ve bazı ülkelere desteklenen fakat tüm dünyada anne ve bebeği için güvenliği konusunda belirsizlikler nedeni ile ciddi tartışmalara neden olan planlı ev doğumlarının(PED) maternal ve fetal sonuçlar ile olan ilişkisini güncel araştırmalarla gözden geçirmek ve PED'lerinin güçlü yönleri ve kısıtlılıklarını tartışmaktır.

PLANLI "EVDE DOĞUM"

Doğumun başlamasının fizyolojisini henüz bilmesek de insan ve hayvan çalışmalarından elde edilen kanıtlar doğrultusunda, doğum sırasında salgılanan hormonların katkısı ile anne ve bebeği açısından kısa/uzun vadede önemli faydaları olabileceği bilinmektedir. Tüm gebelere risk değerlendirmesi yapılmadan uygulanan müdahalelerin bu hormonal süreci bozabileceği ve faydalarını azaltabileceği bildirilmiştir. Özellikle araştırmalarda; doğum ortamı, çevresel etkenler, doğum sürecinde uygulanan farmakolojik ajanlar (servikal olgunlaşma ve doğum indüksiyonu için prostoglandin, sentetik oksitosin, analjezi amaçlı opioid, epidural analjezi), sezaryen operasyonu ve doğum sonrası bebeğin anneden er-

ken ayrılmasının fizyolojik hormonal ritmi bozabileceği bildirilmiştir (7).

Doğumda, hayatta kalma içgüdümüzü destekleyen ilkel beyin yapılarının gerekli hormonları salgılayabilmesi için neokorteksin inaktif durumda olması gerekmektedir (8). Günümüzde doğumun medikalizasyonu ile doğum ortamında neokorteksin inaktif hale gelmesini önleyen birçok değişken yer almaktadır. Doğum ortamındaki yüksek ses, gürültü, fazla ışık ve mahremiyeti olumsuz etkileyen kalabalık sebebi ile neokaortikal aktivite ve katekolamin salgısı artar. Sonuçta, doğum için gerekli olan başta endojen oksitosin olmak üzere hormon salınım olumsuz etkilenmektedir (7, 8).

PED'leri, kadının ortamda kişisel düzenlemeler yapabilmesine, yakınları ile beraber olabilmesine imkân sağladığı, ekonomik olduğu, daha az müdahale ve sezaryen olasılığı nedeni ile tercih edilmektedir (9). Bazı ülkelerde ise evde doğum bir seçenek değil ekonomik, kültürel ve coğrafi nedenlere bağlı olarak kaçınılmaz bir uygulamadır. Doğum merkezlerine ulaşım eksikliği, kötü hava koşulları, yüksek hastane maliyetleri, uygunsuz personel tutumları gibi olumsuz nedenler de ev doğumlarının tercih edilmesine neden olmaktadır (10).

Günümüzde gelişmiş ülkelerde yaşayan kadınların çoğu doğumu hastanelerde gerçekleştirmektedir. Hastane doğumları birçok ülke için tartışmasızca önerilen bir konudur. Çoğu gelişmiş ülkede 20. Yüzyılın başından itibaren doğumun evlerden hastaneye dramatik olarak kaydığı gözlenmiştir. Örneğin, İngiltere'de, 1920'lerde kadınların %80'i evde doğum yaparken 2011'de bu oran sadece %2,3'ü olarak bildirilmiştir (11). ABD 1938'de evde doğum oranı %50'iken 1955'te %1'den az oranda gerçekleşmiştir (12). Dünyada en yüksek evde doğum oranına sahip Hollanda'da ise %20 doğumun planlı olarak evde gerçekleştiği bildirilmiştir (13).

Ülkemizde; ev doğumları konusunda yeterli güncel veri bulunmamaktadır. Sağlık kuruluşunda gerçekleşen doğum oranı Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırmaları (TNSA)-2008'de %90 ve TNSA-2013'de ise %97 olarak bildirilmiştir. Ayrıca, evde doğum yapma eğiliminin yaşı genç, doğum sayısı fazla, doğum öncesi bakım sayısı az olan, kırsal alanda yaşayan, düşük eğitim ve refah düzeyine sahip kadınlarda daha fazla olduğu bildirilmiştir (14). Ülkemizde ev doğumlarının azalmasına paralel olarak, yenidoğan ölüm hızı da 1993 yılından itibaren (29/1000 vs 7/1000) önemli oranda azaldığı bildirilmiştir (15).

Günümüzde gelişmiş bazı ülkelerde evde doğum oranlarında küçük ancak dikkat çekici bir artış olduğuna dair kanıtlar vardır. İngiltere'de, evde doğum oranları 1991'de %1'den 2012'de %2,3'e yükselmiştir (11). Son yıllarda evde doğum konusuna medyanın, araştırmacıların, profesyonel kuruluşların ve uzman derneklerinin ilgisinin artışı görülmektedir. Dünyada son yıllarda, alternatif tıp savunucuları, doğal doğum dernekleri, doğal doğumu destekleyen doktor ve ebeler tarafından PED savunulmaktadır. PED'la ilgili araştırmalar, dernekler ve resmi internet siteleri artmaktadır (16).

Uluslararası/ulusal dernekler PED'nun anne ve yenidoğan sağlığına ve doğum şekline etkileri

konusunda görüş ve tavsiyelerinin olduğu kılavuzlar yayınlamışlardır. Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği [American Committee of Obstetrics and Gynecology (ACOG)], Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu (International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)), İngiltere Ulusal Sağlık ve Bakımda Mükemmellik Enstitüsü [National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE)], Kraliyet Obstetri ve Jinekoloji Koleji [Royal College of Obstetrics and Gynecology (RCOG)], Kraliyet Ebelik Koleji [Royal College of Midwives (RCM)] ve Kanada Obstetrisyenler ve Jinekologlar Derneği [Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC)] gibi derneklerin önerileri literatürde mevcuttur (1, 17-20).

İngiltere'de, RCM ve RCOG "komplikasyonsuz gebeliği olan kadınlar için evde doğum desteği sağlanması" konulu ortak bir bildiri yayınlamıştır. NICE düşük riskli multipar kadınların evde doğum yapmasının bebek için güvenli olduğu ve müdahalelerin hastane ortamındakinden daha düşük olacağını bildirmiştir (1, 19).

NICE kılavuzuna göre klinisyenler doğumda yapacakları uygulamaların kanıt düzeylerini gebeleri ile paylaşmalı ve kadınların seçimleri ile ilgili yargısız davranabilmeli, isteklerine saygı duymalı, olumlu doğum deneyimi için elinden gelen destek ve şevkati sağlamalıdır. Düşük riskli nullipar ve özellikle multipar kadınlar evde, ebelik biriminde veya obstetrik birimin yanında ve ambulans transferini gerektirmeyen bir ebelik ünitesinde doğum yapabileceği ve bu doğumların kadın ve bebek için güvenli olduğu, ayrıca hastane dışında doğuran kadınlara göre daha az müdahale uygulandığı bildirilmiştir. Ancak, evde doğum planlayan düşük riskli nullipar kadınların bebekleri için olumsuz risklerde küçük bir artıştan bahsedilmesi gerektiği vurgulanmıştır (1).

Amerika'da (ABD) ise evde doğum konusunda farklı bakış açıları mevcuttur. Amerikan Hemşire Ebeleri Koleji (American College of Nurse Midwives) ve Kuzey Amerika Ebeleri İttifakı (The Midwives Alliance of North America) kadının doğum yeri konusunda bilgilendirilmesini, seçim özgürlüğünü ve tercih edilirse evde doğumu desteklerken, ACOG ve Amerikan Pediatri Akademisi (The American Academy of Pediatrics), kadınlarda risk durumuna bakılmaksızın hastanelerin veya doğum merkezlerinin doğum için en güvenli yer olduğunu belirtmektedir (17, 21-23). ACOG, obstetrisyenleri PED'leri tavsiyelerinde ihtiyatlı olmalarını önermiş ve hastanelerin ve akredite doğum merkezlerinin doğum için en güvenli ortam olduğunu bildirmiştir. Bununla birlikte, her kadının kendi doğumu ile ilgili tıbbi olarak bilgilendirilme ve karar verme hakkına sahip olduğunu belirtmiştir. Ev doğumlarında perinatal mortaliteyi azaltmak için önemli bazı faktörleri tanımlamışlardır. Olumlu doğum sonuçları için; uygun gebe adayı olmak, sertifikalı ebe-hemşire veya bu sisteme entegre olan kadın doğum uzmanı yönetiminde doğumu planlamak, yakındaki hastane ile iletişim içerisinde olmak, gebenin gereğinde güvenli ve zamanında hastaneye transfer imkanının olması gerektiği vurgulanmıştır. Ayrıca, planlı evde doğumu seçen kadınlara, son kanıtlara dayanarak

risk ve faydalar hakkında bilgilendirilme yapılması önerilmiştir. Özellikle PED ile müdahaleler, doğum indüksiyonu, sezaryen oranı, ciddi perineal laserasyon ve operatif vajinal doğumda azalma fakat kan tranfüzyonu ihtiyacı ve hemoraji riskinde artma ihtimali bilgisi verilmesi önerilmiştir. Bunun yanısıra perinatal sonuçlardan, 2 kat artmış 5. Dk. APGAR skoru <7, iki kattan daha fazla artmış perinatal ölüm riski (1-2/1000) ve 3 kat artmış neonatal nöbet ve ciddi nörolojik disfonksiyon riski (0,4-0,6/1000) bilgilendirilmesinin de yapılması önerilmiştir. Ayrıca Komite, fetal malprezentasyon, çoğul gebelik, ve önceden sezaryen doğumu olanlarda PED için mutlak bir kontrendikasyon olduğunu ek olarak ≥ 41 gebelik haftasında olmanın ve nulliparitenin de olumsuz perinatal sonuçlar için risk faktörü olduğu bildirilmiştir (17, 24).

Araştırmaların genellikle orta-yüksek gelir düzeyi ülkelerde yapılan çalışmalarla sınırlı olması bilgiyi genellemeye önemli bir sorundur. Çünkü gelişmekte olan ülkelere gebelikte bakım olanakları, sağlık bakımı veren kişi ve tesislerin farklılıkları ve yetersizlikleri nedeni ile kaliteli araştırmalar planlanamamaktadır. Ev ve hastane doğumlarını karşılaştıran araştırmaların çoğunda kadınların sosyodemografik farklılıkları mevcuttur. ABD verilere göre ev doğumlarının %88'inin planlı olduğu, %95'in üzerinde kadının doğum öncesi bakım aldığı, özellikle evli, nonhispanik, 35 yaş üzeri, yüksek eğitim düzeyli, multipar ve bekar kadınlarda artmış olduğu bildirilmiştir (25). İsveç ulusal kayıtlarından elde edilen verilere göre evde doğumu seçen kadınların daha ileri yaşta, daha geniş aile yapısına sahip, daha yüksek eğitim seviyesinde ve çoğunluğunun ev hanımı olduğu bildirilmiştir (26).

Gözlemsel çalışmalarda ev doğumunun lehine olan kanıtların sayısı ve kalitesi artarken bugüne kadar düşük riskli gebe kadınlarda planlı ev ve hastane doğumunu karşılaştıran sadece 2 RKÇ planlanmıştır. Bunlardan ilki İngiltere'de, evde doğum kriterlerini karşılayan 71 kadından sadece 11 kadının randomize edildiği araştırmadır. Bu araştırma sonucunda; doğum sonrası emzirme, perineal sütür gereksinimi, analjezik ve oksijen ihtiyacı açısından gruplar arasında farklılık saptanmamıştır. Sadece planlı hastane doğum grubunda annenin hayal kırıklığı yaşama ihtimalinin daha fazla olduğu bildirilmiştir (27). Diğer RKÇ ise PED'nun, sağlık sisteminin bir parçası olarak kabul edilen Hollanda'da planlanmıştır. Araştırmaya 6 aylık sürede sadece 1 katılımcı alınabilmiştir. Araştırma daha sonra kadınların çalışmaya katılmada isteksiz olmalarının nedenlerini araştırmak için yeniden tasarlanmıştır. Reddetmelerinin temel nedenleri ya doğum yapmak istedikleri yere daha önceden karar vermiş olmaları ya da doğum yerlerini kendileri seçmek istemeleri olduğu tespit edilmiştir (28). Araştırmalarda doğum yerinin randomizasyon ile belirlenmesi etik olarak olmadığı için PED ilgili bilgilerin çoğu çeşitli ülkelerden yayınlanan büyük gözlemsel çalışmalar, sistematik reviewler ve meta-analizlere dayanmaktadır (13, 24, 29). Ev ve hastane doğumlarının sonuçlarını karşılaştıran araştırmalardaki zorluklardan biri yardımcı sağlık ekibi ve ekibin eğitim düzeyinin farklı olmasıdır (30, 31).

Diğer bir zorluk ise bazı araştırmaların planlı ve planlanmamış ev doğumlarının her ikisini de içermesidir. En sıklıkla da doğum öncesi bakım almayan, olanaksızlıklar nedeniyle hastaneye transferi gerçekleştirilemeyen veya geciken kadınları içerir. Ayrıca önlenebilen preterm doğumlar planlanmamış şekilde evde gerçekleşebilir. Beklendiği üzere de artmış maternal ve yenidoğan mortalite ve morbiditesi ile ilişkilidir. O nedenle güncel araştırmaların çoğu sadece PED'lerini içermektedir (32).

Yenidoğan Sonuçları

PED'leri literatürde daha tutarlı ve pozitif maternal sonuçlar içerirse de yenidoğan sonuçları daha değişkendir. PED'leri hastane doğumları ile karşılaştırıldığında, PED grubunda araştırmaların çoğunluğunda intrapartum fetal ve yenidoğan ölümleri, düşük Apgar skorları ve yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabul (NICU) oranı daha az veya benzer tespit edilmişken, ABD'de bazı araştırmalarda evde doğumla olumsuz yenidoğan sonuçlarının daha fazla olabileceğini bildirmişlerdir (17, 24, 31, 33).

Araştırmaların çoğunda ulusal sağlık istatistikleri merkezi doğum sertifikası verileri kullanılmıştır. Doğum sertifikası fazla sayıda veri için fırsat oluştururken, doğum komplikasyonları ve doğum anomalileri kayıtları konusunda güvenilirliği sorgulanmıştır (34). Bu araştırmalarda planlı ve planlanmamış ev doğumlarının ayrımının net yapılmadığını ayrıca araştırmalara katılan kadınların yüksek-orta gelir düzeyine sahip olması nedeniyle sonuçların topluma genellemesinin mümkün ve güvenilir olmadığını bildirmişlerdir (13, 35)

ABD'de popülasyon temelli, retrospektif kohort bir araştırmada 2009-2013 yılları arasında düşük riskli kadınlarda sertifikalı ebe ve/veya doktorlar ile gerçekleştirilen evde doğum sonuçları değerlendirilmiştir. Yenidoğan ölüm riski, PED'lerinde (12.1/10000), sertifikalı hemşire-ebe (3.08/10.000) tarafından gerçekleştirildiğinde ve doktorlar (5.09/10.000) tarafından gerçekleştirildiğinde de hastane doğumlarına göre daha yüksek oranda tespit edilmiştir. Aynı araştırmada perinatal ölümü azaltmak ve PED'larda sonuçları iyileştirmek için, uygun adayların seçiminde rehberlik yapmak için katı kriterler belirlenmesi gerektiğini belirtmişlerdir. ACOG tarafından daha önce evde doğum için mutlak risk faktörü olarak önerilen fetal malprezentasyon (127.52/10000), çoğul gebelik ve sezaryen doğum öyküsü (18.91/10000) kontroendikasyonlarına ek olarak nulliparite (22.5/10000) ve ≥ 41 gebelik haftanın (17.17/10000) eklenmesini önermişlerdir. PED yapan kadınlarda 5 risk faktöründen ≥ 1 'i ile yenidoğan ölüm risklerinin anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Sonuçta doğum uzmanları tarafından evde doğum planlayan kadınlara artmış yenidoğan ölüm risklerinin açıklanması gerektiği vurgulanmıştır (36).

ABD'den diğer doğum belgesine dayanan retrospektif bir araştırmada evde doğum yapan tekil, vertex prezentasyonu olan kadınlarda 5. dk dakika Apgar skorunda < 4 (%0.37&%0.24) ve yenidoğan nöbetlerinde (%0.06&%0.02) artış olduğunu bildirmiştir. Fakat ventilasyon ihtiyacında fark saptanmazken NICU daha düşük oranda tespit edilmiştir.

Araştırmanın subgrup analizinde ise sertifikalı hemşire-ebenin katıldığı ev ve hastane doğumları arasında Apgar skoru ve yenidoğan nöbetleri arasında fark saptanmazken, tespit edilen tek farkın evde doğan yenidoğanların NICU'ya kabul edilme oranlarının daha az olduğu bildirilmiştir. Araştırmada ev doğumlarında artmış yenidoğan komplikasyonları fakat daha az obstetrik müdahaleye dikkat çekilerek anne tercihi ve yenidoğan sonuçları arasındaki dengenin dikkatlice değerlendirilmesi gerektiği bildirilmiştir (31).

Sertifikalı hemşire-ebelerin katıldığı bir grup Amish kadınının 25 yıllık (1983-2008) PED'lerinin perinatal sonuçlarının incelendiği retrospektif tanımlayıcı araştırmada yenidoğan için hastaneye başvuru oranı (%0,75) oldukça düşük saptanmıştır. Tespit edilen 7 (%0,4) yenidoğan ölümünün hepsi fetal anomalilere bağlanmıştır (37).

Chenney ve arkadaşları PED'lerini incelendiği tanımlayıcı araştırmasında 2004-2010 yılları arasında ABD'de evde doğumların %41 oranında arttığını tespit etmelerinin ardından PED güvenliğinin değerlendirilmesine olan ihtiyacın arttığını bildirmişlerdir. Yenidoğanda Düşük Apgar skorları (5.Dk. < 7) %1.5 oranında oldukça düşük, doğum sonrası maternal (%1.5) ve neonatal (%0.9) nedenlerle hastaneye transferin nadir olduğunu bildirmişlerdir. Ölümcül anomalili bebekler dışlandığında, intrapartum fetal ölüm oranı 1.30/1.000, erken yenidoğan ölüm oranı 0.41/1.000 ve geç yenidoğan ölüm oranı 0.35/1.000 saptanmıştır. Fakat yüksek riskli kadınlar analizden çıkarıldığında intrapartum ölüm oranı 0,85/1,000'e düşmüş olup sonuçların gözlemsel çalışmalarla uyumlu olduğu bildirilmiştir (38).

Güney Avustralya'da 1991-2006 yılları arasında tüm doğumlara ait perinatal verilerin incelendiği araştırmada, PED ve hastane doğumları için perinatal ölüm oranı benzer olarak tespit edilmiş fakat 3 intrapartum asfiksi nedeniyle ölen evde doğum bebeği sayısının beklenenden yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada, evden hastaneye transfer edilen bebeklerin Apgar skorları, planlı hastane doğumlarının Apgar skorlarına göre daha düşük saptanmıştır (53). Bu durum olası nedeninin ise transferler edilen kadınların mevcut bakım sistemindeki transfer olumsuzlukları ile karşılaşma olasılıklarının yüksek olması nedeni ile olduğu bildirilmiştir (39).

Kanada'da 2003-2006 yılları arasında ebelein katılımı ile düşük riskli kadınların ev ve hastane doğumlarının karşılaştırıldığı retrospektif kohort araştırmada, perinatal/neonatal mortalite (0.35/1.000&.57/1.000) ve ciddi morbidite açısından gruplar arasında fark tespit edilmemiştir (40).

İngiltere'de 2008-2010 yılları arasında düşük riskli gebe kadınlarda yapılan prospektif kohort araştırmada hastane dışında doğan bebeklerin obstetrik üniteye doğanlardan daha olumsuz yenidoğan sonucu yaşamadığı belirtilmiş olup alt grup analizinde multipar kadınlar için doğum yeri ve olumsuz yenidoğan sonucu gruplar arası benzer iken nullipar kadınlarda hastane dışı doğum gruplarında daha az müdahale saptanmış ancak olumsuz olası perinatal sonuçlara dikkat çekilmiş (35).

PED'lerinin en yaygın olarak uygulandığı Hollanda'da evde doğum resmi sağlık sistemi tarafından desteklenir ve düşük riskli tüm kadınlar için bir doğum yeri seçeneği olarak sunulur (28). Hollanda da yapılan çalışmalarda, düşük riskli kadında PED'lerinde yenidoğan için olumsuz sonuçlarda artış gösterilmemiştir (13). Düşük riskli 679.952 kadının incelendiği retrospektif bir analizde, ebe takibinde yapılan planlı ev ve hastane doğumlarında, intrapartum ve erken yenidoğan ölüm riski evde doğum için %0.15 iken, hastanede doğum için %0.18 olarak saptanmıştır. Alt grup analizlerde ise adölesanlarda, yaşlı gebelerde ve fetal gelişim kısıtlılığı olan gebeliklerde riskin hafifçe arttığı bildirilmiştir (41). Benzer şekilde, Hollanda'da ülke genelinde ebelerin katıldığı 2000-2007 yılları arasında yarım milyondan fazla düşük riskli kadınlarda PED ve hastane doğumlarının karşılaştırıldığı kohort araştırmada her iki grup arasında neonatal sonuçlar açısından fark bulunmamıştır. Ayrıca sağlık sistemine entegre olan iyi annelik bakım hizmeti, eğitilmiş ebe varlığı, hastaneye iyi ulaşım imkanı ve sevk sistemi ile düşük riskli kadınlar arasında planlı evde doğum ile perinatal mortalite ve ağır perinatal morbidite risklerini artırmadığı bildirilmiştir (42). Hollanda'da ülke genelinde ebe öncülüğünde yapılan 743.070 PED ve hastane doğumlarının perinatal sonuçlarını karşılaştıran kohort analizde, kadınlarda, intrapartum ve 28 güne kadar yenidoğanlar ölüm oranı benzer saptanmıştır. Ayrıca NİCU oranı ve düşük Apgar skorları nullipar kadınlar arasında anlamlı farklılık göstermediği, multipar kadınlar arasında ise düşük Apgar skorları ve NİCU kabullerinin PED'da anlamlı derecede düşük olduğu tespit edilmiş. Sonuçta düşük riskli kadınlarda PED'leri için olumsuz perinatal riskin olmadığı ama sonuçların yalnızca evde doğumların sağlık bakım sistemine iyi bir şekilde entegre olduğu bölgeler için geçerli olabileceği bildirilmiştir (13).

PED ve hastane doğumlarının sonuçlarını inceleyen bir meta-analizde, PED grubunda maternal mortalite 2,6 kat, yenidoğan mortalitesinin 3 kat arttığı bildirilmiştir. Fakat metaanalizde yer alan araştırmaların 30 yıl gibi uzun bir zaman sürecindeki (1976–2006) araştırmaları içeriyor olması, farklı veri toplama yöntemleriyle farklı ülkelerden yapıldığına ve metaanalizde yer alan bir araştırmada ev doğumlarında planlanmış ve planlanmamış ayrımını yapılmadan doğum sertifikalarından elde edilen verilerin kullandığına dikkat çekilmiştir (43). Güncel diğer bir meta-analizde; 2000-2010 yılları arası PED yapan 14,637 kadın ve planlı hastanede doğum yapan 30,177 kadının yenidoğan sonuçları karşılaştırılmış. İki grup arasında neonatal morbidite/mortalite sonuçlarının benzer olduğu fakat ev doğumlarının hastane doğumları kadar güvenli olup olmadıklarını netleştirmek için daha fazla sayıda ve kaliteli çalışmaya ihtiyaç olduğu bildirilmiştir (29).

Emzirme

Emzirme sınırlı sayıda araştırmada incelenmiştir. Ev ve hastane doğumlarını karşılaştıran tek RKÇ'da doğum sonrası emzirme açısından gruplar arasında farklılık saptanmamıştır (27). Kanada'da yapılan bir araştırmada, doğumdan 1 hafta sonra

emzirme oranının PED'da hastane doğumlarına kıyasla (%91,5&%84,5) daha fazla olduğu ayrıca doğumdan 6 hafta sonra sadece anne sütü ile beslenme oranının da yine PED'u (%87,5 vs. %76,8) yapanlarda daha fazla bildirilmiştir (38). Bu sonuçlar yetersiz olsa da emzirmeyi istemek de kadınların evde doğum planlama arzusu için motive edici bir faktör olabilir.

Maternal Sonuçlar

Bir çok araştırma sonucuna göre PED yapan kadınlar, hastanede doğum yapan kadınlara kıyasla, operatif vajinal doğum, sezaryen doğum ve doğum indüksiyonu gibi müdahalelerle daha az karşılaşmaktadır. Müdahalelerin genellikle evde yapılmaması ve müdahalelerden önce kadının hastaneye transfer edilmesi nedeni ile bu durum aslında şaşırtıcı değildir.

Düşük risk grubu kadınların ev ve hastane doğumlarını karşılaştıran Kanada çalışmasında müdahaleler ve ciddi maternal morbiditeler PED grubunda daha düşük tespit edilmiş (%5.2 vs %8.1) ve anne ölümü bildirilmemiştir. Ayrıca doğum sonrası kanama ve üçüncü/dördüncü derece perineal laserasyonların PED'u grubunda daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra, nulliparların multipar kadınlara göre, evde doğum olasılıklarının daha düşük ve hastaneye transferlerinin daha fazla olduğu bildirilmiştir. Sonuçta, acil servise erişimin kolay olduğu, sağlık bakım sistemine entegre eğitilmiş ebe varlığı, konsültasyon ihtiyacında destek ve gereğinde bakım transferi sağlanabildiği durumlarda PED ile kadınlar için olumlu sonuçlar elde edilebileceği bildirilmiştir (40).

İngiltere'de düşük riskli gebe kadınların analiz edildiği prospektif kohort araştırmada müdahalelerin ve sezaryen oranının hastane dışı doğumlarda daha düşük olduğu tespit edilmiş (35).

Güncel bir metaanalizde düşük riskli kadınlarda, evde doğum grubunda, sezaryen, tıbbi müdahale, fetal distosi ve post-partum hemoraji oranı daha düşük saptanmıştır (29).

ABD'den bildirilen tanımlayıcı bir araştırmada, PED'da kadınların sadece %4.5'u oksitosin ihtiyacı ve/veya epidural analjezi gereksinimi olmuş ve hastaneye intrapartum transferin çoğunluğunun doğumda ilerlemede başarısızlık nedeni ile olduğu bildirilmiştir. Spontan vajinal doğum, yardımcı vajinal doğum ve sezaryen oranları sırasıyla %93.6, %1.2 ve %5.2 olarak saptanmış. Ayrıca sezaryen sonrası vajinal doğum girişiminde bulunan 1054 kadının %87'si başarılı olmuştur (38).

İngiltere'de yapılan prospektif kohort bir araştırmada hastane dışında doğan bebeklerin epidural anestezi ihtiyacı, forseps/vakum, doğum indüksiyonu ve epizyotomi oranı daha düşük saptanmıştır. Fakat nullipar kadınların (%36-45), multipar kadınlara (%9-%13) göre obstetrik üniteye transferinin daha fazla olduğu bildirilmiştir (35).

Ev doğumlarında tespit edilen düşük müdahale oranı ev ve hastane doğumlarına katılan kadınların her ikisinin de düşük risk grubu olduğu ve hatta her 2 grubu da ebelerin yönettiği doğumlarda da düşük kalması dikkate değerdir (35, 40).

Yeni Zelanda'da 2000-2015 yılları arasında yapılan retrospektif bir araştırmada, PED'ü yapan düşük riskli kadınlarda perinatal mortalite oranları benzer fakat maternal morbidite ve tüm müdahaleler daha düşük oranda saptanmıştır (44).

Amish kadınlarında evde sertifikalı ebe-hemşire ile gerçekleştirilen doğumlarının analizinde yüksek pariteli kadın oranı (%33,4) fazla olmasına rağmen, doğum sonrası kanama oranları (%5.5) düşük olup, anne ölümü saptanmamıştır. Ayrıca kadınların hastaneye transfer oranı (%0.75), perineal laserasyon (%13) ve üçüncü/dördüncü derece laserasyonları (%0.25) da oldukça düşük oranda tespit edilmiştir (37).

Güney Avustralya'da kamunun finanse ettiği ilk ulusal ev doğumlarının değerlendirilmesinde PED'da birinci/ikinci derece perine laserasyonu (%34.2), üçüncü/dördüncü derece perineal laserasyonu (%1.1), retansiyon plasenta ve endometrit gibi diğer maternal komplikasyonlar düşük oranda tespit edilmiştir (45). Önemli komplikasyonlardan kan transfüzyonu ve doğum sonu kanama (<500 mL kan kaybı) PED'ü grubunda planlı hastane doğumlarına kıyasla benzer veya daha düşük oranda bildirilmiştir (35, 40).

Kadınların doğum ortamı ile ilgili deneyimleri

Literatürde kadınların evde doğumu seçmesi ne katkıda bulunan ana faktörlerin, daha önceki hastanede doğum deneyimi, kontrolün kendinde olması ve daha kolay kontrol sağlayabilmesi ve kendini evde daha güçlü hissetmesi olduğu tespit edilmiştir (46).

Kadınların hastanede doğum sürecinde yaşadıkları, çok fazla müdahale ve farmakolojik ajan kullanma olasılığı nedeniyle sonraki gebeliklerinde evde doğumu seçmeye motive edebileceği bildirilmiştir. Hastane odasında gebenin önceden tanımadığı sağlık çalışanlarının odaya girip çıkmasının doğumun doğal sürecini olumsuz etkilediği ve kadında doğumun fizyolojik sürecini engelleyen konantrasyon kaybı, mahremiyetin ve güven hissini zedelenmesine neden olabileceği bildirilmiştir (47). Ayrıca kadınlar aldıkları sağlık hizmeti özenin yetersiz olduğunu düşündüklerini ve memnun kalmadıklarını bildirmişlerdir. Doğumda fizyolojik süreç için eğitilmiş sürekli ebe desteği, doğum ortamının fiziksel çevresinin kadının mahremiyetini destekleyecek şekilde düzenlenmesi, doğum ortamlarının tek kişilik odalarda, sürekli ve izinsiz giriş çıkışların engellendiği alanlarda olması gerektiği bildirilmiştir (46).

İngiltere'de mevcut klinik kılavuzlar ve annelik bakımı politikası, yirmi yıldan uzun bir süredir düşük riskli kadınlara doğum ortamı seçimi konusunda desteklemektedir. Ancak kadınların sadece %13'ü hastane dışı ortamları tercih ettiği bildirilmiştir. Niteliksel araştırmalarda kadınların doğum yeri seçimlerinin değerleri, inançları ve deneyimleri ile şekillendiği ve kadınların değerlerine, kararlarına saygı duyulması ve destek verilmesi önerilmiştir (48).

Kadınların doğum yeri seçiminde çoğunluğunun ana bilgi kaynağının ebelerinin olmadığı, internet, arkadaş önerileri, doğum öncesi sınıfları ve

kendi kişisel deneyimleri olduğu tespit edilmiştir. En doğru uygulamanın, gebe kadına doğum yeri seçeneklerinin gebeliğinin erken döneminde ebesi tarafından tanıtılması ve karar sürecinde desteklenmesi önerilmiştir (49).

Kadınlar PED'lerinde güven ve mahremiyetin, aydınlatma, ses ayarının, oral alımın devamı ve hareketliliğin daha iyi sağlanabildiğini savunmuştur. Tüm bu nedenlerle PED'un müdahaleler olmadan daha doğal olacağı inancı, kadının tatmin ve memnuniyet duygularını arttıracığı bildirilmiştir (46).

TARTIŞMA

21. Yüzyılın doğum gündemini, doğumun medikalizasyonu, artan sezaryen oranları ve tüm doğum sürecinin bir müdahaleler zinciri haline gelmesi oluşturmaktadır. Yine 20. Yüzyılın ortalarından beri önerilmeyen ve neredeyse yasak olan, fakat son 20 yıldır özellikle gereksiz müdahaleleri azaltarak daha iyi maternal ve fetal sonuçlar elde etmeyi amaçlayan ev doğumlarının tekrar canlandırıldığı ve tartışmalara neden olduğu gözlemlenmektedir.

Bazı çalışmalar yenidoğan mortalite ve morbiditesinde küçük ama anlamlı bir artışa işaret etmektedir (17, 24, 31, 33). Fakat araştırmaların çoğunluğu yenidoğan olumsuz sonuçlarında artış olmadığını göstermiştir (13, 24, 29, 30, 37, 40, 45).

Ayrıca literatürlerde PED'lerinde maternal sonuçlar, güçlü kanıtlarla daha iyi tespit edilmiştir. Özellikle daha az müdahale, sezaryen sıklığı ve komplikasyon bildirilmiştir (29,30, 35, 40). Düşük riskli kadınlarda PED'lerinde daha yüksek memnuniyet saptanmıştır (50).

Bilim dünyasında sağlık profesyonelleri arasında evde doğumu destekleyenler yanında güçlü bir şekilde karşı çıkan tartışmalar bilim dünyası dışında da gözlemlenmektedir. Tartışma son yıllarda web sitelerinde, sosyal medyada, bloglarda ev doğumu lehine veya aleyhine artarak devam etmektedir. Bu konuda farklı görüşlere rağmen obstetrisyenin PED'ü ile ilgilenen kadınlara yönelik danışmanlık görevi profesyonel sorumluluklarından biri olup; önlenbilir perinatal riskleri belirlemesi, kanıtlarını açıklaması, tavsiyede bulunması, güçlü güvenlik kültürü oluşturması ve sürdürmesi önerilmiştir. Obstetrisyenlerin bu sorumluluklarını rutin olarak yerine getirmesi ile ev doğumlarında artan riskin önlenebileceğini bildirmişler (51).

Annelik bakımı açısından ülkeler arası farklılıklar mevcuttur. PED güvenliği birçok faktöre bağlı olup evde doğum yapma önerileri, ülkelerde hatta aynı ülkede bölgeler arasında da farklıdır. Bazı ülkeler evde doğumları oldukça iyi düzenlerken bazılarında yeterli düzenleme yoktur. PED'lerinin sonuçlarını gebelik sırasında alınan annelik bakımı, gebelik ve doğum sırasında destek veren obstetrisyen ve ebelerin eğitim düzeyi, hastaneye uzaklık ve transfer koşulları gibi bir çok faktör etkilemektedir (52).

İngiltere'de NICE ve Amerikan Hemşire-Ebeler Koleji (American College of Nurse-Midwives-ACNM) PED'da klinik uygulamalar için kılavuzlar geliştirmiştir (53, 54).

ACOG, PED hakkında bilgi isteyen kadınların, son kanıtlara dayalı riskler ve faydaları açısından bilgilendirilmesi ve kadının bilinçli karar vermesinin desteklenmesini önermiştir. Ayrıca hastaneler ve akredite doğum merkezlerinin doğum yapmak için en güvenilir ortamlar olduğu bildirilmiştir. Fetal malprezentasyon, çoğul gebelik ve sezaryen öyküsünün olmasını PED için mutlak kontraendikasyon olarak kabul etmişlerdir (55).

DSÖ, düşük riskli kadınların evde, doğum kliniğinde veya hastanede güvenli olan, eğitilmiş, uygun sağlık personeli eşliğinde, kendi kültürü ile ilişkili yerde tüm ihtiyaçlara ve güvenliğe dikkat ve özen göstererek ve acil durumda donanımlı doğum ünitesine transfer planı hazırlayarak doğum yapılabileceğini bildirmiştir (56).

İngiltere'deki Doğum Yeri Araştırma Programı, evde doğum ortamının güvenliğini, hizmeti sunan ebeler arasında tecrübe-müdahalede uygulama düzeyi ve mevcut destek-altyapı farklılıklarının etkileyebileceğini bildirmişlerdir (57).

ABD'de ebeler için lisans standardize olmadığı için ebelerin eğitim, belgelendirme ve uygulama deneyimi de eyaletten eyalete bile farklı olduğu bildirilmiştir. Hatta bazı eyaletlerde evde doğum hizmeti vermeyi yasadışı kılan düzenlemeler de bulunmaktadır. Uluslararası Ebeler Konfederasyonu, ebeler için küresel standartlarda akredite bir kurumda en az 3 yıl yüksek lisans almasını tavsiye etmiştir (58, 59).

PED'un uygulandığı ülkelerde önemli diğer bir sorun ise evde doğum yapanların hamilelik veya doğum sırasında standart bir danışmanlık hizmeti almaması ve acil durumda tam donanımlı obstetrik üniteye transfer hizmeti konusunda tutarlı bir mekanizma olmamasıdır (38, 59). Donanımlı en yakın hastaneye uzak olmak, sağlık sistemine entegre transfer hizmetinin olmaması nedeniyle gecikmeler ile olumsuz maternal ve yenidoğan sonuçları ile karşılaşmamıza neden olabilir (60).

Dünya'da PED'nun en yaygın uygulandığı ülkelerden Hollanda, Yeni Zelanda, ve İngiltere PED'nun sadece düşük riskli kadınlara teklif edilmesi gerektiğini bildirmektedir (1, 60, 61).

Düşük riskli özellikle multipar kadınlar için PED'nun hastane doğumdan daha maliyet etkin olduğu bildirilmiştir. Fakat PED'larının ödeme sisteminin bir parçası olmadığı için düşük gelir düzeyi olan kadınlar için sorun teşkil edeceği bildirilmiştir (62).

Gelişmekte olan ülkelerde evde doğumun yaygınlaşmasının önündeki başlıca engeller, nitelikli sağlık hizmeti veren personel ve sağlık sistemi altyapısının yetersizliği, düşük standarttaki bakım kalitesi ve pahalı olabilen annelik bakımını tercih etmek için kadınların isteksizliğidir.

PED güvenliğini arttırmak için uluslararası kabul görmüş standartlara dayanan, uygulama ve kılavuzların kullanılmalıdır. Ayrıca ev doğumları konusunda her ülke kendine özgü ihtiyaçlarını belirleyerek kanıta dayalı ulusal kılavuzlar hazırlamalı ve sürekli geliştirmelidir.

Ülkemizde, Sağlık bakanlığı ve ulusal kadın doğum dernekleri evde ve alternatif doğum ünitelerinde doğumu güvenilir bulmadığı için önerme-

mektedir. Özellikle son yıllarda geliştirilen sağlık bakım politikaları ile plansız ev doğumları azalırken medya ve internet ortamında PED'a olan ilginin arttığı hatta kayıt dışı evde doğumlar yapıldığı gözlemlenmektedir. Ülkemizde 2009'dan itibaren yaygınlaştırılan anne dostu hastane felsefesi ile; doğum eyleminin normalleştirilmesi ve anne sağlığı hizmetlerinin niteliğini ve niceliğini artırarak anne adaylarının güvenli, kaliteli doğum hizmetine ulaşmalarını sağlamak amaçlanmıştır. Anne, bebek ve aile dostu modelde, mahremiyete dayalı, tek kişilik "Doğum Üniteleri"nin oluşturulması esas alınmıştır. Normal doğumu özendirmek, müdahale oranlarını azaltmak, yanında uygun bir refakatçi ile gebelerin kendilerini rahat, ev ortamında hissederek, hareket özgürlüğünü sağlayarak doğumlarını gerçekleştirmeleri hedeflenmiştir. Ülkemizde öncelikle evde doğum düzenlenmesinin sağlık sistemi içerisinde düzenleme gerekliliği olup olmadığı belirlenmelidir. Ayrıca, gebe kadınların evde doğum ile ilgili görüşlerinin araştırılması da önemlidir (63).

Sınırlılıklar

Bu derleme, sadece İngilizce ve Türkçe kaynaklardan faydalanılarak yazıldığı için bazı kaynaklar göz önüne alınmamış olabilir. Bu konuda güçlü kanıtları gösteren cochrane derlemesi ve metaanalizler yetersizdir. Araştırmalar genellikle sosyoekonomik seviyesi yüksek ülkelerde yapıldığı için sonuçlar sadece o popülasyonlar için genellenebilir. Ayrıca, evde doğum araştırmalarında sonuçların değerlendirilmesindeki zorluklar derlemede ayrıntılı olarak ele alınmıştır.

SONUÇ

Evde doğum sonuçları hakkında kanıtların yetersizliği nedeni ile öncelikle sağlık sistemi içerisinde yeri ve önceliği, anne ve yenidoğan için güvenli olup olmadığını netleştirmek ve maliyeti konusunda geniş kapsamlı ulusal ve uluslararası yüksek kalitede ve çok sayıda gebenin değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç vardır. Evde doğum; kanıtlar yetersiz olsa da düşük riskli kadınlar için, kılavuzlar eşliğinde, eğitilmiş ebeler ve obstetrisyenler ile ve sağlık sistemine entegre olmuş transfer sistemlerinin mevcut olduğu durumlarda minimal artmış veya benzer olumsuz yenidoğan sonuçları ve olumlu maternal sonuçlarla ilişkilidir. PED uygulamasını kadınlara seçenек olan sunan ülkeler, düşük riskli kadınlar için sağlık bakım sistemi ile entegre destekleyici politikalar oluşturmalı ve oluşturulan politikaları sürekli geliştirilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. National Institute for Health and Care Excellence. Intrapartum care for healthy women and babies. Clinical Guideline 190. London: NICE; 2014. Retrieved October 24, 2016.
2. Hodnett ED, Downe S, Walsh D. Alternative versus conventional institutional settings for birth. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Aug 15; (8):CD000012.
3. Cochrane, AL. 1931-1971: a critical review with particular reference to the medical profession. In: Teeling-Smith, G.; Wells, N., editors. Medicines For The Year 2000. Office of Health Economics; London: 1979. p. 2-12. Cochrane 1979.

4. WHO 1996. *World Health Organization. Maternal and Newborn Health/Safe Motherhood Unit. Care in Normal Birth: a Practical Guide (WHO/FRH/MSM/96.24)*. WHO; Geneva: 1996.
5. EURO-PERISTAT 2008. [accessed 2012] EURO-PERISTAT Project, with SCPE, EUROCAT, EURONEOSTAT. *European Perinatal Health Report. 2008*. <http://www.europeristat.com/our-publications/european-perinatal-health-report.html>
6. Souza JP, Betran AP, Dumont A, De Mucio B, Gibbs P, Ickens CM, Deneux-tharoux C, et al. *A global reference for caesarean section rates (C-Model): a multicountry cross-sectional study*. *BJOG*, 2016;123 (3):427-36.
7. Buckley SJ. *Executive Summary of Hormonal Physiology of Childbearing: Evidence and Implications for Women, Babies, and Maternity Care*. *J Perinat Educ*. 2015;24 (3):145-53. doi: 10.1891/1058-1243.24.3.145.
8. Odent M. *Childbirth in the Age of Plastics*. Pinter & Martin. London 2011. ISBN: 9781780663883.
9. Paolisso M, Leslie J. *Meeting the changing health needs of women in developing countries*. *Soc Sci Med* 1995; 40:55-65.
10. Smith DG. *Safe Motherhood: listening to women*. *Tropical Doctor* 1993; 23:1-2.
11. Office for National Statistics. *Births in England and Wales by Characteristics of Birth 2, 2012*. Available from: <http://www.ons.gov.uk/ons/rel/vsobl/characteristics-of-birth-2--england-and-wales/2012/sb-characteristics-of-birth-2.html>. Accessed February 13, 2015.
12. MacDorman MF, Mathews TJ, Declercq E. *Trends in Out-of-Hospital Births in the United States, 1990–2012*. *NCHS Data Brief*. 2014; No 144.
13. de Jonge A, Geerts CC, van der Goes BY, Mol BW, Buitendijk SE, Nijhuis JG. *Perinatal mortality and morbidity up to 28 days after birth among 743 070 low-risk planned home and hospital births: a cohort study based on three merged national perinatal databases*. *BJOG*. 2015 Apr;122 (5):720-8.
14. Akadlı Ergöçmen B, Çavlin A, Abbasoğlu Özgören A. [Reproductive health]. *Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2013*. 1. Baskı. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü; 2014. p.141-56.
15. Koç İ, Yüksel Kaplanoğlu İ, Eryurt MA. [Infant and child mortality]. *Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2013*. 1. Baskı. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü; 2014. p.129-40.
16. Mansuroğlu YE, Dilbaz B. *Planlı Evde Doğum Güvenli midir? Kadın Doğum Dernekleri Ne Diyor? Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2017;27 (4):184-92
17. *Planned Home Birth. Committee on Obstetric Practice Number 697, April 2017 (Replaces Committee Opinion Number 669, August 2016) (Reaffirmed 2018)*
18. *FIGO Committee for the Ethical Aspects of Human Reproduction and Women's Health. Planned home birth. FIGO Committee Report. February 2013;120 (2):204-5.*
19. *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists/ Royal College of Midwives. Home births. RCOG/RCM Joint Statement. No 2. London: RCOG; April 2007. p.1-6.*
20. *Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Midwifery. SOGC Policy Statement No. 126. J Obstet Gynaecol Can March 2003;25 (3):239.*
21. *American College of Nurse-Midwives. Position Statement – Home Birth. Available from: www.midwife.org. Accessed February 13, 2015.*
22. *Midwives Alliance of North America. Home birth statement. 2012 Available from: http://mana.org/pdfs/MANAPositionStatements.pdf. Accessed December 17, 2014.*
23. *American Academy of Pediatrics. Policy statement: planned home birth. Pediatrics*. 2013;131:1016–1020.
24. Grünebaum A, McCullough LB, Brent RL, Arabin B, Levene MI, Chervenak FA. *Perinatal risks of planned home births in the United States*. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Mar;212 (3):350. e1-6.
25. *Zafman KB, Stone JL, Factor SH. Trends in characteristics of women choosing contraindicated home births*. *J Perinat Med*. 2018 Aug 28;46 (6):573-577.
26. *Hildingsson I, Lindgren H, Haglund B, Radestad I. Characteristics of women giving birth at home in Sweden: a national register study*. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195 (5):1366–1372.
27. *Dowswell T, Thornton JG, Hewison J, Lilford R. Should there be a trial of home versus hospital delivery in the United Kingdom? Measuring outcomes other than safety is feasible*. *BMJ*. 1996;312:753–757.
28. *Hendrix M, Van Horck M, Moreta D, Nieman F, Nieuwenhuijze M, Severens J, Nijhuis J. Why women do not accept randomisation for place of birth: feasibility of a RCT in The Netherlands*. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2009; 116 (4):537–42.
29. *Rossi AC, Prefumo F. Planned home versus planned hospital births in women at low-risk pregnancy: A systematic review with meta-analysis*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018 Mar;222:102-108.
30. *Hutton EK, Cappelletti A, Reitsma AH, Simioni J, Horne J, McGregor C, Ahmed RJ. Outcomes associated with planned place of birth among women with low-risk pregnancies*. *CMAJ*. 2016 Mar 15;188 (5):E80-90.
31. *Cheng YW, Snowden JM, King TL, Caughey AB. Selected perinatal outcomes associated with planned home births in the United States*. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209 (4):325. e1–8.
32. *Collaborative survey of perinatal loss in planned and unplanned home births. Northern Region Perinatal Mortality Survey Coordinating Group*. *BMJ*. 1996;313 (7068):1306–1309.
33. *Davies-Tuck ML, Wallace EM, Davey MA, Veitch V, Oats J. Planned private homebirth in Victoria 2000–2015: a retrospective cohort study of Victorian perinatal data*. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018 Sep 4;18 (1):357. doi: 10.1186/s12884-018-1996-6.
34. *Zollinger TW, Przbylski MJ, Gamache RE. Reliability of Indiana birth certificate data compared to medical records*. *Ann Epidemiol*. 2006;16 (1):1–10.
35. *Birthplace in England Collaborative Group, Brocklehurst P, Hardy P, Hollowell J, Linsell L, Macfarlane A, McCourt C, Marlow N, Miller A, Newburn M, Petrou S, Puddicombe D, Redshaw M, Rowe R, Sandall J, Silverton L, Stewart M. Perinatal and maternal outcomes by planned place of birth for healthy women with low risk pregnancies: the Birthplace in England national prospective cohort study*. *BMJ*. 2011 Nov 23;343:d7400. doi: 10.1136/bmj.d7400.
36. *Grünebaum A, McCullough LB, Sapra KJ, Arabin B, Chervenak FA. Planned home births: the need for additional contraindications*. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Apr;216 (4):401. e1-401.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2017.01.012. Epub 2017 Jan 30.
37. *Cox KJ, Schlegel R, Payne P, Teaf D, Albers L. Outcomes of planned home births attended by certified nurse-midwives in Southeastern Pennsylvania, 1983–2008*. *J Midwifery Womens Health*. 2013;58 (2):145–149.

38. Cheyney M, Bovbjerg M, Everson C, Gordon W, Hannibal D, Vedam S. Outcomes of care for 16,924 planned home births in the United States: the Midwives Alliance of North America statistics project, 2004 to 2009. *J Midwifery Womens Health*. 2014;59 (1):17–27.
39. Kennare RM, Keirse MR, Tucier GR, Chan AC. Planned home and hospital births in South Australia 1991–2006: differences in outcomes. *MJA*. 2010;192:76–80.
40. Hutton E, Reitsma A, Kaufman K. Outcomes associated with planned home and planned hospital births in low-risk women attended by midwives in Ontario, Canada, 2003–2006: a retrospective cohort study. *Birth*. 2009;36 (3):180–189.
41. van der Kooy J, Birnie E., Denktas S, Steegers EAP, Bonsel GJ. Planned home compared with planned hospital births: mode of delivery and Perinatal mortality rates, an observational study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017 Jun 8;17 (1):177.
42. de Jonge A, van der Goes BY, Ravelli AC, Amelink-Verburg MP, Mol BW, Nijhuis JG, Bennebroek Gravenhorst J, Buitendijk SE. Perinatal mortality and morbidity in a nationwide cohort of 529,688 low risk planned home and hospital births. *BJOG*. 2009;116:1177–1184.
43. Wax JR, Lee Lucas F, Lamont M, Pinette MG, Cartin A, Blackstone J. Maternal and newborn outcomes in planned home birth vs planned hospital births: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203:243e1–243e8.
44. Davies-Tuck ML, Wallace EM, Davey MA, Veitch V, Oats J. Planned private homebirth in Victoria 2000–2015: a retrospective cohort study of Victorian perinatal data. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018 Sep 4;18 (1):357. doi: 10.1186/s12884-018-1996-6.
45. Catling-Paul C, Coddington RL, Foureur MJ, Homer CS. Publicly funded homebirth in Australia: a review of maternal and neonatal outcomes over 6 years. *MJA*. 2013;198 (1):616–620
46. Bernhard C, Zielinski R, Ackerson K, English J. Home birth after hospital birth: women's choices and reflections. *J Midwifery Womens Health*. 2014;59 (2) :160–166.
47. Lindgren H, Erlandsson K. Women's experiences of empowerment in a planned home birth: a Swedish population-based study. *Birth*. 2010;37 (4):309–317.
48. Coxon K, Chisholm A, Malouf R, Rowe R, Hollowell J. What influences birth place preferences, choices and decision-making amongst healthy women with straightforward pregnancies in the UK? A qualitative evidence synthesis using a 'best fit' framework approach. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017 Mar 31;17 (1):103.
49. Hinton L, Dumelow C, Rowe R, Hollowell J. Birthplace choices: what are the information needs of women when choosing where to give birth in England? A qualitative study using online and face to face focus groups. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018 Jan 8;18 (1):12.
50. Hildingsson I, Radestad, Lindgren H. Birth preferences that deviate from the norm in Sweden: planned home birth versus planned cesarean section. *Birth*. 2010;288–295.
51. McCullough LB, Grünebaum A, Arabin B, Brent RL, Levene MI, Chervenak FA. Ethics and professional responsibility: Essential dimensions of planned home birth. *Semin Perinatol*. 2016 Jun;40 (4):222-6.
52. Oxford Pro Bono Publico. The legal regulation of home birth in the Domestic jurisdictions of the council of Europe. Research prepared for the League of human rights, the Czech Republic [Internet]. 2015 [cited 2002 Jul 9] Available from: <http://ohrh.law.ox.ac.uk/wordpress/wp-content/uploads/2015/03/here.pdf>.
53. NICE. Intrapartum care for healthy women and babies. Clinical guideline [Internet]. London [cited 2017 Sept 9] Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg190>.
54. American college of Nurse-Midwives. Home Birth Transfer Guidelines [Internet]. Silver Spring [cited 2017 Oct 29] Available from: <http://www.midwife.org>.
55. American college of Nurse-Midwives. Home Birth Transfer Guidelines [Internet]. Silver Spring [cited 2017 Oct 29] Available from: <http://www.midwife.org>.
56. Care in normal birth: a practical guide. Technical Working Group, World Health Organization. *Birth*. 1997;24 (2):121-3.
57. McCourt C, Rayment J, Rance S, Sandall J. Organizational strategies and midwives' readiness to provide care for out of hospital births: an analysis from the Birthplace organizational case studies. *Midwifery*. 2012;28:636–645.
58. Hollowell J, Rowe R, Townend J, Knight M, Li Y, Linsell L, Redshaw M, Brocklehurst P, Macfarlane A, Marlow N, McCourt C, Newburn M, Sandall J, Silvertown L. The Birthplace in England national prospective cohort study: further analyses to enhance policy and service delivery decision-making for planned place of birth. Southampton (UK): NIHR Journals Library; 2015 Aug. Health Services and Delivery Research.
59. Thompson JB, Fullerton JT, Sawyer AJ; International Confederation of Midwives. The International Confederation of Midwives: Global Standards for Midwifery Education (2010) with companion guidelines. *Midwifery*. 2011 Aug;27 (4):409-16.
60. Obstetric Working Group. *Obstetric Manual: Final Report of the Obstetric Working Group of the National Health Insurance Board of the Netherlands. The List of Obstetric Indications*. Amstelveen, Netherlands: Royal Dutch Association of Midwives; 2010.
61. National Institute for Health and Care Excellence. Intrapartum care for healthy women and babies. Clinical Guideline 190. London: NICE; 2014. Retrieved October 24, 2016.
62. Schroeder E, Petrou S, Patel N, Hollowell J, Puddicombe D, Redshaw M, Brocklehurst P; Birthplace in England Collaborative Group. Cost effectiveness of alternative planned places of birth in women at low risk of complications: evidence from the Birthplace in England national prospective cohort study. *BMJ*. 2012;344:e2292
63. <https://khgmsaglikhizmetleridb.saglik.gov.tr/TR,42834/anne-dostu-hastane-kriterleri.html>

Pediyatrik Öncü B-ALL'ye Moleküler Yaklaşım

Molecular Approach to Pediatric Precursor B-ALL

Dilara Fatma AKIN BALI ¹

1. Ömer Halisdemir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Anabilim Dalı, Niğde, Türkiye

ÖZET

Lösemi, çocukluk çağında en sık görülen malign hastalıktır. Bu hastalık yaklaşık 150 yıl önce tanımlanmıştır; ancak son 30 yıllık süreçte tedavide %90'lara varan bir başarı oranına ulaşılabilmektedir. Bu başarılı sonuçlara ulaşılmasında çoklu ilaç uygulamaları, santral sinir sistemi profilaksisi, idame ve destek tedavi uygulamaları etkili olmuştur. Tedavide bu kadar başarılı sonuçların alınmasına rağmen nöks lösemi için bir risk olmaya devam etmekte ve ALL hastalarının %20'sinde görülmektedir. Tedaviden alınan farklı sonuçlar diğer bütün kanser tiplerinde olduğu gibi lösemi'nin de heterojen bir yapıya sahip olduğunu işaret etmektedir. Bu nedenle erken, doğru bir teşhis ile daha etkin bir tedavinin ancak kişiye özgü (hastalık alt gruplarına) tedavi, yöntem ve müdahale stratejilerinin geliştirilmesi ile mümkün olabileceği öngörülmektedir. Bu kapsamda diğer bütün kanser tiplerinde olduğu gibi "lösemi genomunda" yapısal ve/veya işlevsel bozukluk gösteren genler, lösemi tanısı, tedavisi ve nöksünün önlenmesi için yeni prognostik araçlar geliştirilebilir.

Anahtar Kelimeler: lösemi, prognostik biyobelirteç, aday gen

ABSTRACT

Leukemia is the most common malignant disease in childhood. This disease was identified almost 150 years ago, but in the last 30 years, treatment processes have achieved a success rate of up to 90%. These successful outcomes were supported by multi-drug treatments, central nervous system prophylaxis, maintainability and therapeutic applications. Although successful treatment outcome relapse continues to be a risk for leukemia and is seen in 20% of patients with leukemia. In this case, all other types of cancers as well as leukemia have a structure that is heterogeneous. Therefore, individualized treatment methods are more effective than early accurate diagnosis, hence the development of individualised treatment methods and intervention strategies have become necessary. In this context, as in all other types of cancer the leukemia genome contain structural abnormalities several genes leading to their functional dysfunction. These genes have the potential to become novel biomarkers for diagnosis, prognosis, treatment and prevention of relapse.

Keywords: leukemia, prognostic biomarkers, candidate gene

İletişim

Sorumlu Yazar: Dilara Fatma AKIN BALI

Adres: Ömer Halisdemir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Niğde, Türkiye

Tel: +90 (536) 302 68 16

E-Posta: dilarafatmaakin@gmail.com

Makale Geliş: 22.05.2018

Makale Kabul: 09.02.2019

DOI: <http://dx.doi.org/10.16948/zktipb.425982>

GİRİŞ

Hematolojik maligniteler içerisinde lösemiler, sitogenetik ve moleküler anomalliklerin sıklıkla görüldüğü bir gruba oluşturmaktadır. Sitogenetik ve moleküler anomalilerin tespiti için çeşitli çalışmaların yapılması; lösemilerin tanımlanmasında, prognozunu belirlemede, tedavi seçeneğinin kararında ve hastalığın takibinde önem taşımaktadır. Akut lösemiler, tümör materyaline ulaşımdaki kolaylık ve sitogenetik-moleküler anomalilerin tanımlanmasında başarı nedeni ile iyi karakterize edilmiş hastalıklar arasındadır (1). Lösemilerin moleküler temeli halen tam olarak anlaşılabilmiş olmaması ile birlikte bütün diğer kanser tipleri gibi multifaktöriyel olduğu bilinmektedir.

Gelişimdeki neden her ne olursa olsun, diğer kanser tiplerinde olduğu gibi programlanmış hücre ölümünde azalma ya da duraklama, farklılaşma aşamalarında duraklama, hücrenin büyüme uyarılarına karşı cevaplarındaki değişimler sonucunda kendi kendine çoğalan bir hücre popülasyonu ortaya çıkmaktadır. Bu değişimlerin en önemli nedenlerinden bir tanesi de gerek çevresel etmenlerle ortaya çıkan gerekse de doğumdan itibaren var olan genetik mutasyonlardır. Genetik mutasyonlar, malignite gelişimine neden olan onkogenlerin oluşumuna neden olabildikleri gibi, tümör baskılayıcı genlerde ortaya çıkarak da tümör oluşumunu engelleyen fonksiyonların ortadan kalkmasına yol açarak malignite gelişimine yol açabilirler. Bir mutasyon tek başına malign hücre gelişimine katkıda bulunamazken tekrarlayan mutasyonların varlığı bu malign dönüşümün hızlanmasına katkıda bulunmaktadır.

Yapılan güncel çalışmalardan elde edilen verilere göre lösemi patogenezi ile ilgili temel bir görüşe varılmıştır: Kazanılmış genetik değişimlerde hedef, lenfosit seri gelişiminden sorumlu hücre yolaklar, hücre döngüsü kontrolü, tümör baskılanması, apoptozis ve ilaç direnci ile ilgili olan yollarda olmaktadır.

Bu genetik anomaliler lösemi oluşumuna katkıda bulunurken aynı zamanda, hastalığın bireysel prognozunu belirlemede, hastalığın seyri sırasında ortaya çıkmaları ya da kaybolmaları ile tedaviye verilen cevabın etkilenmesine neden olmakta, anomalilerin özellikleri ve sıklığı lösemilerin alt tipleri ile oldukça yakından ilişkili olduğu bilinmektedir (2).

Tablo 1: B-ALL alt tiplerine ait klinik, immünolojik ve genetik özellikler (3-5).

Alt Tiplere Ait Klinik, İmmünolojik ve Genetik Özellikler				
Alt Tip	İmmünolojik belirteçler	Pediyatrik Dönem (%) sıklık	İlişkili özellikle	Sitogenetik/ Moleküler genetik anomali
Erken Öncü (Pro) B-ALL	CD10+, CD19+, Tdt+	%5	Hem çocuk hem de erişkinlerde prognozu kötü	t(4;11), t(9;22), 6q-, del(12)
Öncü (Pre) B-ALL	CD10+, CD19+, Tdt+, cIg	%6 –20	Yüksek lökosit sayısı, psödoploidi, siyah ırk	t(1;19), t(9;22), t(8;14), t(2;8), t(12;21)
B-ALL	CD19+, CD22+, CD79a+, sIg+yIgu+, sIgK+, sIgλ+	%3	Erken predominansı, tanıda, MSS lösemisi, abdominal kitle, renal tutulum	t(8;22)

PEDİYATRİK ÖNCÜ B-ALL MOLEKÜLER TEMELİ

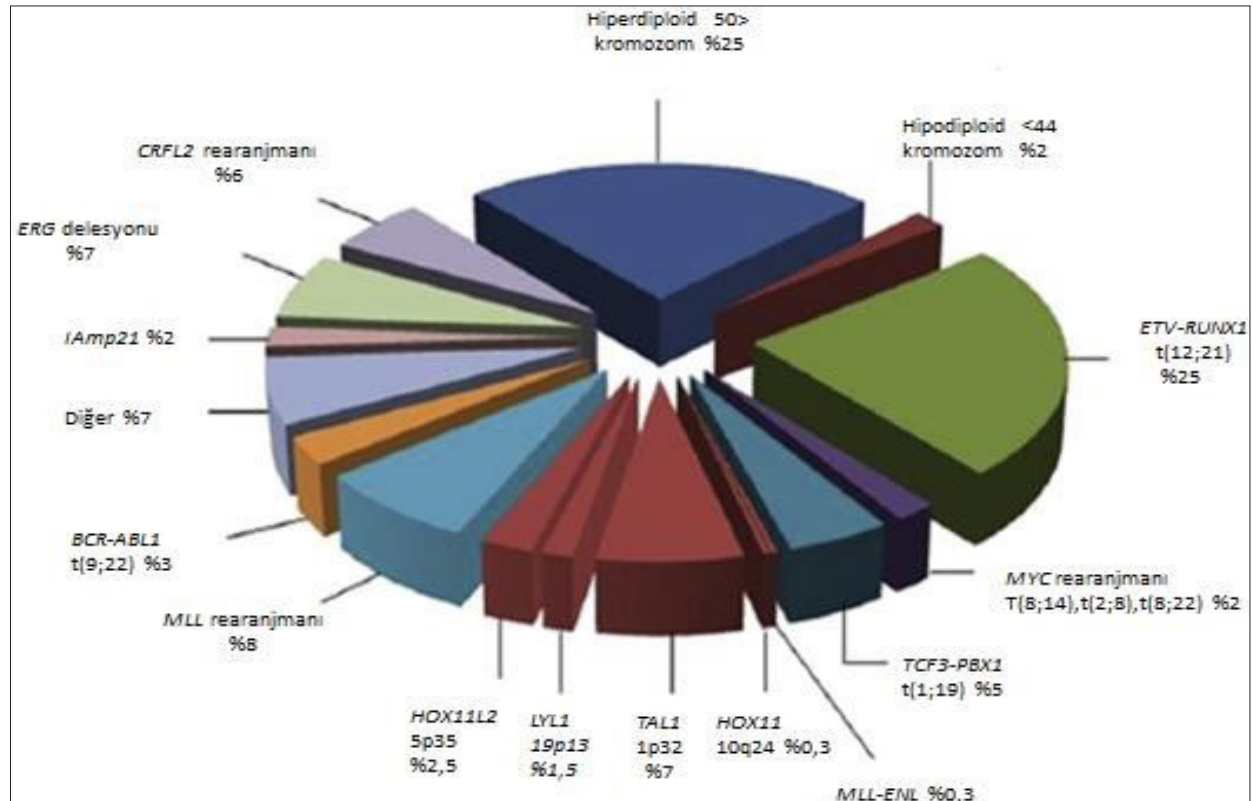
B-ALL, B-hücre serisinin farklılaşmasının durdurulması ve blastik hücrelerin kontrolsüz çoğalması ile karakterize olan akut löseminin sıklığı yüksek alt grubudur. B-ALL kemik iliği kökenli bir hastalık olmasına rağmen yeni doğan ve pediyatrik hastalarda biyolojik ve klinik olarak farklılıklar göstermektedir (2)

Hematopoetik kök hücreden, B-hücre serisinin gelişimi, birden çok transkripsiyon faktörü, gen ve genlerin ilişkili olduğu hücreyel yolaklar tarafından düzenlenmektedir.

Öncü B-ALL, heterojen bir lösemi alt grubudur. Bu nedenle öncü B-ALL'nin multigenetik, heterojen ve birden çok tanımlanmış alt grubunun olmasının yanı sıra henüz sınıflandırılması mümkün olmayan, prognostik faktörler ışığında sınıflandırılması yapılmaması muhtemel olan birden çok öncü B-ALL alt tipi mevcut olduğu da düşünülmektedir. Hematopoetik hücrelerin gelişimi ve hücrelerin farklılaşması transkripsiyon faktörlerinin ve çeşitli sinyal ileti yollarının kontrolü altındadır. Hematopoetik kök hücrelerden farklılaşan genel lenfoid hücre serisinden, B hücre öncülleri oluşmaktadır. Bu hücreler kemik iliğinde karmaşık bir matürasyon sürecinden geçerler (pro-B hücre, pre-B hücre, immatür B hücre ve matür B hücre). Bu süreçte yüzey antijen reseptörleri eksprese ederler, fonksiyonel/fenotipik matürasyon ve santral tolerans kazanırlar (2-6).

Erken B lenfosit gelişimi ve B lenfositlerine farklılaşması sırasında hücrelerin büyümesi, farklılaşması, çoğalması ve apoptozis için sinyal iletim mekanizmaları kullanılmaktadır. Bu gelişim evresi tirozin kinazlar (JAK2, IL-7R, FLT3), büyüme faktörler ve (PU.1, E2A, EBF, IKZF1 ve PAX5) gibi transkripsiyon faktörlerinin kontrolü sonucu gerçekleşir (7, 8).

B-ALL'nin alt tipleri arasında, bireysel lezyonların sıklığı ve yapısının önemli derece farklılık gösterdiği gözlemlenmiştir. B-ALL, normal lenfoid olgunlaşma sürecinin 3'te 2'sinde genetik değişimler nedeniyle bozulduğu bilinmektedir. Fakat bu genetik anomaliler löseminin biyolojik temelini ve tedaviye verilen cevaptaki farklılıkların ya da herhangi bir genetik anomali taşımayan bireylerin neden lösemi olduğunun açıklanmasında yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle yapılan gen ekspresyon profillemesi yaygın olarak transkriptom düzeyinde lösemik hücrenin anomalisini karakterize ederek,



Şekil 1: Pediyatrik B-ALL'de görülmekte olan gen yeniden düzenlenmeleri, translokasyonlar ve mutasyona uğrayan genler (8).

tanı ve teşhiste bunların bir araç olarak kullanılmasına olanak sağlamaktadır. Yapılan çalışmalar neticesinde, lösemnin patogenezinin anlaşılmasını sağlayabilecek olan; tümör baskılayıcılarda, onkogenlerde, lenfosit seri gelişiminde ya da apoptozis kontrolünden sorumlu olan genlerde tanımlanmamış genetik değişimler ve önemli olan hücresele yolaklar belirlenmeye çalışılmaktadır (3-7).

Aynı zamanda kişiye özel ilaç tedavi protokollerinin geliştirilmesi ve en önemlisi de hastalığın prognoz seyrinin iyileştirilmesi sağlanabilecek prognostik biyobelirteçler belirlenmeye çalışılmıştır (9, 10).

PEDİATRİK ÖNCÜ B-ALL DE ADAY BİYO-BELİRTEÇ GENLER

ERG: Erythroblast Transformation-Specific (ETS)-related gene (ERG) erken hematopoez ve hematopoetik kök hücrelerin devamlılığında önemli rol oynamakta olan bir onkogendir. Özellikle solid tümörlerde (prostat kanseri, Ewing Sarkoma) ve AML de füzyon protein oluşturmaktadır (11).

ERG'inde üyesi olduğu ETS ailesi transkripsiyon faktörleri, temel hematopoetik gelişimi düzenlemektedirler. Bu genlerin ifade eksiliği çeşitli hematolojik malignitelerin ve solid tümörlerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Miyeloid ve lenfoid hücre serili lösemi gelişimine neden olması, hematopoezde görevli olan hücrelerin çoğalma kapasitelerini artırmasını düzenlemesi ile olmaktadır (12).

ERG 21. kromozomun uzun kolu üzerine konumlanmıştır ve 12 ekzondan oluşmaktadır (13). ERG ve aynı ailenin benzer üyeleri mitojenik sinyal çevirici yolakların düzenleyici olarak görev yapmaktadırlar. Embriyonik gelişim, hücre çoğalması, farklılaşma, anjiyogenez, inflamasyon ve apoptozis gibi yolakların düzenlenmesinde önemli görev almaktadırlar. Transkripsiyon düzenleyici nükleer protein olan ERG, DNA ya pürince zengin bölgelerden bağlanır, platelet adezyonu ve hematopoezinin düzenlenmesinde görev alır. Erken miyelosit hücrelerinde, olgun lenfositlere göre daha fazla ifade edilmektedir. Bu nedenle ERG'nin erken hematopoetik hücrelerin farklılaşmasında düzenleyici rolü olduğu düşünülmektedir (14).

Akut lösemide, artmış ERG ifadenme seviyesi, bağımsız prognostik risk faktörü olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda, ERG ifadenmesinin, sitogenetik anomalisi bulunmayan yetişkin AML ve T-ALL vakalarında kötü prognoz ile ilişkili olduğunu göstermiştir. ERG'in normal hematopoez için gerekli olduğu ancak ERG ifadenmesinin bozulması sonucunda lösemi gelişimi ve ayrıca erken lösemik hücrelerde ERG'in kontrol etmiş olduğu kinaz sinyal yolaklarının bozulması sonucunda kinaz inhibitörlerine karşı direnç gelişimine sebep olduğu bilinmektedir (12, 14-16).

Pigazzi (2012) yapmış oldukları çalışmada, MLL pozitif, pediatrik AML hastalarında, artmış ERG ifadenmesinin bağımsız, kötü prognoz ile ilişkili prognostik risk faktörü olarak tanımlanmışlardır (17). Artmış ERG ifadenmesine sahip fare modelleri üzerinde yapılan çalışmada ERG'in on-

kogen olarak işlev gördüğü, fetal dönem hematopoez öncüllerinden lösemi gelişimine neden olduğu gösterilmiştir. Benzer olarak artmış ERG ifadesi olan kemik iliği transplantasyonu yapılan yetişkin farelerde, NOTC1 mutasyonu ve T hücre sayısında artış gözlenmiştir. Transplantasyon yapılan farelerin %30'u T-ALL, geri kalan farelerde 5 ay içerisinde AML gelişimi gözlemlenmiştir (18). Güncel kemoterapi rejimleri ERG ifadenmesi artmış olan, yüksek risk ALL hastalarında yetersiz kalmaktadır. Artmış ERG ifadenmesi olan AML hastalarının %81 inde, düşük ERG ifadenmesi olanların ise %33'ünde 5 yıl içerisinde nüks gözlenmiştir (19).

ZAP70: Zeta-Chain (tcr)-Associated Protein Kinase 70 (ZAP70), T hücre aktivasyonunun erken aşamalarında önem taşıyan sitoplazmik, 70 kDa ağırlığında bir protein tirozin kinazdır (PTK). ZAP70 2.kromozomun uzun kolunda q11.2 de lokalize olmuştur ve 14 ekzondan oluşmaktadır.

Fosforilasyonun olması ile proteinin aktif hale gelmesini sağlayan Kinaz SH2 domainleri mevcuttur (13, 20). ZAP70'in çoğunlukla, T-lenfositler ve doğal öldürücüler (Naturel Killer) hücrelerde ifadenildiği bilinmektedir. T-hücre sinyalizasyonunun başlatılmasında kritik bir role sahiptir. T lenfositler, T hücre reseptörü (THR)'leri antijen sunan hücrelerin (makrofaj, dendritik hücre ve B-hücre vb.) sunmuş oldukları antijen parçalarının uzantıları ile etkileşime girince aktive olmaktadır. Aktivasyonun ardından, tirozin kinaz hücre içinde bulunan CD3 kompleksini fosforile ederek aktifleştirir. CD3- zeta ZAP70 ile bağlanan, CD3 ailesinin önemli bir parçasıdır. ZAP70'in SH2 bölgesi ZAP70'in transmembran proteinini fosforile eder, bu sayede CD3-zetanın immünoresseptörtirozin-temel aktivasyon motifleri (ITAMs) çift fosforilenmiş olur. Fosforile olmuş T hücre aktivasyon bağlayıcısının sinyal proteinleri bağlanması bu sayede değişir ve T hücre farklılaşması, çoğalması ile ilgili hedef genlerin transkripsiyonu gerçekleşir (20-21).

Sağlıklı B hücrelerde ZAP70 olmamasına rağmen, B lenfositlerde ifadenen Syk protein tirozin kinazı ZAP70 ile %73 homoloji göstermektedir, bu proteinler T ve B hücre serisinin antijen tanıma yolağında homolog görevler yapmaktadırlar. Bazı çalışmalarda Syk eksikliği olan B hücrelerde bu görevi ZAP70'in üstlendiğini bildirmişlerdir (22). ZAP70 ifadenmesi kemik iliğinde B hücre serisinin, pro-B den pre-B hücre geçiş aşamasında oldukça önemlidir. Genetik olarak inaktive edilmiş ZAP70 taşıyan pre-B-hücre reseptörünün kontrol ettiği hücre çoğalması, farklılaşması gibi işlevlerin bozulmasına neden olmaktadır (23).

ZAP70, kronik lenfositik lenfomanın farklı formlarında prognostik faktör olarak kullanılmaktadır.

ZAP70 ifadenmesi sadece kronik lenfoblastik lenfomada görülmemekte aynı zamanda, öncü-B ALL ve Diffüz büyük B-hücreli lenfoma gibi diğer hematolojik hastalıklarda da görülmekte olduğu rapor edilmiştir ve ZAP70 ifadenmesinin kötü prognostik risk faktörü olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (22, 23).

ZAP70, B hücreli kronik lenfoblastik lösemili grupta yüksek miktarda ifadenlenmektedir. Bu ifadenlenmenin, ağır zincir immünoglobulin genindeki somatik mutasyonların eksikliği ile bağlantılı olduğu ve yine ZAP70 ifadenlenmesinin hastalığın prognozu ve sağ kalım ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. ZAP70 ifadenlenmesi ve agresif seyreden hastalığın arasındaki ilişki henüz aydınlatılmamıştır. Fakat yapılan araştırmalarda lösemik hücrelerde ZAP70 'in, B- Hücre Reseptörü (BHR) sinyalinin arttırdığı gösterilmiştir (24). Ebeid (2008) yeni tanı BALL tanısı almış 50 çocuk hastada, ZAP70 ifadenlenmesinin prognostik risk faktörleri üzerindeki etkisini incelemeyi amaçlamışlar ve ZAP70 ifadenlenmesi ile hastalısız sağ kalım ve artmış nüks oranı arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir (25). Wandroo (2008) 12 pediatrik öncü B-ALL hastasının örnekleri üzerinde yapmış oldukları çalışmada ZAP70 ifadenlenmesinin artmış olduğu, bu nedenle tanı ve tedavi aşamasında prognostik risk faktörü olarak kullanılabileceğini rapor etmişlerdir (26). Literatürde T-ALL de ekzon 3,12 ve 13 te ZAP70 protein fonksiyonlarını bozan nokta mutasyonları tanımlanmıştır. İmmün yetersizlik ile ilişkilendirilmiş 5-UTR bölgesinde olan mutasyonların B-ALL örneklerinde olmadığı fakat ZAP70 ifadenlenmesinin artmış olduğu gözlenmiş farklı mutasyonların olabileceği öngörülmüştür (27).

CRLF2 ve TSLP: Sitokinler ve reseptörleri, hematopoezde hücre canlılığı, çoğalması ve farklılaşması gibi önemli görevlerde rol oynarlar. Cytokine Receptor-Like Factor 2 (CRLF2), X kromozomunun kısa kolunda p22.3 te lokalizedir ve 8 ekzondan oluşmaktadır (13, 28). Thymic stromal lymphopoietin receptor (TSLPR) proteini, B-ALL de proto-onkogen olarak da bilinmektedir. CRLF2, IL7 alt ünitesi olan IL7R ile kompleks oluşturan ligandı Thymic stromal lymphopoietin (TSLP) 'e bağlanır. TSLP, inflamasyon bölgesinde epitel hücreler tarafından üretilir, üretilen TSLP miyeloid dendritik hücreler ile Th2 cevabını aktive eder. Ayrıca TSLP, erken dönem B-hücre gelişimini desteklediği ve in-vitro çalışmalarda B-ALL gelişimine neden olduğu bildirilmiştir. 5. kromozomun uzun kolunda q22.1 de lokalize olan TSLP, 5 ekzondan oluşmaktadır. TSLP, interleukin-2 sitokin aile üyesi tip 1 sitokindir (13, 29, 30). TSLP sinyalizasyonu, IL7α ve TSLP reseptör alt ünitesi γ zincirinden oluşan heterodimerik reseptör kompleksi aracılığı ile olmaktadır. TSLP kas hücrelerinde, akciğer fibroblastlarında ifadenlenmektedir, organ seviyesinde ise kalp, akciğer, karaciğer, dalak ve prostatda bulunmaktadır. Farelerde, TSLP'nin CD4+ ve CD8+ T hücrelerini aktive etmekte, insanda ise B-hücre serisi çoğalması ve farklılaşmasını sağlamakta olduğu bildirilmiştir (31). Reseptör kompleksine bağlanması ile TSLP birçok sinyal yolağını aktive edebilir özelliği kazanmaktadır, JAK2 STAT, AKT1, ERK1/2, JAK2, Ribozomal protein S6 ve 4EBP1 gibi proteinleri içeren sinyal yollarını TSLP uyarılması ile aktifleşmektedir. TSLP sinyalizasyonu için IL7R ve CRLF2 nin heterodimerik reseptör kompleksi oluşturması gereklidir ve kompleks oluşması

ile JAK2'ların fosforilasyonu ve aktive olması sağlanır. Sadece JAK'ların değil aynı zamanda AKT1, ERK1/2, JNKs, ribozomal protein S6 kinase ve 4EBP1 gibi diğer proteinlerinde aktive olması TSLP sinyalizasyonu içerisinde bulunmaktadır (31-33).

Scheeren (2010) yaptıkları çalışmada TSLP'nin fetal insan öncül B-hücrelerinin çoğalmasını ve farklılaşmasını tetiklediğini, TSLP'nin insan fetal karaciğer kök hücresinde, pro-B ve pre-B hücrelerinde ifade edildiği rapor etmişlerdir (33).

Yoda (2010) TEL, MLL, TCF3 ve BCR-ABL translokasyonları yokluğunda, CRLF2 ifadenlenmesinin önemli ölçüde artması kötü prognoz ile karakterize olduğunu pediatrik ve yetişkin B-ALL de rapor etmişlerdir. CRLF2 ifadesinin artmış olması, hastalığın yüksek risk olarak sınıflandırılmasına neden olduğu ve bu ifade artışının çocuklarda ve yetişkinlerde benzer etkileri klinik olarak gösterdiğini rapor etmişlerdir. Aynı zamanda FLT3 mutasyonunun varlığının klinik için karar verme noktasında olduğu gibi, B-ALL de artmış CRLF2 ifadesi allojenik kök hücre naklinin yapıp yapılmamasına ya da kemoterapinin devam edilip edilmeyeceğine karar verilmesinde anahtar rol oynayabileceği bildirilmiştir (34). Pediatrik ve yetişkin öncü B-ALL'de CRLF2 mutasyon sıklığı %6 olarak bildirilmiştir (35). BCR-ABL pozitif hastaların %50 si CRLF2 geninde kromozomal translokasyonlar taşımaktadır. Bu translokasyonların büyük çoğunluğu CRFL2-P2Y8 ile CRLF2-IGH lokusu arasında olmaktadır (36).

Çoğu protoonkogenin aktif hale gelmesinde tek bir genetik anomali söz konusu olurken, CRLF2'nin aktifleşmesinde 2 genetik anomali mevcut olduğu düşünülmektedir. Birincisi gende olan delesyonlar, ikincisi ise CRLF2, JAK2,STAT yolağında olan somatik mutasyonların birlikteliği olarak sıralanabilir (37). Artmış ifadenleme seviyesi CRLF2 ve JAK2 mutasyonlarının birlikteliği, hematopoetik hücrelerin transformasyonuna ve B-ALL oluşumuna neden olabileceği çalışmalarda rapor edilmiştir (38). Tanımlanmış olan CRFL2-F232C mutasyonu, hematolojik ve nonhematolojik tümörlerde sitokin reseptör dimerizasyonunu bozmaktadır. Bu mutasyonun varlığı JAK2 enzimatik inhibitörlüğüne ve JAK2'nin fosforilasyonunun engellenmesine neden olur. F232C aktif mutasyonun lösemi ilişkilendirildiği çalışmalar mevcuttur. CRLF2 ifadenlenmesinde artış ve JAK2 mutasyonlarının birlikteliği JAK-STAT yolağının kontrolsüz aktivasyonuna neden olmaktadır (39).

JAK2: JAK2 (Janus Kinase) 9 kromozomun kısa kolunda 9p24 te lokalizedir, 25 ekzondan oluşmaktadır ve 4 farklı üyesi (Tyk2, JAK1, JAK2 ve JAK3) bulunan JAK ailesinin üyesidir (13). JAK aile üyeleri, JH1 ve JH2 olarak isimlendirilen ve birbirlerine yapısal olarak oldukça benzemekte olan 2 farklı bölgeden oluşmaktadırlar. JH1 Domain, fonksiyonel kinaz aktivitesine sahip, JH2 Domain ise diğer bölge görevlerini düzenleyici rol oynamaktadır. Bu bölgelerin dışında bir SRC homoloji 2 Domain (SH2) ve tip 1 sitokin reseptörlerinin bağlandığı bir amino terminal FERM (Family of 4.1-Ezrin-Radixin-Moesin) homoloji Domain içermektedirler (40 ,41).

Signal Transducer and Activator of Transcription Protein (STAT)'ler hücre büyümesi, farklılaşması, programlanmış hücre ölümü, fetal gelişim, transformasyon, inflamasyon ve immün cevap gibi değişik önemli biyolojik olaylara aracılık etmektedirler. STAT'lar 7 (STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b, STAT6) farklı transkripsiyon faktöründen oluşmaktadır ve tüm STAT proteinleri aynı yapıya sahiptir. STAT'lar transaktivasyon bölgelerinde sakladıkları tirozin rezidülerinin, JAK aracılığı ile fosforilasyonu sonucu, aktive olurlar ve hedef gen transkripsiyonunu arttırmak için hücre içinde dimerleşir ve translokasyona uğrarlar (42,43).

JAK-STAT sinyal ileti yolu, hematopoez için özellikle önemlidir. Reseptör, liganı olan sitokin ile bağlandığında, her iki JAK domaini birbirlerini fosforile edebilecek şekilde yakınlaştıran konformasyonel değişime uğramaktadır. JAK2 proteininin tirozin rezidüleri fosforile olur ve reseptörde SH2 bölgesi bulunduran proteinler ile etkileşime girebilecek bölgeler ortaya çıkmaktadır. Bu tirozin rezidülerine bağlanabilen, SH2 bölgesi taşıyan STAT'lar reseptörde birikir ve bunlarda JAK2 tarafından tirozin fosforilasyonuna uğrayarak aktive olurlar. Aktive olan STAT proteinleri homodimer ya da heterodimer oluşturmak üzere reseptörden ayrılır ve hücre çekirdeğinde birikerek DNA üzerinde özgül cevap elemanı dizileri ile etkileşerek, hedef genlerin transkripsiyonunu aktive eder. Anormal STAT aktivasyonunun apoptozis, dirençli, büyüme faktörlerinden bağımsız hareket eden, düzensiz hücre çoğalması sonucu, lösemi gelişimindeki olaylar zincirine katkısı olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (41, 44, 45). Sitokin reseptör ve JAK ailesi üyeleri, B-ALL çalışmalarında büyük önem kazanmaya başlamışlardır. JAK mutasyonları, öncü B-ALL'de %10 olarak rastlanmaktadır. Özellikle BCR-ABL benzer B-ALL de, JAK mutasyonlarının IKZF1 ve CDKN2A/B değişimleri birlikteliği, lenfoid gelişimi, tümör baskılanmasını, tirozin kinaz aktivasyonlarını dâhil olmak üzere birçok hücreyel yolakta görev alan genlerde olan genetik lezyonlar ile bağlantılıdır. JAK2 mutasyonlarının, Down-sendromlu ALL'de CRLF2 rearanjmanları ile birlikteliği %60 civarındadır (46).

IKZF1: 7. kromozomun kısa kolu 7p12.2 de lokalize olan IKZF1 (Ikaros Family Zinc Finger-1) 8 ekzondan oluşmakta olan bir transkripsiyon faktörüdür. IKAROS ailesi, N- ve C-Terminal uçlarında yüksek korunmuşluğa sahip olan Çinko parmak bölgeleri taşıyan Kruppel tip Çinko parmak proteinlerindedir (13,47).

4 adet korunmuş Zn parmaktan oluşan N-Terminal uçtaki Zn parmak bölgesi ekzon 3 ve 5 tarafından kodlanarak diziyeye özel DNA bağlanma bölgesinin oluşumu sağlar. N-Terminal bölgede 2. ve 3. çinko parmaklar tarafından sağlanan A/GGGAA DNA dizisi özel bağlanma motifi lenfosit farklılaşması aşamasında gereklidir. 2 adet korunmuş Zn parmaktan oluşan C-Terminal uçtaki Zn parmak bölgesi ise ekzon 8 tarafından kodlanır, kendisinin ve diğer aile üyelerinin oligomerizasyonu için gereklidir. Oligomerizasyonun, IKZF1 DNA bağlan-

ma aktivitesini artırdığı in-vitro ve in-vivo çalışmaları ile gösterilmiştir (47-49).

IKZF1, normal lenfoid gelişiminde önemli olan IKAROS transkripsiyon faktörünü kodlamaktadır, aynı zamanda bu faktör eritroid ve miyeloid serinin farklılaşmasında da görev alır. Normal lenfoid seri gelişiminde, IKZF1 hücre döngüsünde görev alan transkripsiyon düzenleyici genler olan CKN1Ave CDKN1B aracılığı ile hücre döngüsünde G1-S geçişini durdurur. CK2 (Casein Kinaz II) ile fosforile olan IKAROS'un DNA bağlanma kapasitesi azaltılır ve hücrenin S fazında ilerlemesi sağlanır (50). Winandy (1995) IKZF1 heterozigot mutant fareler üzerinde yapılan çalışma sonucunda, embriyonik dönemde lenfosit gelişiminin normal olduğu gözlenirken, doğumdan hemen sonra hücre çoğalmasının arttığı ve farklılaşmanın olmadığı ve doğumdan sonraki 3 ay içinde lösemi-lenfoma geliştiği gözlemlenmiştir (51). IKZF1 delesyonları, pediatrik öncü B-ALL risk sınıflandırılması amacı ile kullanılması düşünülen prognostik biyobelirteçler arasındadır (52). Gende olan delesyon veya mutasyonlar BCR-ABL negatif, pediatrik öncü B-ALL de kötü prognoz ile karakterizedir (53).

IKZF1 delesyonları, BCR-ABL pozitif B-ALL de %70, BCR-ABL1 negatif grupta ise %40 ilişkilidir ve her iki grupta artmış nüks riski ve azalmış yaşam ömrü ile karakterizedir. Lenfosit farklılaşmasında temel düzenleyici olduğu bilinen IKZF1'in bu gelişimsel sisteme 2 önemli katkısı olduğu bilinmektedir. Bunlardan birincisi erken hematopoetik öncülerin lenfosit seriyeye farklılaşma potansiyelini sağlamasıdır, diğer önemli katkısı ise T ve B öncü hücre serilerinin çoğalma ve farklılaşma aşamasında, bu hücrelerin antijen repertuarlarının seçimi ve kombinasyonlarının oluşumuna aracılık etmesidir. IKZF1 aktivitesinin kaybı sonucunda, B ve T öncü hücre lenfosit serisinin farklılaşma hataları nedeni ile lösemi oluşumu gerçekleşmektedir (52, 53). Dai (2014) yapmış oldukları 165 çalışmanın dâhil edildiği meta analiz çalışması sonucunda, Avrupa popülasyonu için, IKZF1 üzerinde bulunan rs4132601 ve rs11978267 numaralı değişimlerin pediatrik öncü B-ALL oluşumuna neden olabileceğini rapor etmişlerdir (54). IKZF1'in lenfoid seri farklılaşmasında olan görevi iyi bilinmesine rağmen, miyeloid serideki görevi henüz tamamıyla aydınlatılmamıştır, fakat miyeloid farklılaşmada görev aldığı belirten çeşitli işaretler söz konudur. Erken miyeloid seri öncüllerinde, IKZF1 fonksiyon kaybı öncül hücrelerin yaşam sürelerini uzatmaktadır. Eritropoez sırasında, IKZF1 eritroid seri hücrelerinin canlılığını ve farklılaşmasını desteklemektedir (55).

PAX5: Transkripsiyon faktörü olan Paired Box Domain Gene 5 (PAX5), B hücre serisinin gelişiminde rol oynayan önemli bir genidir. Transaktivatör ve baskılayıcı bölgesi olması nedeniyle, hedef genleri hem aktive etme hem de baskılama özelliği mevcuttur. Bu nedenle, B-hücre gelişiminde rol oynayan önemli genleri aktive ederken, diğer hücre serilerinin gelişiminde önemli genlerin baskılanmasını sağlamaktadır. B hücre lenfopoiezinin başlangıç aşamasında, EBF tarafından PAX5 ifadenenmesinin baskılanması gerçekleşir, bu başlangıç aşamasının

sonucunda B-lenfoid serisi gelişimi ve olgunlaşması için PAX5 ifadenemesinin baskılanması ortadan kalkar ve erken Bhücrelerinden plazma hücresi oluşum aşamasına kadar görev ifadenemesi devam eder. Bu nedenle PAX5'in B hücre gen ifadenemesinde anahtar gen olduğu düşünülmektedir (56). PAX5, 9. kromozomun kısa kolu 9.p13 te lokalize olmuştur, 10 ekzondan oluşmaktadır (13, 57).

PAX5, N terminal ucunda bulunan Paired Box Domain (PBD), Oktapeptid Domain (O), Homeo Domain (HD) ile hedef genlerinin aktive olmasını sağlayan "prolin, serin ve threonin açısından zengin Domain (PST), Transaktivasyon Domain (TD) ve hedef genlerinin baskılanmasını sağlayan Inhibitory Domain (I)" oluşmaktadır. PBD, B hücre gelişimi, B hücre serinin farklılaşması ve diğer hematopoetik serilerinin baskılanmasında önemli görev almaktadır. PAX5 inaktivasyonunda, olgun B hücrelerinin pro-B aşamasına geri döndüğü, bu aşamadan sonraki sitokinler ile uyarılmaları sonucu farklı hücre serilerine farklılaşabildikleri (transdiferansiyon) bildirilmiştir (58).

PAX5, öncü B-serisi spesifik genlerinin transkripsiyon aktivasyonu kontrol ederek, diğer lenfoid serilerinin baskılanmasını ve olgun B-serisinin oluşumunun gerçekleşmesini sağlamaktadır. Hematopoetik kök hücreler ve öncül lenfoid seri hücrelerdeki kontrolsüz PAX5 ifadenemesi T hücrelerinin azlığına, B hücrelerinin aşırı çoğalmasına neden olmaktadır. PAX5, öncül lenfoid hücrelerin hematopoetik hücre serilerine farklılaşmasını engelleyip bu öncül hücrelerin B hücrelerine yönlendirilmesini sağlayan özgün bir yazılım faktörü olması açısından B lenfositleri için çok önemlidir (59).

PAX5, B-ALL oluşumundaki somatik mutasyonların ana hedefidir. Öncü B-ALL'nin %30'unda PAX5 monoallelik kayıp veya nokta mutasyonları içermektedir. BCR-ABL negatif yüksek risk öncü B-ALL'nin %31,7 sinde genomik delesyonlar tespit edilirken, bu rakam BCR-ABL1 pozitif grup için yaklaşık %33 olarak belirlenmiştir. Yeniden düzenlemeler ise %2-3 sıklık ile görülmektedir (60). PAX5 delesyonları, PAX5 inaktivasyonun asıl nedeni olarak gösterilmişlerdir. Bu delesyonlar PAX5 haploinsufficiency 'ne ve/veya DNA bağlanma bölgesi bozulan PAX5 ifadenemesine neden olmaktadır. PAX5 haploinsufficiency STAT5 veya BCR-ABL1 aktivasyonuna sebep olarak ALL başlamasına neden olabilmektedir (61, 62).

Mullighan (2009) yaptıkları çalışmada 242 pediatrik B-ALL hastasının %32'sinde PAX5 mutasyonu tespit edilmiştir (53). Familiades (2009) 119 yetişkin Pro B-ALL hastasında yaptığı çalışmada, hastaların %30'un da PAX5 mutasyonu tespit edilmiştir (63). Shang (2013) pediatrik ve yetişkin B-ALL hastalarında, PAX-5 gen değişimleri taşıyan bireylerde, ZNR1 ifadenemesinin önemli ölçüde azaldığını rapor etmişlerdir ve PAX5 değişimleri taşıyan hastalarda ZNR1'in lösemi gelişimine neden olabileceği görüşünü bildirmişlerdir (64). Shah (2013) öncü B-ALL örneklerinde 2 farklı aileyi oluşturan bireylerde, eksom sekanslama tekniği ile PAX5 geninde tekrarlayan germline bir mutasyon (p.Gly183Ser) tanımlamışlardır, bu mutasyon genin octapeptid bölgesinde

olup, bu mutasyonun öncü B-ALL patogenezinde önemli olduğu rapor etmişlerdir. Mutasyon tanımlanması ardından yapılan fonksiyon ve gen ifadenemesi belirleme çalışma sonucunda mutasyonun transkripsiyonel aktivasyon özelliğini azaltıcı etkisi olduğu sonucuna varılmıştır (65). Fazio (2015) pediatrik ve yetişkin öncü B-ALL hasta örneklerinde, PAX5 geni ile 5 yeni füzyon transkript (PAX5-CHFR/PAX5-SOX5/PAX5-POM121C/PAX5-MLLT3/PAX5-AUTS2) tanımlamışlardır (66).

Füzyon transkriptler PAX5 geninin transaktivasyon bölgesi ve baskılayıcı bölgesinin inaktivasyonuna neden olacak şekilde oluşmakta olduğu ve anormal transkripsiyon faktör olarak çalışmaya başladığını rapor etmişlerdir. Her biri hastalığın prognozu açısından oldukça önem taşımaktadır, PAX5-AUTS2 füzyon transkriptinin kötü prognoz ile ilişkili olduğu Denk (2012) yaptığı çalışmada bildirilmiştir. Yüksek heterojenlik gösteren PAX5 füzyon transkriptlerinin, her birinin lösemi gelişimi üzerinde olan katkısını anlamak oldukça zordur, fakat her bir füzyon transkript lösemi gelişiminin oluşma nedenini aydınlatıcı bir işaret olabileceği düşünülmektedir (66 ,67).

EBF: İnsan EBF transkripsiyon faktör ailesinin 4 üyesinden biri olan Early B cell factor 1 (EBF1), B hücre serinin farklılaşmasında anahtar olarak görev yapmaktadır. EBF1 CD79a promotörüne, DNA bağlanma bölgesi aracılığı ile bağlanarak, CD79a transkripsiyonel aktivasyonunu gerçekleştirmektedir. EBF1, 5.kromozomun uzun kolu q.34 üzerinde lokalize ve 17 ekzondan oluşmaktadır (13).

N-terminal bölgesinde oldukça yüksek korunmuşluğa sahip DNA Bağlanma Domain (DBD) bulunmaktadır, DBD'i takip eden Ig-like/Plexins/Transcription Factors (IPT) Domain ile arasında bulunan RRARR motifi nükleer lokalizasyon sinyalini sağlamaktadır. EBF1'nin homo ve heterodimerizasyonu Helix-Loop-helix (HLH) Domain ile sağlanmaktadır, son olarak C-terminal bölgesinde transaktivasyon bölgesini bulunmaktadır (68).

EBF ailesi proteinlerinin, diğer DNA bağlanma transkripsiyon faktörleri gibi yapısı ve fonksiyonu iyi tanımlanmıştır. DNA bağlanma bölgesi diğer türler arasında %75 ten fazla korunmuşluk göstermekte olan diziden oluşmaktadır (69). Daha az korunmuş olan C-terminal bölgesi transkripsiyonel aktivasyonda büyük rol oynamaktadır. Bu bölgede olan delesyonlar, transkripsiyonel aktivasyonunu bozmaktadır (70 ,71).

DBD, IPT ve TIG bölgelerinde olan missense mutasyonları genin fonksiyonunu bozmaktadır. EBF1, B-hücre serisi gelişimde görev alan, PAX5 transkripsiyon faktörü gibi genlerin ifadenemesine katılmaktadır. EBF1, PAX5 promotörüne bağlanarak PAX5 ifadesini artırmaktadır,

B-hücre farklılaşma aşamasında ve diğer hücre serilerinde ifadelenen genlerin baskılanmasını PAX5, E2A ve EBF1 birlikte sağlamaktadır (72). PAX5 mutant pro B-hücrelerinde kontrolsüz EBF1 ifadenemesi transkripsiyonel faktörler olarak bilinen birçok (C/EBP α , PU.1, ve ID2) genin down regülasyonuna neden olmaktadır (73).

Yapılan çalışmalarda, pro-B hücrelerinde aktive edilmiş ya da baskılanmış birçok genin olduğu, EBF1'nin bu epigenetik değişiklikleri başlatıcı konumda olduğu ortaya çıkarılmıştır. EBF1'i diğer transkripsiyon faktörlerinden ayıran en önemli fark, B hücre serinin gelişiminde kromatinin epigenetik yeniden düzenlenmesini aktive edebilmesidir. EBF1, direkt olarak kromatin yeniden düzenleme kompleksleri olan SW1/SNF ve ko-aktivatörleri ile ilişki içerisinde. Erken Bhücreleri spesifik CD79a promotörüne, EBF1'nin bağlanması ile DNA metilasyonun azalması ve kromatin açılmasının artması gerçekleşmektedir (71). Prasad (2015) EBF1 geninin DNA tamir mekanizmasından sorumlu birçok (RAD51, SMC2, RAD51AP1) genin transkripsiyonel düzenlemesinde görev aldığını bildirmişlerdir.

Bu genlerden biri olan RAD51'in downregülasyonu DNA tamir mekanizmasında işlev kaybına ve çift zincirde kırıklar oluşmasına neden olduğu rapor edilmiştir. Öncül B-hücrelerde EBF1 heterozigotluğu lösemiden kaynaklanan hayatta kalma süresi %87 iken, PAX5 birlikteliği ile bu süre 40 için %25'e düşmektedir (74). Györy (2012) yapmış oldukları, genom tabanlı ilişkilendirme çalışmasında EBF1 B-hücrelerinin erken ve geç gelişim evrelerinde birçok genin (IRF4, IRF8, TCF3 (E2A), PAX5, AİOLOS (IKZF3), IKAROS (IKZF1), MYB ve MYBL2) transkripsiyonel aşamada kontrolünü sağladığını rapor etmişlerdir (75). Sonuç olarak çalışmalardan elde edilen verilere göre, EBF1'in B-hücre gelişiminin tüm aşamalarında en önemli gen olduğu bildirilmiştir.

CREBBP: CREB Binding Protein (CREBBP) hücre çoğalmasında, farklılaşmasından ve sağ kalımından sorumlu genlerin etkinliğini düzenleyen, birçok nükleer proteinin ifadenemesinden sorumlu transkripsiyon faktörüdür. Bu görevinin yanı sıra CREBBP'nin, histonasetiltransferaz fonksiyonu da olduğu bilinmektedir ve bir dizi histonik olmayan proteinin asetillenmesinde görev almaktadır (76).

CREBBP ve paraloğu olan EP300; embriyonik gelişim, hematopoez, homeostazın düzenlenmesi, büyüme kontrolü biyolojik fonksiyonlarında kilit noktasındadır (77). 16. kromozomun kısa kolu 13.3 te lokalize olan CREBBP, 31 ekzondan oluşmaktadır (13). CREBBP, bir kinaz uyarılabilir bölge (KID), 2 adet glutamin zengin bölge ve bir bazik lösin fermuar bölgesi içeren bir proteindir. KID ve glutamin zengin bölgeler CREBBP in transaktivasyon ve fosforilasyonu için önemlidirler. Genom tabanlı yapılan çalışmalarda CREBBP'in yaklaşık 4000 promotör bölgesi ile ilişkili olduğu ve en önemlilerinin hücre döngüsünde görev alan RAS, siklin, ısı şok proteinleri olarak rapor edilmiştir (78). Hücre çoğalması, hayatta kalması ve farklılaşması gibi önemli hücre fonksiyonları düzenleyen transkripsiyon faktörü olan CREBBP literatürde çoğu çalışmaya konu olmuştur. ALL ya da AML hastalarına ait kemik iliği örneklerinde CREBBP ifadenemesinin artmış olduğu çalışmalarda gösterilmiş ve özellikle AML hastaları için bu ifade artışının kötü prognoz olarak tedavide seyrettiği bilinmektedir (78).

Nüks etmiş ALL'nin biyolojik mekanizması tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Son yıllarda genom ebadına yapılan çalışmalarda, tanıdan nükse kadar olan evrede birden çok genetik anomalinin olduğu ortaya konulmaktadır. Mullighan (2011) ALL'li hasta örneklerinde yapmış oldukları çalışmada, transkripsiyonel faktör olan CREBBP'in tanı ve nüks örneklerinde somatik mutasyonlar taşıdığını, bu mutasyonların CREBBP'in histon asetilasyon, transkripsiyonel düzenleme ve glukokortikoid tedaviye olan cevapta olan görevlerini bozduğunu rapor etmişlerdir (79).

Malinowska (2015) hiperdiploidi taşıyan 151 pediatrik ALL hastasında, CREBBP ve KRAS mutasyonlarının birlikteliğinin lösemik klon geliştirmek için yüksek risk getirebileceğini rapor etmişlerdir. Bu birlikteliğin hastalığın yüksek risk sınıflandırmasında girdiğini ve MRD için risk getirebileceğini rapor etmişlerdir. CREBBP mutasyonları taşıyan pediatrik ALL hastalarda nüks geliştirme riski %18-30 aralığında değişmekte olduğu rapor edilmiştir (80).

CREBBP ALL tanı örneklerinde artmış ifadeneme seviyesi gösterirken, remisyonda ya da lösemik olmayan hücrelerde ifadeneme seviyesinin artmadığı rapor edilmiştir. Bu nedenle artmış CREBBP seviyesi, hedef genlerin uyarılmasına, sonuç olarak hücre çoğalmasına neden olmaktadır. Yapılan in vitro çalışmalarda CREBBP mutasyonlarının büyük çoğunluğunun genin HAT Domain üzerinde olduğu ve bu mutasyonların genin fonksiyonunu bozduğu, glukokortikoid direncini etkilediği ve nüks ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (81).

Ma (2015) 20 pediatrik B-ALL hastasının tanı ve nüks örnekleri üzerinde yapmış oldukları çalışmada NT5C2, CREBBP, WHSC1, TP53, USH2A, NRAS ve IKZF1 genlerinde olan mutasyonların nüks geliştirme riskini artırdığını rapor etmişlerdir (82). Huether (2014) 1000 (21 farklı kanser türü) pediatrik kanser hastasının örnekleri üzerinde yapmış oldukları çalışmada, epigenetik düzenleyici proteinleri kodlayan 633 geni dizelemişler ve en sık mutasyon gördükleri H3F3A, PHF6, ATRX, KDM6A, SMARCA4, ASXL2, CREBBP, EZH2, MLL2, USP7, ASXL1, NSD2, SETD2, SMC1A ve ZMYM3 belirlemişlerdir (83).

Yapılan son çalışmalar göstermektedir ki, epigenetik mekanizmaların lösemi gelişiminde ve tedaviye verilen cevapta önemli olduğu bildirilmiştir. Epigenomun kontrolünü etkileyen birçok gende mutasyonlar tanımlanmış ve bu genlerin kodladığı proteinler DNA ya da kromatin paketlenmesinde önemli görevlere sahiptirler.

NR3C1: Nuclear receptor subfamily 3, group c1 (NR3C1), steroid ailesi üyesi, 98kDa' luk sitoplazmik bir proteindir. 5.kromozomun uzun kolu q31.3 te lokalizedir ve 9 ekzondan oluşmaktadır (13). NR3C1'nin N-terminal ucunda, değişken transaktivasyon bölgesi, iki adet "zinc finger" taşıyan DNA bağlama Domain (DBD), C-terminal ucunda ise ligand bağlama özelliği olan (LBD) bulunmaktadır (84). N-terminal transaktivasyon bölgesi, hedef genlerin transkripsiyonel aktivasyonundan sorumlu AF1 bölgesini içermektedir. İlk zinc finger bölgesi

de reseptörünün transkripsiyonel inaktivasyondan sorumlu AF1 ve nükleer faktör KB bağlanma bölgelerini taşımaktadır. İkinci zincir finger bölgesi reseptör dimerizasyonu ve glukokortikoid cevap elementinin aktivitesini sağlamaktadır (85).

İnsan glukokortikoid reseptörünün (hGR): hGR- α (fonksiyonel) ve hGR- β (hormon bağlamayan) olmak üzere 2 izoformu mevcuttur. Her iki izoformu aynı genden alternatif kesim yöntemi ile üretilmektedir. Bu iki izoform 727 a.a'ye kadar identiktir. 728-777 arasındaki a.a'ler GR α oluştururken, 728-742 arası a.a'ler GR β oluştururlar. Ancak sadece hGR- α hormon bağlama özelliğine sahip iken, hGR- β fonksiyonu üzerinde çalışılmaktadır. Transkripsiyonel olarak inaktif olmasına rağmen, gen ifadenmesini düzenleyici fonksiyonu olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. GR- β inaktif GR- α 'ya bağlanarak sinyal iletim mekanizmasını baskılama özelliği mevcuttur, fakat bu fonksiyonları henüz doğrulanabilmiş değildir (86). hGR- β 'nin hGR- α üzerinde negatif dominant etkisi olduğu yapılan çalışmalarda rapor edilmiştir. Hücre içerisinde inaktif olan reseptör, hücre sitoplazmasında bazı proteinlere (hsp90, hsp70, FKBP2) bağlı halde bulunmaktadır. Bu proteinler, reseptörün inaktif haldeyken nükleusa geçmesini engellemektedir. Herhangi bir glukokortikoidin bağlanması ile bu proteinlerin reseptörden ayrılması ve böylece reseptörün aktive olması gerçekleşir. Son tanımlanan izoform ise hGR- γ dir, fonksiyonu henüz tam olarak belirlenmemiştir (87, 88).

Glukokortikoidler etkilerini reseptörleri aktive ederek göstermektedirler. Aktif reseptörlerin "transaktivasyon" ve "transrepressyon" adı verilen 2 temel etki mekanizmaları bulunmaktadır. Transaktivasyonda aktif reseptör sitoplazmadan nükleusa geçmektedir. Burada DNA'nın Glukokortikoid Reseptör element bölümüne bağlanarak bazı genlerin ekspresyonunu artırır ve azaltmaktadır. Transrepressyonda aktif reseptör sitoplazmadan nükleusa geçer. Burada NF- κ B ve AP-1 gibi transkripsiyon faktörleri ile etkileşerek özellikle immün sistemle ilgili bazı genlerin ekspresyonunu baskılar anti-enflamatuar etkiyi gerçekleştirmektedir (89, 90).

Glukokortikoid tedavi anti-inflamatuar ve immünesupressif etkinliği nedeniyle pediatrik dönemde oldukça sık kullanılmaktadır. Glukokortikoid tedavi ile hücre döngüsünün durdurulması sonucu hücre çoğalmasının engellenmesi sağlanmaktadır. Glukokortikoidler lösemi tedavisinde çok büyük önem taşırlar, lösemi hastaların önemli bir çoğunluğunda glukokortikoid direnci gelişmesi sonucunda, tedavi kür oranları etkilenmektedir. Glukokortikoidlerin hücreli litik etkileri glukokortikoid reseptörü aracılığı ile olmaktadır (91). Pediatrik ALL hastalarının %10'u tedavi sırasında, glukokortikoid direnci ya da duyarlılığı geliştirmektedir. BFM (Berlin-FrankfurtMunster) grubunun belirlenmesine göre glukokortikoid uygulamasına alınan ilk yanıt önemli bir prognostik faktör olmaktadır. Glukokortikoid uygulamasına direnç gelişmesi kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir (92).

Yapılan çalışmalarda pediatrik ALL' de hGR- α ifadenmesi ile klinik cevap arasında ilişki olduğu belirlenmiştir, fakat reseptör ifadenme seviyele-

rinin, klinik kullanımda halen sınırlar mevcuttur. Glukokortikoid reseptöründe tanımlanan mutasyonlar genin iki farklı bölgesinde yoğunlaşma göstermiştir. Mutasyonlar genellikle, mikrodelesyon, nokta mutasyonu çerçeve kayması (frame shift) mutasyonu şeklindedir. Lösemili hastalarda gelişen glukokortikoid direncinin artmış GR β ekspresyonu ve azalmış GR α / GR β oranını ile ilişkili olduğu bildirilen çalışmalar mevcuttur (93, 94).

Longui (2000) T-ALL'li hasta grubunda yapmış oldukları çalışmada, klinik glukokortikoid direnci pozitifliği ile GR α / β oranı düşüklüğü arasında paralellik mevcut olduğu rapor edilmiştir (95). Haarman (2002) pediatrik lösemili hasta grubunda yapmış oldukları çalışmada, GR izoformları olan, GR- α , GR- β ve GR- γ Glukokortikoid direnci ile olan ilişkisini araştırmışlardır. GR- α , protein ve m-RNA düzeyinde ifadenme seviyesi tüm lösemi alt gruplarında yüksek iken, T-ALL ve başlangıç aşamasındaki AML de düşük olduğu sonucuna varmışlar ve literatürde yapılan çalışmalar ile sonuçlarını karşılaştırarak doğrulamışlardır (94).

Labuda (2010) 310 pediatrik ALL hastada yapmış oldukları çalışmada NR3C1 geninde bulunan 4 polimorfizmi taramışlar ve bu polimorfizmlerin sağ kalım üzerinde etkisi olduğunu rapor etmişlerdir (p=0.03) (96). Tissing (2006) pediatrik ALL hastalarında glukokortikoid reseptör promotör transkriptlerinin (1A1,1A2,1A3,1B ve 1C) glukokortikoid direnci ile ilişkisini incelemişlerdir ve sonuç olarak promotorda olan ifade farklılıklarının glukokortikoid direnci gelişmesi ile ilişkisi olmadığını bildirmişlerdir (97).

SONUÇ

Pediatrik dönemin en sık görülen malign hastalığı olan lösemi, etiyojisi kesin olarak bilinmeyen ve birbirinden heterojen alt grupları olduğu bilinen geniş bir hastalık grubudur. Son yıllarda yapılan çalışmalarda çoğalma, farklılaşma ve apoptozisde görev alan genlerde oluşan anomalilerin etiyojide rol aldığı öne sürülmektedir.

Lösemilerde saptanan bu genetik anomaliler, hücrenin biyolojisini, dolayısıyla da hastalığın klinik seyir ve prognozunu etkilemektedir. Bu anomalilerin bilinmesini bu basamaklara etki eden tedavi seçeneklerinin bulunması ve bu sayede kemoterapiye dirençli ve nüks gösteren lösemilerin tedavi edilmesine, kişiselleştirilmiş ve önleyici tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine olanak sağlayacağı öngörülmektedir. Pediatrik öncü B-ALL çok heterojen bir lösemi alt grubudur, hematopoetik kök hücreden, B-hücre serisinin gelişimi, birden çok transkripsiyon faktör, gen ve genlerin ilişkili olduğu yollar ile düzenlenmektedir. Bu nedenle öncü B-ALL multi-genetik, heterojen ve birden çok tanımlanmış alt grubunun olmasının yanı sıra henüz sınıflandırılması mümkün olmayan, prognostik faktörler ışığında ayrımı yapılması muhtemel olan birden çok öncü B-ALL alt tipi mevcut olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Roberts KG, Mullighan CG. Genomics in acute lymphoblastic leukaemia: insights and treatment implications. *Nature reviews Clinical oncology*, 2015;12(6):344-57.
2. Mullighan CG, Downing JR. Genome-wide profiling of genetic alterations in acute lymphoblastic leukemia: recent insights and future directions. *Leukemia*, 2009 J;23(7):1209-18.
3. Berg SL, Steuber P, Poplack DG. Clinical manifestations of acute lymphoblastic leukemia. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, et al., editors. *Hematology Basic principles and practice*. Philadelphia; 2005. p. 1155-62.
4. Smith M, Arthur D, Camitta B, et al. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*; 1996;14(1):18-24.
5. Gokbuget N, Hoelzer D. Recent approaches in acute lymphoblastic leukemia in adults. *Reviews in clinical and experimental hematology*, 2002;6(2):114-41; discussion 200-2.
6. Durmaz ÖE. B hücre aktivasyonu ve antikor üretimi B cell activation and antibody. *Türkderm*, 2013;47(1):24-7.
7. Schwab CJ, Chilton L, Morrison H, et al. Genes commonly deleted in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: association with cytogenetics and clinical features. *Haematologica*, 2013 ;98(7):1081-8.
8. Harrison CJ. Targeting signaling pathways in acute lymphoblastic leukemia: new insights. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2013;:118-25.
9. Parikh NI, Vasan RS. Assessing the clinical utility of biomarkers in medicine. *Biomarkers in medicine*, 2007;1(3):419-36.
10. Strimbu K, Tavel JA. What are biomarkers? *Current opinion in HIV and AIDS*, 2010;5(6):463-6.
11. Oikawa T. ETS transcription factors: possible targets for cancer therapy. *Cancer science*. 2004;95(8):626-33.
12. Rashed RA, Kadry DY, El Taweel M, Abd El Wahab N, Abd El Hameed T. Relation of BAALC and ERG Gene Expression with Overall Survival in Acute Myeloid Leukemia Cases. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2015;16(17):7875-82.
13. <http://www.ensembl.org/index.html>. [cited; Available from:]
14. Siddique HR, Rao VN, Lee L, Reddy ES. Characterization of the DNA binding and transcriptional activation domains of the erg protein. *Oncogene*. 1993 Jul;8(7):1751-5.
15. Bock J, Mochmann LH, Schlee C, et al. ERG transcriptional networks in primary acute leukemia cells implicate a role for ERG in deregulated kinase signaling. *PloS one*. 2013;8(1):e52872.
16. Eid MA, Attia M, Abdou S, et al. BAALC and ERG expression in acute myeloid leukemia with normal karyotype: impact on prognosis. *International journal of laboratory hematology*. 2010 Apr;32(2):197-205.
17. Pigazzi M, Masetti R, Martinolli F, et al. Presence of high-ERG expression is an independent unfavorable prognostic marker in MLL-rearranged childhood myeloid leukemia. *Blood*. 2012 Jan 26;119(4):1086-7; author reply 7-8.
18. Salek-Ardakani S, Smooha G, de Boer J, et al. ERG is a megakaryocytic oncogene. *Cancer research*. 2009 Jun 1;69(11):4665-73.
19. Marcucci G, Baldus CD, Ruppert AS, et al. Overexpression of the ETS-related gene, ERG, predicts a worse outcome in acute myeloid leukemia with normal karyotype: a Cancer and Leukemia Group B study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005 Dec 20;23(36):9234-42.
20. Huber RG, Fan H, Bond PJ. The Structural Basis for Activation and Inhibition of ZAP-70 Kinase Domain. *PLoS computational biology*. 2015 Oct;11(10):e1004560.
21. Saito T, Matsuda Y, Ito H, Fusaki N, Hori T, Yamamoto T. Localization of Zap70, the gene for a T cell-specific protein tyrosine kinase, to mouse and rat chromosomes by fluorescence in situ hybridization and molecular genetic linkage analyses. *Mammalian genome : official journal of the International Mammalian Genome Society*. 1997 Jan;8(1):45-6.
22. Chen L, Widhopf G, Huynh L, et al. Expression of ZAP-70 is associated with increased Bcell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2002 Dec 15;100(13):4609-14.
23. Chakupurakal G, Bell A, Griffiths M, Wandroo F, Moss P. Analysis of ZAP70 expression in adult acute lymphoblastic leukaemia by real time quantitative PCR. *Molecular cytogenetics*. 2012;5(1):22.
24. Kong GH, Bu JY, Kurosaki T, Shaw AS, Chan AC. Reconstitution of Syk function by the ZAP-70 protein tyrosine kinase. *Immunity*. 1995 May;2(5):485-92.
25. Ebeid E, Kamel M, Moussa H, Galal U. ZAP-70 as a possible prognostic factor in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*. 2008 Jun;20(2):121-6.
26. Wandroo F, Bell A, Darbyshire P, et al. ZAP-70 is highly expressed in most cases of childhood pre-B cell acute lymphoblastic leukemia. *International journal of laboratory hematology*. 2008 Apr;30(2):149-57.
27. Crespo M, Villamor N, Gine E, et al. ZAP-70 expression in normal pro/pre B cells, mature B cells, and in B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2006 Feb 1;12(3 Pt 1):726-34.
28. Tasian SK, Loh ML. Understanding the biology of CRLF2-overexpressing acute lymphoblastic leukemia. *Critical reviews in oncogenesis*. 2011;16(1-2):13-24.
29. Quentmeier H, Drexler HG, Fleckenstein D, et al. Cloning of human thymic stromal lymphopoietin (TSLP) and signaling mechanisms leading to proliferation. *Leukemia*. 2001 Aug;15(8):1286-92.
30. Ziegler SF. The role of thymic stromal lymphopoietin (TSLP) in allergic disorders. *Current opinion in immunology*. 2010 Dec;22(6):795-9.
31. Zhong J, Sharma J, Raju R, et al. TSLP signaling pathway map: a platform for analysis of TSLP-mediated signaling. *Database : the journal of biological databases and curation*. 2014;2014:bau007.
32. Rochman Y, Leonard WJ. The role of thymic stromal lymphopoietin in CD8+ T cell homeostasis. *Journal of immunology*. 2008 Dec 1;181(11):7699-705.
33. Scheeren FA, van Lent AU, Nagasawa M, et al. Thymic stromal lymphopoietin induces early human B-cell proliferation and differentiation. *European journal of immunology*. 2010 Apr;40(4):955-65.
34. Yoda A, Yoda Y, Chiaretti S, et al. Functional screening identifies CRLF2 in precursor Bcell acute lymphoblastic leukemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2010 Jan 5;107(1):252-7.

35. Harvey RC, Mullighan CG, Chen IM, et al. Rearrangement of CRLF2 is associated with mutation of JAK kinases, alteration of IKZF1, Hispanic/Latino ethnicity, and a poor outcome in pediatric B-progenitor acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2010 Jul 1;115(26):5312-21.
36. Harrison CJ. Targeting signaling pathways in acute lymphoblastic leukemia: new insights. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2013;2013:118-25.
37. Mullighan CG, Collins-Underwood JR, Phillips LA, et al. Rearrangement of CRLF2 in B-progenitor- and Down syndrome-associated acute lymphoblastic leukemia. *Nature genetics*. 2009 Nov;41(11):1243-6.
38. Roll JD, Reuther GW. CRLF2 and JAK2 in B-progenitor acute lymphoblastic leukemia: a novel association in oncogenesis. *Cancer research*. 2010 Oct 1;70(19):7347-52.
39. Ensor HM, Schwab C, Russell LJ, et al. Demographic, clinical, and outcome features of children with acute lymphoblastic leukemia and CRLF2 deregulation: results from the MRC ALL97 clinical trial. *Blood*. 2011 Feb 17;117(7):2129-36.
40. Schindler CW. Series introduction. JAK-STAT signaling in human disease. *The Journal of clinical investigation*. 2002 May;109(9):1133-7.
41. Tefferi A. Novel mutations and their functional and clinical relevance in myeloproliferative neoplasms: JAK2, MPL, TET2, ASXL1, CBL, IDH and IKZF1. *Leukemia*. 2010 Jun;24(6):1128-38.
42. Er TK, Lin SF, Chang JG, et al. Detection of the JAK2 V617F missense mutation by high resolution melting analysis and its validation. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2009 Oct;408(1-2):39-44.
43. Veneri D, Capuzzo E, de Matteis G, et al. Comparison of JAK2V617F mutation assessment employing different molecular diagnostic techniques. *Blood transfusion = Trasfusione del sangue*. 2009 Jul;7(3):204-9.
44. McLornan D, Percy M, McMullin MF. JAK2 V617F: a single mutation in the myeloproliferative group of disorders. *The Ulster medical journal*. 2006 May;75(2):112-9.
45. Vladareanu AM, Muller-Tidow C, Bumbea H, Radesi S. Molecular markers guide diagnosis and treatment in Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative disorders (Review). *Oncology reports*. 2010 Mar;23(3):595-604.
46. Mullighan CG, Zhang J, Harvey RC, et al. JAK mutations in high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2009 Jun 9;106(23):9414-8.
47. Georgopoulos K, Moore DD, Derfler B. Ikaros, an early lymphoid-specific transcription factor and a putative mediator for T cell commitment. *Science*. 1992 Oct 30;258(5083):80812.
48. Joshi I, Yoshida T, Jena N, et al. Loss of Ikaros DNA-binding function confers integrin-independent survival on pre-B cells and progression to acute lymphoblastic leukemia. *Nature immunology*. 2014 Mar;15(3):294-304.
49. Yoshida T, Georgopoulos K. Ikaros fingers on lymphocyte differentiation. *International journal of hematology*. 2014 Sep;100(3):220-9.
50. van der Sligte NE, Scherpen FJ, Ter Elst A, Guryev V, van Leeuwen FN, de Bont ES. Effect of IKZF1 deletions on signal transduction pathways in Philadelphia chromosome negative pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (BCP-ALL). *Experimental hematology & oncology*. 2015;4:23.
51. Winandy S, Wu P, Georgopoulos K. A dominant mutation in the Ikaros gene leads to rapid development of leukemia and lymphoma. *Cell*. 1995 Oct 20;83(2):289-99.
52. Waanders E, van der Velden VH, van der Schoot CE, et al. Integrated use of minimal residual disease classification and IKZF1 alteration status accurately predicts 79% of relapses in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2011 Feb;25(2):254-8.
53. Mullighan CG, Su X, Zhang J, et al. Deletion of IKZF1 and prognosis in acute lymphoblastic leukemia. *The New England journal of medicine*. 2009 Jan 29;360(5):470-80.
54. Dai YE, Tang L, Healy J, Sinnett D. Contribution of polymorphisms in IKZF1 gene to childhood acute leukemia: a meta-analysis of 33 case-control studies. *PLoS one*. 2014;9(11):e113748.
55. de Rooij JD, Beuling E, van den Heuvel-Eibrink MM, et al. Recurrent deletions of IKZF1 in pediatric acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2015 Sep;100(9):1151-9.
56. Shang Z, Zhao Y, Zhou K, Xu Y, Huang W. PAX5 alteration-associated gene-expression signatures in B-cell acute lymphoblastic leukemia. *International journal of hematology*. 2013 May;97(5):599-603.
57. Holmes ML, Pridans C, Nutt SL. The regulation of the B-cell gene expression programme by Pax5. *Immunology and cell biology*. 2008 Jan;86(1):47-53.
58. Nutt SL, Busslinger M. Monoallelic expression of Pax5: a paradigm for the haploinsufficiency of mammalian Pax genes? *Biological chemistry*. 1999 Jun;380(6):601-11.
59. Cobaleda C, Schebesta A, Delogu A, Busslinger M. Pax5: the guardian of B cell identity and function. *Nature immunology*. 2007 May;8(5):463-70.
60. Iacobucci I, Lonetti A, Paoloni F, et al. The PAX5 gene is frequently rearranged in BCR-ABL1-positive acute lymphoblastic leukemia but is not associated with outcome. A report on behalf of the GIMEMA Acute Leukemia Working Party. *Haematologica*. 2010 Oct;95(10):1683-90.
61. Heltemes-Harris LM, Willette MJ, Ramsey LB, et al. Ebf1 or Pax5 haploinsufficiency synergizes with STAT5 activation to initiate acute lymphoblastic leukemia. *The Journal of experimental medicine*. 2011 Jun 6;208(6):1135-49.
62. Miller CB, Mullighan CG, Su X, et al. Pax5 Haploinsufficiency cooperates with BCR-ABL1 to induce acute lymphoblastic leukemia. *ASH Annu Meeting*; 2008. p. 112-293.
63. Familiades J, Bousquet M, Lafage-Pochitaloff M, et al. PAX5 mutations occur frequently in adult B-cell progenitor acute lymphoblastic leukemia and PAX5 haploinsufficiency is associated with BCR-ABL1 and TCF3-PBX1 fusion genes: a GRAALL study. *Leukemia*. 2009 Nov;23(11):1989-98.
64. Shang Z, Zhao Y, Zhou K, Xu Y, Huang W. PAX5 alteration-associated gene-expression signatures in B-cell acute lymphoblastic leukemia. *International journal of hematology*. 2013 May;97(5):599-603.
65. Shah S, Schrader KA, Waanders E, et al. A recurrent germline PAX5 mutation confers susceptibility to pre-B cell acute lymphoblastic leukemia. *Nature genetics*. 2013 Oct;45(10):1226-31.
66. Fazio G, Daniele G, Cazzaniga V, et al. Three novel fusion transcripts of the paired box 5 gene in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2015 Jan;100(1):e14-7.
67. Denk D, Nebral K, Bradtke J, et al. PAX5-AUTS2: a recurrent fusion gene in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia research*. 2012 Aug;36(8):e178-81.
68. Boller S, Grosschedl R. The regulatory network of B-cell differentiation: a focused view of early B-cell factor 1 function. *Immunological reviews*. 2014 Sep;261(1):102-15.
69. Liao D. Emerging roles of the EBF family of transcription factors in tumor suppression. *Molecular cancer research : MCR*. 2009 Dec;7(12):1893-901.

70. Hagman J, Gutch MJ, Lin H, Grosschedl R. EBF contains a novel zinc coordination motif and multiple dimerization and transcriptional activation domains. *The EMBO journal*. 1995 Jun 15;14(12):2907-16.
71. Hagman J, Ramirez J, Lukin K. B lymphocyte lineage specification, commitment and epigenetic control of transcription by early B cell factor 1. *Current topics in microbiology and immunology*. 2012;356:17-38.
72. Heltemes-Harris LM, Willette MJ, Ramsey LB, et al. Ebf1 or Pax5 haploinsufficiency synergizes with STAT5 activation to initiate acute lymphoblastic leukemia. *The Journal of experimental medicine*. 2011 Jun 6;208(6):1135-49.
73. Liao D. Emerging roles of the EBF family of transcription factors in tumor suppression. *Molecular cancer research : MCR*. 2009 Dec;7(12):1893-901.
74. Prasad MA, Ungerback J, Ahsberg J, et al. Ebf1 heterozygosity results in increased DNA damage in pro-B cells and their synergistic transformation by Pax5 haploinsufficiency. *Blood*. 2015 Jun 25;125(26):4052-9.
75. Gyory I, Boller S, Nechanitzky R, et al. Transcription factor Ebf1 regulates differentiation stage-specific signaling, proliferation, and survival of B cells. *Genes & development*. 2012 Apr 1;26(7):668-82.
76. Iyer NG, Ozdag H, Caldas C. p300/CBP and cancer. *Oncogene*. 2004 May 24;23(24):4225-31.
77. Blobel GA. CREB-binding protein and p300: molecular integrators of hematopoietic transcription. *Blood*. 2000 Feb 1;95(3):745-55.
78. Cho EC, Mitton B, Sakamoto KM. CREB and leukemogenesis. *Critical reviews in oncogenesis*. 2011;16(1-2):37-46.
79. Mullighan CG, Zhang J, Kasper LH, et al. CREBBP mutations in relapsed acute lymphoblastic leukaemia. *Nature*. 2011 Mar 10;471(7337):235-9.
80. Malinowska-Ozdowy K, Frech C, Schonegger A, et al. KRAS and CREBBP mutations: a relapse-linked malicious liaison in childhood high hyperdiploid acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2015 Aug;29(8):1656-67.
81. Inthal A, Zeitlhofer P, Zeginigg M, et al. CREBBP HAT domain mutations prevail in relapse cases of high hyperdiploid childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2012 Aug;26(8):1797-803.
82. Ma X, Edmonson M, Yergeau D, et al. Rise and fall of subclones from diagnosis to relapse in pediatric B-acute lymphoblastic leukaemia. *Nature communications*. 2015;6:6604.
83. Huether R, Dong L, Chen X, et al. The landscape of somatic mutations in epigenetic regulators across 1,000 paediatric cancer genomes. *Nature communications*. 2014;5:3630.
84. Zhang Z, Burch PE, Cooney AJ, et al. Genomic analysis of the nuclear receptor family: new insights into structure, regulation, and evolution from the rat genome. *Genome research*. 2004 Apr;14(4):580-90.
85. Tao Y, Williams-Skipp C, Scheinman RI. Mapping of glucocorticoid receptor DNA binding domain surfaces contributing to transrepression of NF-kappa B and induction of apoptosis. *The Journal of biological chemistry*. 2001 Jan 26;276(4):2329-32.
86. Hecht K, Carlstedt-Duke J, Stierna P, Gustafsson J, Bronnegard M, Wikstrom AC. Evidence that the beta-isoform of the human glucocorticoid receptor does not act as a physiologically significant repressor. *The Journal of biological chemistry*. 1997 Oct 17;272(42):26659-64.
87. Hayashi R, Wada H, Ito K, Adcock IM. Effects of glucocorticoids on gene transcription. *European journal of pharmacology*. 2004 Oct 1;500(1-3):51-62.
88. Prima V, Depoix C, Masselot B, Formstecher P, Lefebvre P. Alteration of the glucocorticoid receptor subcellular localization by non steroidal compounds. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2000 Jan-Feb;72(1-2):1-12.
89. Longui CA, Vottero A, Adamson PC, et al. Low glucocorticoid receptor alpha/beta ratio in T-cell lymphoblastic leukemia. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*. 2000 Oct;32(10):401-6.
90. Ray A, Prefontaine KE. Physical association and functional antagonism between the p65 subunit of transcription factor NF-kappa B and the glucocorticoid receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1994 Jan 18;91(2):752-6.
91. Haarman EG, Kaspers GJ, Pieters R, Rottier MM, Veerman AJ. Glucocorticoid receptor alpha, beta and gamma expression vs in vitro glucocorticoid resistance in childhood leukemia. *Leukemia*. 2004 Mar;18(3):530-7.
92. Bhadri VA, Trahair TN, Lock RB. Glucocorticoid resistance in paediatric acute lymphoblastic leukaemia. *Journal of paediatrics and child health*. 2012 Aug;48(8):634-40.
93. Ho GA, Odenwald E, Reiter A, Sauter S, Riehm H. Lack of correlation between glucocorticoid receptor levels, response to prednisone monotherapy and relapse-free survival in childhood leukemia. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1991;18(3):530-7.
94. Haarman EG, Kaspers GJ, Pieters R, et al. In vitro glucocorticoid resistance in childhood leukemia correlates with receptor affinity determined at 37 degrees C, but not with affinity determined at room temperature. *Leukemia*. 2002 Sep;16(9):1882-4.
95. Longui CA, Vottero A, Adamson PC, et al. Low glucocorticoid receptor alpha/beta ratio in T-cell lymphoblastic leukemia. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*. 2000 Oct;32(10):401-6.
96. Labuda M, Gahier A, Gagne V, Moghrabi A, Sinnott D, Krajcinovic M. Polymorphisms in glucocorticoid receptor gene and the outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Leukemia research*. 2010 Apr;34(4):492-7.
97. Tissing WJ, Meijerink JP, Brinkhof B, et al. Glucocorticoid-induced glucocorticoidreceptor expression and promoter usage is not linked to glucocorticoid resistance in childhood ALL. *Blood*. 2006 Aug 1;108(3):1045-9.