



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.**DergiPark**
AKADEMİK
ev sahipliğinde



14 Mart Tıp Bayramı ve Tıbbiyeli Ruhu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, ülkemizin sağlık temalı ilk devlet üniversitesi olduğu gibi dünyanın da en büyük sağlık üniversitesidir. Üniversitemiz, Sultan II.Abdülhamit Han tarafından yaptırılan binada, "Geçmiş ile Geleceğe, Geleneği ancak Yenilikçi" anlayışıyla ülkemizin ilk modern tıp okulu olan Mekteb-i Tıbbiyye-i Şahane'nin devamı olarak kurulmuş olup İstanbul, Ankara, Somali ve Sudan'daki külliyelerde eğitim faaliyetlerini sürdürmektedir.

Mekteb-i Tıbbiyye-i Şahane, 1903-1909 yılları arasında önce sadece Askeri Tıp Mektebi iken, daha sonra sivil tıp mektebi olarak da hizmet vermiştir. Karşısında bulunan Haydarpaşa Asker Hastanesi, yeraltı tüneli ve raylı sistemle mekteple bağlantı sağlanarak öğrenciler için eğitim hastanesi olarak kullanılmıştır.

1918 yılında biten Birinci Dünya Savaşı'nın ardından Mondros Mütarekesi imzalanmış, itilaf devletleri İstanbul'u işgal etmişti. İşgal kuvvetlerine ait gemiler Marmara Denizi'nde konuşlanırken, o sırada Haydarpaşa'daki Tıbbiyye'de ders gören öğrenciler bu manzarayı okulun pencerelerinden hüznünlü gözlerle izliyorlardı. Dersin hocası Tevfik Salim Sağlam öğrencilerine dönerek telaşlanmalarını söyledi. Çünkü bu milletin ordusu asla mağlup olmamıştı. Ancak işgal kuvvetleri kısa süre içerisinde İstanbul'daki resmi kurumlara asker yerleştirmeye başlamış, Tıbbiye binası da İngilizler tarafından işgal edilmişti. Okula yerleşen İngiliz askerleri, yatılı eğitim alan askeri öğrencilerin yatakhanelerini boşalttıran binanın bu bölümünü karargâh olarak kullanmaya başladılar. Üstelik öğrencilerin karyolarına da el koymuşlardı. Öğrenciler çatı katını yatakhaneye dönüştürerek yer döşeklerini oraya taşıdılar. Çok sayıda öğrencinin ancak sıkışık bir vaziyette konaklayabildiği bu mekân öğrenciler arasında daha sonra Hangar Palas olarak anılacaktı.

İngilizler bununla da yetinmeyerek askeri öğrencilerin derslere üniformalarıyla katılmasını yasaklamıştı. Savaşın yeni çıkmış bir milletin evlatları olarak çoğu askeri tıbbiyelinin üniformadan başka üstüne giyebileceği başka bir kıyafeti yoktu. Öğrenciler çaresizce derslere pijamalarıyla devam etmek zorunda kaldılar. Bu durum asker bir milletin asker tabip adaylarının gururuna dokunuyordu.

Birinci Dünya Savaşı boyunca cephelerde görev alan Tıbbiyeliler onca emek sonrasında şimdi memleketin işgal edilmiş olmasından, vatani işgal edenlerin kendilerini düşürdükleri bu onur kırıcı durumdan rahatsızlık duyuyorlardı.

Üzerlerindeki baskıya karşı koymak, baş kaldırmak istiyorlar ancak en ufak bir itirazda bulunanların işgal kuvvetleri tarafından tutuklanıyor, hatta sürgüne gönderiliyor olmasından dolayı temkini de elden bırakamıyorlardı.

İçinde buldukları durumu daha da kötüleştirmeden tepkilerini göstermek için bir yol arayan Tıbbiyeliler, eğitime 1827 yılında başlayan Tıbbiyye'nin 92. kuruluş yıldönümünü kutlama toplantısı tertip etmeye karar verdiler.

Tıbbiyye'nin kuruluş yıldönümü o vakte kadar hiç kutlanmamış değildi. Ancak işgal kuvvetleri öğrencilerin gruplar halinde bulunmasını yasakladığından, öğrencilerin bir araya gelmesi ancak böylece bilimsel temelli bir program vesilesi ile mümkün olabildi. Öğrenciler 14 Mart 1919 tarihinde hocaları ile birlikte Darülfünun Konferans Salonu'nda toplandılar. Programa İngiliz-Amerikan-Fransız Kızılhaç temsilcileri, Fransız Sıhhiye Müfettiş-i Umumi'si'ni de davet etmişlerdi. Program tıbbiyeli Kemal Bey'in okulun kısa bir tarihçesini anlatmasıyla başladı. Kemal Bey konuşmasında tıp eğitiminin Fransızca yerine Türkçe yapılmasını sağlayan Kırmızı Ağız Bey ve diğer hocaların hizmetlerinden de bahsetti. Amerika'da tahsil görmüş olan Dr. Memduh Necdet Bey kurulduğu günden itibaren Tıbbiyye'den 607 Türk, 240 Rum, 170 Ermeni, 79 Musevi, 11 Sırp-Bulgar mezun verildiğini ifade edip, Tıbbiyye'nin Birinci Dünya Savaşı'na katkılarını rakamlarla dile getirdi. İstanbul'un içinde bulunduğu buhranlı duruma dikkat çektikten sonra, sözlerini "Buradayız burada kalacağız... İstanbul bizimdir, çünkü istiklal buradadır" diyerek tamamladığında salon alkışlarla inliyordu.

Tıbbiyeliler bu toplantı ile işgalcilere her koşulda bir araya gelebildiklerini göstermişler, bu vatani düşmana bırakmayacaklarının mesajını vermişlerdi. Tıbbiyye'nin açılış yıldönümü sonraki yıllarda da kutlanmaya devam etti. Tıbbiyelilerin özgürlük için mücadeleleri sadece Tıp Bayramı ile sınırlı kalmadı. Onlar, Milli Mücadele'nin başlatılmasına ve başarıyla kazanılmasına da destek vererek vatanın bağımsızlığa kavuşmasında önemli görevler üstlendiler.

1919 yılından bu yana Tıbbiyeliler Bayramı aralıksız olarak kutlanmakta, her yıl 14 Mart'ta tüm tıbbiyeliler bir araya gelmeyi sürdürmektedirler.

Bu anlayışla bizler de tıpkı 14 Mart 1919'da işgale tepki gösteren öncü meslektaşlarımız gibi, 15 Temmuz hain darbe girişimi gecesinde Mekteb-i Tıbbiyye-i Şahane'nin iki saat kulesi arasında Al Bayrağımızı çekerek aynı ruh ve aynı heyecanla Tıbbiyelilerin hiçbir işgal ve ihanet girişimine boyun eğmeyeceğini gösterdik.

Tıbbiyye'nin, İstanbul'un ve hatta tüm vatanın işgaline karşı baş kaldıran, birlik olan ve mücadele eden Tıbbiyeliler, taşıdıkları Tıbbiyeli ruhu ile bugün de vatanımızın bağımsızlığının teminatı olmaya devam etmektedir.

Prof. Dr. Cevdet ERDÖL
REKTÖR



March 14 Feast of Medicine and The Spirit of Medics

University of Health Sciences is both the first health-themed state university in Turkey and the greatest health university of the world. Our university was founded in the facilities built by Sultan Abdülhamit Han II with the vision, "Transitioning from the past into the future" and "Traditionalist but innovative", and with the mission of founding the first modern medical school, Mektebi Tıbbiye-i Şahane. Our university conducts educational activities in two cities - Istanbul and Ankara - in Turkey in addition to Somalia and Sudan campuses abroad and provides health education on an international level.

While it first served as a military medical school between 1903-1909, Mektebi Tıbbiye-i Şahane later became a civil medical school. The military Hospital of Haydarpaşa which was located opposite to these facilities, was linked to the school with an underground tunnel and rail system and used as a training hospital for the students.

After the World War I ended and the Mondros Armistice Agreement was signed in 1918, the Allies invaded Istanbul. While the ships of the invading forces were being deployed in the Marmara Sea, the medical students in Haydarpaşa were watching this scene from the windows of the school with sadness. Their instructor, Dr. Tefik Salim Sağlam turned to the students and told them not to worry, as the army of this nation had never been defeated.

However, the English forces had started to place their soldiers in the official institutions in Istanbul immediately, and had also invaded the buildings of the Mektebi Tıbbiye-i Şahane. The English soldiers emptied the dormitories of the boarding military students and decided to use that part of the building as their headquarters. They even confiscated the bedsteads of the students. The students converted the loft into a dormitory and moved their mattresses there. Later on, this place was called "Hangar Palace" by the students, as a lot of students could only be accommodated in a very cramped area.

The English also forbade the military students to participate to lessons with their uniforms. As the sons of a nation that had just been out of the war, most of the military medics did not have any clothes to put on other than their uniforms. The students had to attend the classes in their pyjamas. This situation hurt the pride of the prospective military doctors of the soldier-nation.

The medics who were on the front line during the First World War, were uncomfortable with the occupation of their nation and being put in a dishonorable situation by the occupiers. Even though they wanted to resist the pressure that was put on them and to rebel, they chose to proceed cautiously due to the fact that people who raised little objections were being arrested and were being sent into exile by the occupation forces.

The medics who were seeking a way to react without making the situation worse, decided to hold a celebration meeting for the 92nd anniversary of the foundation of the Medicine School which started education in 1827.

The anniversary of the foundation of the School of Medicine had never been celebrated until that time. As occupation forces forbade students to be in groups, it could be only possible for students to come together only with the pretext of such a scientific-based program. On March 14, 1919 the students gathered in the conference hall of Ottoman University with their professors. They invited British, American and French Red Cross representatives and a French general who was in charge of Sanitary Inspection Department. The program started with the speech delivered by Mr. Kemal who was a medical student on a brief history of the school. In his speech, Mr. Kemal also stated the services of the Crimean Ağız Bey who started the medical education in Turkish instead of French and talked about the contributions of the other professors. Then, Dr. Memduh Necdet who studied medicine in the United States, stated that 607 Turkish, 240 Greek, 170 Armenian, 79 Jewish and 11 Serbian and Bulgarian students had graduated from the School of Medicine since its foundation. He also reminded the contributions of the School of Medicine to the First World War with figures. After pointing out the depressive situation in Istanbul, he ended his speech by saying "We have been here, and we will be here... Istanbul belongs to us because our independence is here..." After this statement he received a standing ovation. With this meeting, the medics demonstrated that they could come together under any circumstances. Also, they conveyed this very important message that they would not abandon their country to the occupants. The anniversary of the opening of the School of Medicine continued to be celebrated in the following years. Medical students' fight for independence was not only limited to the Medical Feast. They also played a fundamental role in the independence of the country by supporting the initiation and success of the War of Independence.

Since 1919, the Medical Feast has been celebrated and every year on March 14, all medics continue to come together.

Just like our pioneer colleagues who reacted to the occupation on March 14, 1919 by raising the Turkish flag between the two clock towers of Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane, with the same spirit and the same persistence, we raised our flag once again on the night of July 15, 2016 to resist the treacherous coup attempt. We have shown that medics will not surrender to any occupation and betrayal attempt.

Medics who rebelled and fought against the invasion of Istanbul and homeland, continue to be the guarantee of our independence with the same spirit.

Prof. Dr. Cevdet ERDÖL
RECTOR



İçindekiler

Contents

Cilt: 50 Yıl: 2019 Sayı: 1

Volume: 50 Year: 2019 Number: 1

ORJİNAL ARAŞTIRMA (Original Research)

- | | |
|--|--------------|
| İntrauterin Gelişme Geriliği Olan Fetüslerin Doppler Akımları ile Doğumdaki Fetal Kan Ph Değerlerinin Karşılaştırılması | 1-6 |
| <i>Comparision of Doppler Indices and Cord Blood PH Parameters Among Intrauterine Growth Restricted Fetuses</i> | |
| Hasan SÜT, Sevcan Arzu ARINKAN, Emin Erhan DÖNMEZ, Murat MUHCU | |
| Plasental Anjiogeneizde Rol Alan Genlerin Gestasyonel Diyabeti Olan Gebelerde DNA Metilasyon Profilleri | 7-12 |
| <i>DNA Methylation Profiles of Genes Effective in Placental Angiogenesis for Pregnants with Gestational Diabetes</i> | |
| Fatma Selcen ÖNDER, Baha ORAL | |
| Endometrial Polipler ile Normal Endometriyumda Estrogen ve Progesteron Reseptörlerinin Karşılaştırılması | 13-16 |
| <i>Comparison of Estrogen and Progesterone Receptors in Endometrial Polyps and Normal Endometrium</i> | |
| Şahin YÜKSEK, Önder SAKİN, Bülent KARS, Muzaffer Seyhan ÇIKMAN, Ali Doğukan ANĞIN, Engin Ersin ŞİMŞEK | |
| Amazing Supremacy of Thiopental Compared to Propofol in Rat Bronchi with Supramaximal Tonus | 17-20 |
| <i>Supramaximal Tonuslu Rat Bronşlarında Propofol ile Karşılaştırılan Thiopental'in Şaşırtıcı Üstünlüğü</i> | |
| Varlık K. EREL, Ali Onur ERDEM, Hasan ERDOĞAN, Dinçer BİLGİN | |
| İdrar Yolu Enfeksiyonu Olan Yenidoğanların Değerlendirilmesi | 21-25 |
| <i>Evaluation of Newborns with Urinary Tract Infection</i> | |
| Ebru ŞAHİN, Nihan Uygur KÜLCÜ, Züleyha Aysu SAY | |
| Placental Drainage Versus No Placental Drainage After Vaginal Delivery in the Management of Third Stage of Labour | 26-29 |
| <i>Plasental Drenajın Vajinal Doğumun Üçüncü Aşamasının Yönetiminde Etkinliğinin Karşılaştırılması</i> | |
| Evrım Bostancı ERGEN, Çetin KILIÇÇI, Pınar KUMRU, Çiğdem Yayla ABİDE, Ezgi DARICI, Mustafa EROĞLU | |
| Grade I-II Küçük Tümörlü (<4 cm) Endometrioid Tip Endometriyum Kanserinde İnflamasyon Belirteçlerinin Prognostik Faktörler ile İlişkisi | 30-34 |
| <i>Relationship Between Inflammation Markers And Prognostic Factors in Grade I-II Small-Size (<4 Cm) Endometrioid Type Endometrial Carcinoma</i> | |
| Varol GÜLSEREN, Mustafa KOCAER, İlker ÇAKIR, İsa Aykut ÖZDEMİR, Mehmet GÖKÇÜ, Muzaffer SANCI, Kemal GÜNGÖRDÜK | |
| S.B.Ü Haseki Eğitim Araştırma Hastanesi Yenidoğan Kliniği Dört Yıllık Yenidoğan İşitme Taraması Sonuçları | 35-38 |
| <i>Evaluation of Newborn Hearing Screening Results in a Period of Four Years Newborn Hearing Screening Results</i> | |
| Emel ATAĞLU, Demet OĞUZ, Kamuran MUTLUAY, Murat ELEVLI | |
| Düşük Doz Nitrofurantoin ile Postkoital Antimikrobiyal Profilaksinin Premenapozal Gebe Olmayan Kadınlarda Komplike Olmayan Rekurren Uriner Trakt Enfeksiyonlarının Önlenmesinde Etkinliği | 39-41 |
| <i>The Effectiveness of Postcoital Antimicrobial Prophylaxis Low Dose Nitrofurantoin in Uncomplicated Recurrent Urinary Tract Infections Among Non-Pregnant Premenopausal Women</i> | |
| Kemal SANDAL, Murat YASSA, Arzu Bilge TEKİN, Mehmet Akif SARGIN, Niyazi TUĞ | |



İçindekiler

Contents

Cilt: 50 Yıl: 2019 Sayı: 1

Volume: 50 Year: 2019 Number: 1

ORJİNAL ARAŞTIRMA (Original Research)

- | | |
|--|--------------|
| Vajinal Doğum Sonrası Plasentanın Kendiliğinden Ayrılma Zamanının ve Bu Süreyi Etkileyen Faktörlerin Belirlenmesi | 42-45 |
| <i>Determining the Time of Spontaneous Separation of Placenta and the Factors Affecting This Time After Vaginal Delivery</i> | |
| Nihat FARİSOĞULLARI, Zehra Meltem PİRİMOĞLU, Ali D. ANĞIN, Önder SAKİN, Muzaffer S. ÇIKMAN, Ramazan DENİZLİ | |
| Total Lesion Glycolysis on ¹⁸F-FDG PET/CT of Women with Non-Locally Advanced Breast Cancer: Does it Correlate with CT Density of the Lesion? | 46-49 |
| <i>Lokal Olarak İlerlememiş Meme Kanseri Kadınların ¹⁸F-FDG PET/CT Tetkiklerinde Toplam Lezyon Glikolizi: Lezyonun BT Dansitesi ile Bağlı mı?</i> | |
| Sevin AYZ | |
| Hiperemesis Gravidarumun Gestasyonel Diyabet ve Gebelik Sonuçları Üzerine Etkisi | 50-53 |
| <i>The Effect of Hyperemesis Gravidarum on Gestational Diabetes and Pregnancy Outcomes</i> | |
| Ali Cenk ÖZAY, Özlen Emekçi ÖZAY | |
| Normal Bone Mineral Density Measurements in Pubertal Males and Females: A Cross-Sectional DXA Study Abstract | 54-57 |
| <i>Puberte Dönemindeki Erkeklerde ve Kızlarda Normal Kemik Mineral Yoğunluk Ölçümleri: Kesitsel Bir Dxa Çalışması</i> | |
| Sevin AYZ | |
| Annelerin Doğum Sonrası Depresif Duygusal Bozukluklar Açısından Değerlendirilmesi ve Emzirme Üzerine Etkilerinin Belirlenmesi | 58-62 |
| <i>Evaluation of Maternal Postpartum Depressive Emotional Disorders and Determination of Their Effects on Breastfeeding</i> | |
| Sara EROL, Nilgün ALTUNTAŞ | |
| Prematüre Retinopatisi Sıklığı ve Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi | 63-68 |
| <i>Evaluation of the Incidence and Risk Factors of Retinopathy of Prematurity</i> | |
| Selim SANCAK, Sevilay TOPÇUOĞLU, Gökhan ÇELİK, Murat GÜNAY, Güner KARATEKİN | |
| OLGU SUNUMU (Case Report) | |
| Oftalmopleji ile Başvuran Pediatrik Olguda Nadir Bir Neden: İdiyopatik Orbital Miyozit | 69-71 |
| <i>A Rare Cause Of Ophthalmoplegia in A Pediatric Case: Idiopathic Orbital Myositis</i> | |
| Emek Uyar YALÇIN, Nilüfer Eldeş HACİFAZLIOĞLU, Hatice AKAY, Hacer AKTÜRK, Gökhan ÇELİK, Feyza Mediha YILDIZ | |
| DERLEME (Review) | |
| Fertilite Hemşireliğinde Güncel Uygulamalar: Dünya'dan Örnekler | 72-75 |
| <i>Current Practices in Fertility Nursing: Examples from the World</i> | |
| Merlinda Aluş TOKAT, Sevcan FATA | |

İntrauterin Gelişme Geriliği Olan Fetüslerin Doppler Akımları ile Doğumdaki Fetal Kan Ph Değerlerinin Karşılaştırılması

Comparison of Doppler Indices and Cord Blood PH Parameters Among Intrauterine Growth Restricted Fetuses

Hasan SÜT¹, Sevcan Arzu ARINKAN¹, Emin Erhan DÖNMEZ¹, Murat MUHCU¹

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

ÖZET

Amaç: İntrauterin gelişme geriliği olan fetüslerin Doppler akımları ile doğumdaki kan pH değerlerinin perinatal ve neonatal sonuçlar açısından değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereçler ve Yöntem: Mayıs 2014 ve Ocak 2015 tarihleri arasında intrauterin gelişme geriliği (IUGR) tanısı konan 32 hasta çalışmaya alındı. Hastalar umbilikal arterde akım kaybı olmayan (17 hasta) ve umbilikal arterde akım kaybı (11 hasta) veya ters akım olan (4 hasta) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Ayrıca 3 hastada duktus venosusta ters a dalgası mevcuttu.

Bulgular: Umbilikal arterde akım kaybı olmayan grupta neonatal mortalite görülmezken, umbilikal arterde akım kaybı veya ters akım olan grupta %40 mortalite izlendi. Akım kaybı olmayan grubun doğum ağırlıkları ortalaması (2118 gr), patolojik akım grubundan (968 gr) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (p:0.001). Akım kaybı olmayan grubun apgar 5.dk skor ortalaması (7,65), patolojik akım grubundan (6,27) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (p:0.001). Akım kaybı olmayan grubun yeni doğan yoğun bakım ünitesine yatış süreleri (6,58 gün), patolojik akım grubundan (39,93 gün) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu (p:0.001). Akım kaybı olmayan grupta baz açığı ortalaması(-0,75), patolojik akım grubundan (-5,76) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (p:0.004). Akım kaybı olmayan grubun pH ortalaması (7,33), patolojik akım grubundan (7,24) yüksek saptandı (p:0.016).

Sonuç: İntrauterin gelişme geriliği olan fetüslerin takibinde ve doğum zamanlamasında Doppler ultrasonda umbilikal arter ve ductus venosus ölçümleri güvenle kullanılabilir. İntrauterin gelişme geriliği olan fetüsler duktus venosusta a dalgası kaybı olmadan doğurtmak gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: intrauterin gelişme geriliği, doppler, kord kan gazı

ABSTRACT

Objective: Assessment of pregnancy outcomes among intrauterine growth restricted fetuses with Doppler indices and cord blood gases.

Material and Methods: This study was conducted in May 2014 and January 2015. A total of 32 cases who had intrauterine growth restricted fetuses were included in this study. Cases were grouped as normal flow in the umbilical artery (n=17) and absent or reversed end-diastolic flow in the umbilical artery (11 and 4 cases respectively). In addition to these cases, 3 cases had reversed a waveform in ductus venosus.

İletişim:

Sorumlu Yazar: Sevcan Arzu ARINKAN

Adres: Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğt ve Arş Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye

Tel: +90 (505) 683 7557

E-Posta: pataraa96@gmail.com

Makale Geliş: 26.07.2018

Makale Kabul: 02.01.2019

DOI: http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.421183

Results: There was no neonatal mortality among the cases had normal flow in the umbilical artery. However, mortality rate was %40 (n=6) among the cases had absent or reversed end-diastolic flow. The mean birth weights were 2118gr in the normal group and 968gr in the abnormal umbilical artery Doppler group (p:0.001). The mean Apgar score at 5 minutes was higher in the normal flow group (7,65) than the abnormal umbilical artery Doppler group (6,27) and this difference was statistically significant (p:0.001). The neonatal intensive care admissions were significantly increased in the abnormal group. The mean durations of hospitalization were 6,58 days in normal group and 39,93 days in abnormal group. The mean umbilical arterial pH and base excess were significantly higher in the normal group (p:0.016, p:0.004). The mean umbilical arterial pH of normal group and abnormal group were 7,33 and 7,24 respectively.

Conclusion: There is a strong relationship between pregnancy outcome in IUGR fetuses and abnormal uterine artery doppler waveform (absent or reversed) and ductus venosus waveform. Furthermore, Doppler examination can be safely used to management of these fetuses and to determine delivery time. Also, delivery of IUGR fetuses before detection of absent a wave in the ductus venosus should be considered.

Keywords: intrauterine growth restriction, doppler, cord blood gas

GİRİŞ

İntrauterin gelişme geriliği anlamlı perinatal morbidite ve mortalite oranlarıyla ilişkilidir. Anormal nörolojik gelişim prevalansının yanı sıra fetal ölüm, doğum asfiksisi, mekonyum aspirasyonu, neonatal hipoglisemi ve hipotermi prevalansı da artmıştır (1). Bu durum hem term hem de preterm büyüme kısıtlılığı olan bebekler için geçerlidir (2). İntrauterin gelişme geriliği saptanan gebeliklerin takibi fetal biofizik profil, Nonstres test, Doppler ultrason ile yapılmaktadır. Takiplerde en sık kullanılan Doppler parametreleri umbilikal arter, orta serebral arter ve ductus venozustur. Genellikle önce umbilikal arter sonra mca ve son olarak duktus venozusta patolojik akımlar görünmektedir (3).

Fetüsün büyüme potansiyelini yakalayamaması, perinatal mortalite ve morbiditede önemli derecede risk artışı teşkil eder. Sonuç olarak, obstetrisyen yetersiz büyüme tanımalı, doğru bir şekilde tanıyı koymalı ve sebeplerini bulmaya çalışmalıdır. Büyümede bozukluk, anöploidi ve multifaktoriyal konjenital malformasyonlar veya fetal infeksiyonlar gibi intrensek faktörler sonucu olabilir. Eğer IUGR plasental anomaliler veya maternal hastalıklar sonucu olmuşsa, büyümedeki bozukluk sıklıkla fetal metabolizma için yetersiz substrat ve şiddetli veya hafif derecede oksijen yetersizliği sonucu oluşur. Fetal büyümenin

dikkatli takibi ile birlikte doğum şekli ve zamanının uygun bir biçimde belirlenmesi, elde edilebilecek en iyi sonucu sağlar. Fetal büyümenin ultrasonografik takibi ile birlikte fetal arteriyel ve venöz Doppler akım paternlerinin izlenmesi, fetal durumun değerlendirilmesinde ana noktaları oluşturur.

Intrauterin gelişme geriliği olan fetusların Doppler akımları ile doğumdaki kan pH değerlerinin perinatal ve neonatal sonuçlar açısından değerlendirilmesi amaçlandı. Ayrıca çalışmamızda duktus akımı bozulmadan önce doğum gerçekleştirmesinin perinatal sonuçları düzeltebilecek bir değer bulabilmeyi hedefledik.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma hastanemiz doğumhane ve perinatoloji servisinde intrauterin gelişme geriliği tanısı konan 32 hasta çalışmaya alındı. IUGR tanısı fetal biometrik ölçümlerin 10. persantilin altında olmasına göre takibe alındı (4). Çoğul gebelikler, fetal ve/veya kromozomal anomaliler çalışma dışı bırakıldı. Gestasyonel yaş, son adet tarihi ve ilk trimesterde yapılmış ultrasonografi ölçümlerine göre belirlendi. Ultrason ölçümleri için VOLUSON 730 EXPERT 5MHz sector ultrason probu kullanıldı. Doppler ölçümleri hasta sırt üstü veya hafif sola dönük pozisyonda yapıldı. Tüm hastalarda abdominal çevre, biparietal çap, femur uzunluğu ölçülerek fetal ağırlık hesaplandı. Umblikal arter Doppler ölçümü yapılırken transabdominal olarak umblikal kordun serbest yüzen anslarından ölçüm yapıldı. Ortalama olarak 5 tane arka arkaya hız dalgası analiz için kaydedildi. MCA ölçümü yapılırken talamus ve sfenoid kemiğin kanatlarını içeren aksiyal kesitte orta serebral arterin carotis internadan kaynaklandığı yerin 1/3 proksimalinden ultrason dalgaları ile damar arasındaki açının 0 derece olacak şekilde 5 tane arka arkaya hız dalgası kaydedilerek otomatik ölçüm yapıldı. Ductus Venozus ölçümü yapılırken fetal abdomenin oblik transvers kesitinde umblikal venin abdomene girişinden takip edildi. Umblikal venin portal sinüs kısmına gelindiğinde vena kava inferiorla birleştiği görüldü. Portal sinüs ile vena kava inferior arasındaki aliansing izlenen daha ince kısım duktus venosus olarak belirlendi. 5-7 dalga hız dalgası kaydedildi otomatik ölçüm yapıldı. Bütün ölçümler sırasında fetal solunum ve hareket olmamasına ve uterusun kontraksiyon olmamasına dikkat edildi.

Kord kan gazı alınırken bebek doğduktan hemen sonra ilk solunumu yapmadan kordon klemlendi. Göbekten yaklaşık 10 cm uzağa 2 adet klemp konuldu bunlardan 20 cm uzaklığa 3. klemp konuldu. Göbeğe yakın klemplerin arasından kordon kesildikten sonra bebek alındı. Kalan izole kordondan umblikal arter bulundu. Analizi için 2 cc kan alınarak en geç 15dk içerisinde ABL700 Radiometer kan gazı cihazı ile çalışıldı.

Doppler ölçümleri doğumdan önce 24 saat içerisinde yapıldı. Doğum öncesi maternal intramüsküler 12 mg betametazon injeksiyonu 12 saat ara ile uy-

gulanarak fetal akciğer matürasyonu hızlandırıldı. Doppler ölçümleri, doğum için tek başına bir endikasyon olarak görülmedi. Doğum kararı ancak anormal fetal kalp atım hızı paterni veya düşük skorlu biyofizik profil varlığında verildi.

Neonatal sonuçlar doğumdan sonra 3 aya kadar izlendi. Tanı konulmasından doğuma kadar geçen süre, doğumda kord kan gazı, doğum anındaki gestasyonel yaş, neonatal yoğun bakım ihtiyacı, neonatal yoğun bakım ünitesinde kalma süresi, neonatal mortalite değerlendirildi.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Olguların yaş ortalaması 27.53±6.16 yıl, gebelik süreleri ortalaması 239.31±29.82 gündür. Olguların ductus PI değerleri 0.25 ile 4.57 arasında değişmekte olup, ortalaması 0.98±1.08'dir. Olguların pH değerleri ortalaması 7.29±0.11, baz açığı değerleri ortalaması ise -3.1±5.85 olmaktadır (Tablo 1).

Tablo 1: Çalışma parametrelerinin minimum, maksimum, ortalama ve standart sapma değerleri.

	Min	Max	Ort±SS
Parite	0	3	0,47±0,80
Gebelik Süresi (gün)	181	280	239,31±29,82
Usg Haftası	157	243	207,94±28,95
Mca PI	0,70	2,94	1,41±0,43
Ductus PI	0,25	4,57	0,98±1,08
Ph	6,80	7,40	7,29±0,11
Baz Açığı	-29,7	3,70	-3,1±5,85
Doğum Ağırlığı (gr)	500	2770	1595,47±727,2
Apgar 5.dk	5	9	7,0±1,02
Yenidoğan Yoğun Bakım Yatış Süresi (gün)	0	115	22,22±32,89

Olguların yeni doğan yoğun bakım yatış süreleri ortalaması 22.22±32.89 gündür. Ductus PI düzeyi 3 ve üzerinde olan 3 hastadada ters A dalgası mevcut idi. Bu anne bebekleri postpartum 1. 9. ve 110. günlerde ex oldular.

Olguların 29'unda (%90.6) ductus PI değerinin 3'ün altında olduğu görülmektedir. Olguların 26'sında (%81.3) neonatal kayıp görülmezken, 3'ünde (%9.4) 0-7 gün arasında neonatal kayıp, 2'sinde (%6.3) 7-28 gün arasında ve 1'inde (%3.1) 28 günden sonra neonatal kayıp görülmüştür (Tablo 2).

Tablo 2: Çalışma parametrelerinin dağılımları.

		n	%
Umbilikal Arter PI	0.5-1 PI	8	25
	1-1.5 PI	9	28,1
	End diastolik akım kaybı	11	34,4
	Revers akım	4	12,5
Ductus PI	>3	3	9,4
	<3	29	90,6
Neonatal Kayıp	0-7 gün ölüm	3	9,4
	7-28 gün ölüm	2	6,3
	28 günden sonra ölüm	1	3,1
	Neonatal ölüm olmayan	26	81,3

Patolojik akım olan gruptaki olguların %20'sinde 0-7 gün içinde neonatal kayıp, %13.3'ünde 7-28 gün içinde neonatal kayıp, %6.7'sinde 28 günden sonra neonatal kayıp görülmüş olup, %60'ında neonatal kayıp görülmemiştir (p:0.039). (Tablo 3).

Tablo 3: Umbilikal Arter PI Gruplarına Göre Neonatal Kayıp Değerlendirilmesi.

Neonatal Kayıp	Akım Kaybı Olmayan (n=17)	Patolojik Akım Olan (n=15)	P
	n (%)	n (%)	
0-7 gün ölüm	0 (%0)	3 (%20)	0,039*
7-28 gün ölüm	0 (%0)	2 (%13,3)	
28 günden sonra ölüm	0 (%0)	1 (%6,7)	
Neonatal ölüm olmayan	17 (%100)	9 (%60)	

Ki-kare Test * p<0.05

Akım kaybı olmayan grubun doğum ağırlıkları ortalaması (2118gr), patolojik akım grubundan (968 gr) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (p:0.001). Akım kaybı olmayan grubun apgar 5.dk skoru ortalaması, patolojik akım olanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p:0.001). Akım kaybı olmayan grubun yeni doğan yoğun bakım ünitesine yatış süreleri (6,58 gün), patolojik akım grubundan (39,93 gün) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu (p:0.001). Akım kaybı olmayan grupta baz açığı ortalaması (-0,75), patolojik akım grubundan (-5,76) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (p:0.004). Akım kaybı olmayan grubun pH ortalaması (7,33), patolojik akım grubundan (7,24) yüksek saptandı (p:0.016) (Tablo 4).

Tablo 4: Umbilikal Arter PI Gruplarına Göre Değerlendirmeler.

	Akım Kaybı Olmayan (n=17)	Patolojik Akım Olan (n=15)	p
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
Doğum Ağırlığı(gr)	2148,82 ± 380,11	968,33 ± 461,12	10,001**
Apgar 5.dk	7,65 ± 0,61 (8)	6,27 ± 0,88 (7)	20,001**
Yeni Doğan Yoğun Bakım Yatış Süresi (gün)	6,58 ± 11,63 (0)	39,93 ± 40,10 (29)	20,001**
Baz Açığı	-0,75 ± 2,41 (-0,6)	-5,76 ± 7,41 (-3,7)	20,004**
Ph	7,33±0,04	7,24 ± 0,15	10,016*

1- Student t Test, 2- Mann-Whitney U Test, * p<0.05, ** p<0.01

TARTIŞMA

Ductus venosus, üst fetal abdomenin transvers kesitinde, umbilikal venden çıktığı yerde en kolay görüntülenebilir. Renkli Doppler'de, DV'daki nispeten yüksek akım hızı, onun çevre damarlardan kolayca ayırt edilmesini sağlar. Pulsed Doppler incelemede en tutarlı ölçümler, DV' un başlangıç ve orta kısımlarından elde edilen FVW' da yapılabilir. Normal şartlarda DV' daki kan akımı tüm kalp siklusu süresince ileri doğru ve bifazik karakterdedir. İlk akım piki ventriküler sistole karşılık gelir (S dalgası), ikincisi ise ventriküler diastol sırasında oluşur (D dalgası). Bu iki dalgayı takiben atrial kontraksiyon sırasında akım hızı yavaşlaması söz konusudur (A dalgası). Olguların % 11' inde D dalgası belirgin olmayabilir ve % 3' ünde A dalgası görülmeyebilir (5). Vena cava inferiorun tersine, normal fetuslarda atrial kontraksiyon esnasında DV' da ters akım gözlenmez. Düzgün bir FVW elde edilebilmesi için Doppler ölçümleri, fetal hareket ve solunumun olmadığı dönemlerde yapılmalıdır. Fetal hipokside, atrial kontraksiyon sırasında A dalgasının amplitüdünde önemli bir azalma, hatta bazen ters akım izlenmektedir, ancak yüksek sistolik akım hızı değişmemektedir (5). Atrial kontraksiyon sırasındaki akım yavaşlaması, diastol sonu ventriküler basıncın artmış olması ve miyokardial yetmezliğe bağlanmaktadır. DV' da dilatasyon olduğunda, atrial kontraksiyon sırasında akım hızının yavaşladığı, hatta ters akım oluşabildiği ve maksimum sistolik akım hızının ise sabit kaldığı dökümanite edilmiştir (6).

Fetal asidoz ile DV S/A oranı ve PIV arasında iyi bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (7, 8). Rizzo ve ark. IUGR fetuslarda kardiotokografide geç deselerasyonlar oluşmadan önceki dönemde, DV S/A oranında progresif bir artış olduğunu belirlemişlerdir ve S/A oranı 95. persantilin üzerinde olan fetuslarda perinatal sonuçlar daha kötü bulunmuştur (9). Baschat ve ark. 236 ağır IUGR olgusunu biofizik profil ve arteriel-venöz Doppler ile izledikleri çalışmalarında, biofizik profildeki kötüleşmeden önceki dönemde arteriel ve venöz Doppler indekslerinde progresif bir kötüleşme izlemişlerdir; özellikle biofizik profilin bozulmasından önceki 4 gün içinde DV ve umbilikal arterde hızlanmış bir kötüleşme saptamışlardır (10). Hecher ve ark. 32. haftadan önceki IUGR gebeliklerde, DV' da pulsatilite artışı ve kısa dönem variabilite azalmasının kötü prognostik göstergeler olduğunu ve doğumun gerçekleştirilmesi gerektiğini bildirmişlerdir (11). Bir çalışmada Miiller ve ark. AREDF bulgusu olan fetuslarda, kısa dönem perinatal sonuçlar (umbilikal arter pH, baz fazlalığı, intraventriküler hemoraji ve mortalite) ile DV-PI ve DV diastol sonu akım hızı arasında önemli korelasyon olduğunu göstermişlerdir (12). Kısa dönem perinatal sonuçlarla arteriel Doppler (umbilikal arter ve MCA) sonuçları arasında önemli bir korelasyon olmamıştır (13). Miller ve ark. bu sonuçlara dayanarak, özellikle 32. haftanın altındaki IUGR fetusların DV Doppler ölçümleri ile izlenmesi

sayesinde, fetal morbidite ve mortalite riski artmadan gebeliğin bir süre daha uzatılabileceği ve böylece perinatal sonuçların iyileştirilebileceği sonucuna varmışlardır (13).

Perinatal morbidite ve mortalite, doğum ağırlığı göz önüne alındığında 10. persantilden 1. persantile doğru önemli bir şekilde artar (5). Genel olarak 38. ile 42. haftalar arasında 1500 - 2500 gram ağırlığında doğan infantlar, 10. - 90. persantiller arasında doğanlardan 5-30 kat fazla perinatal mortalite ve morbiditeye sahiptir. Bu oran 1500 gramdan küçük yenidoğanlarda katlanarak artmaktadır (6). 38 - 40 haftalar arasında doğan 1250 gramlık bir yenidoğan, eşit ağırlıkta 32. haftada doğan bir infanttan daha yüksek bir mortalite hızına sahiptir.

Intrauterin gelişme geriliği fetuslarda anormal umbilikal arter FVW saptandığında preterm doğum, azalmış doğum ağırlığı, oligohidramnios, yenidoğan yoğun bakımda hospitalizasyon, hastanede uzun kalma süresi gibi olumsuz perinatal sonuçlara daha sık rastlanmaktadır (14, 15). Yapılan bir meta-analizde, IUGR olan fetuslarda umbilikal arter Doppler sonografisinin kullanımıyla perinatal mortalitenin %38'den fazla azaltılabildiği ve perinatal sonuçların düzeldiği belirtilmektedir (16).

Intrauterin gelişme geriliğinde hem fetal durum, hem de prematüritenin yol açtığı neonatal komplikasyonlar perinatal sonuçlarda kötüleşmeye ve intraventriküler kanamada risk artışına yol açmaktadır. Erken gebelik döneminde de diyastol sonu akımının olmaması veya ters akımın izlenmesinin, neonatal intraventriküler hemoraji ile ilgili yüksek riski beraberinde getirdiği gösterilmiştir (17).

Özyüncü Ö. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada umbilikal arterde akım kaybı ve revers akım saptanan grup ile duktus venosus PI'yi yüksek saptanan, a dalgası kaybı ve ters a dalgası saptanan gruplarda umbilikal arter ve duktus venosus akım paterni normal izlenen gruba göre kord kanı ph değerleri daha düşük, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı ve neonatal mortalite daha yüksek saptandı (18). Bizim çalışmamızda da umbilikal arterde akım kaybı ve duktus venosus PI'yi yüksek saptanan, a dalgası kaybı ve ters a dalgası izlenen gruplarda kord kanı ph değerleri daha düşük saptadık. Yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı ve neonatal mortaliteye de daha yüksek saptadık. Umbilikal arterde diyastol sonu akım olan grupta neonatal mortalite izlenmezken, Umbilikal arterde diyastol sonu akım kaybı ve revers akım olan grupta neonatal mortalite %33 olarak izlendi. Duktus venosus da ters a dalgası olan hastalarda (3 hasta) mortalite %100 olarak izlendi.

O. M. Turan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada umbilikal arterde end diyastolik akım kaybı ve ters akım saptanan hastalar ile duktus venosusda a dalga kaybı ve ters a dalgası izlenen hastalarda doğum kiloları ort:420gr, kord kanında ph<7,2 %32,4 ve

5. dakika apgar skorları <7:%30 olarak saptanırken, umbilikal arterde akım kaybı izlenmeyen ve duktus venosusda patolojik a dalgası izlenmeyen grupta doğum kiloları ort: 1150gr, kord kanı phsı<7,2 %24,8 ve 5. dakika apgar skorları <7 %4 olarak saptandı (19).

Bizim çalışmamızda umbilikal arterde end diyastolik akım kaybı ve ters akım saptanan hastalar ile duktus venosusda a dalga kaybı ve ters a dalgası izlenen hastalarda doğum kiloları ort:968gr,kord kanında ph ortalaması 7,24 ve 5.dakika apgar skorları ort: 6,27 olarak saptanırken, umbilikal arterde akım kaybı izlenmeyen ve duktus venosusda patolojik a dalgası izlenmeyen grupta doğum kiloları ort: 2148gr, kord kanı phsı ort : 7,3 ve 5.dakika apgar skorları ort: 7,65 olarak saptadık.

Cosmi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, neonatal ölüm oranı, umbilikal arterinde diyastol sonu akım kaybı veya ters akım bulunan fetuslarda daha yüksek bulunmuştur (20). Ayrıca bu çalışmada umbilikal arter dopplerinde diyastol sonu akım kaybı veya ters akım bulunan, düşük doğum tartılı, intrauterin gelişme geriliği risk faktörüne sahip fetuslarda, perinatal morbidite ve mortaliteyi de yüksek bulduk. Bizim çalışmamızda da umbilikal arterinde diyastol sonu akım kaybı veya ters akım bulunan fetuslarda normal umbilikal akım saptanan fetuslara göre daha yüksek neonatal ölüm oranı (%40 a %0) daha düşük doğum tartısı (968 gr'a 2148 gr) , daha uzun süre yoğunbakım yatış süresi (39,93 güne 6,58 gün) saptandı.

Müller ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada umbilikal arter diyastol sonu akım kaybı bulgusu olan fetuslarda, kısa dönem perinatal sonuçlar (umbilikal arter pH, baz fazlalığı, mortalite) ile DV-PI ve DV end-diyastolik akım hızı arasında önemli korelasyon olduğunu gösterdiler (21). Bizim çalışmamızda da umbilikal arterde diyastol sonu akım kaybı veya ters akım saptanan fetuslarda daha kötü perinatal sonuçlar saptandı. Fetal mortalite umbilikal arterde akım kaybı veya ters akım saptanan grupta %40 olarak saptanırken diyastol sonu umbilikal arterde akım olan grupta mortalite saptanmadı. Fetal kord kan gazı patolojik umbilikal akım olan grupta daha düşük görülürken baz açığı patolojik grupta daha düşük saptandı. Müller ve arkadaşlarının bu sonuçlara dayanarak, özellikle IUGR fetusların DV Doppler ölçümleri ile izlenmesi sayesinde, fetal morbidite ve mortalite riski artmadan gebeliğin bir süre daha uzatılabileceği ve böylece perinatal sonuçların iyileştirilebileceği sonucuna vardılar. Bizim çalışmamızda duktus venosusta ters a dalgası saptanan 3 hastada postpartum ex görüldü. Umbilikal arterde akım kaybı veya revers akım gözlenen fetusların takibinde duktus venosusta a dalgası kaybı olmadan doğurtmak daha mantıklı görünmektedir. Bizim çalışmamızdaki sınırlı hasta sayısı nedeniyle doğurtulması gereken duktus venosus PI değerini saptayamadık. Bunun için daha çok sayıda çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kanın vital olmayan organlardan vital organlara dağılımı, yani dolaşımın santralizasyonu ve artmış plasental direnç durumunda, aortik FVW'de değişiklikler ortaya çıkabilmektedir. Fetal aorta'da yükselmiş S/D oranı, RI ve PI oranları IUGR, nekrotizan enterokolit, fetal distres ve perinatal mortalite gibi kötü perinatal sonuçların oluşabileceğinin habercisi olarak kabul edilmektedir (22). FDA'da diastol sonu akımının olmaması, fetal kalp hızı monitörizasyonunda deselerasyonların saptanmasından ortalamaya olarak sekiz gün önce ortaya çıkmaktadır (23). Fetal inen aorta'da saptanan Doppler akım bozuklukları, İUGR bulunan fetüslerde plasental yetmezliğe bağlı dekompanzasyonu predikte etmektedir. Ancak, yine de seçilmemesi düşük riskli gebeliklerde İUGR vakalarının Doppler sonografik taraması önerilmemektedir (24).

Fetüsteki distres bulguları varlığında umbilikal arter akım hızlarındaki patolojiler, intraserebral arterlerdeki FVW patolojilerine göre daha doğru sonuç vermektedir. Bu, yüksek plasental direncin, "brain sparing effect" öncesinde oluştuğunun göstergesidir. Yapılan bir çalışmada, 576 yüksek riskli gebelikte umbilikal arter ve MCA hızları değerlendirilmiş ve normal büyüyen fetüslerde her iki testin de olumsuz perinatal prognoz hakkında bilgi verici olmadığı sonucuna varılmıştır (25).

Hepatik ven Doppler incelemesinin klinik önemini ortaya koyacak fazla çalışma yoktur. Güncel bir çalışmada Hofstaetter ve ark. sağ HV Doppler değerlerinin, DV' a göre, yaklaşmakta olan fetal mortaliteyi daha erken gösterdiğini bildirmektedirler (26). Bunun nedeni, sağ hepatic venin kalbe daha yakın oluşu ve sağ karaciğer lobundan gelen kanın büyük ölçüde kalbin sağ tarafına gitmesi, oysa DV' dan gelen kanın foramen ovale yoluyla büyük oranda sol kalbe gitmesidir. İntrauterin gelişme kısıtlılığı fetüslerde, "brain sparing effect" nedeni ile sol ventrikül, sağ ventriküle göre daha düşük bir dirence karşı (afterload) çalışmaktadır (26).

Hofstaetter ve ark.' in iki güncel çalışmasında, umbilikal vendeki pulsasyonların önemi vurgulanmaktadır (26). Bu çalışmalarda Umbilikal vende iki tür pulsasyon paterni mevcuttu. Maksimum kan akım hızı trasesinde, bazale göre % 15' den fazla akım hızı yavaşlaması, venöz pulsasyon olarak tanımlanmaktadır. Kalp siklusuna göre, sadece diastol sonunda pulsasyon olduğunda, tek (single) pulsasyon, bir siklusa birden fazla akım hızı yavaşlaması varsa gift (double) pulsasyon söz konusudur (12). Umbilikal vende gift pulsasyon paterni, özellikle de umbilikal korda kadar uzanıyorsa, perinatal mortaliteyle yakından ilişkili bulunmuştur. Umbilikal venin intraabdominal kısmında tek pulsasyon paterni, orta derecede kronik fetal hipoksinin göstergesidir. Hofstaetter ve ark. UV' de gift pulsasyon paterninin geç bir bulgu olduğunu ve yenidoğanda morbidite ve mortaliteyi azaltmak için intraabdominal UV' de tek pulsasyon paterninin doğum endikasyonu

olarak kabul edilmesi gerektiğini bildirmektedirler (26, 12).

Doppler ultrasonografinin yüksek riskli gebeliklerin izlenmesinde yardımcı bir tanı yöntemidir. Anormal doppler bulgusu varlığında, fetusun ağırlığı ve gebelik haftası gözönünde bulundurularak, oksitosin stres test, biyofizik profil gibi takip yöntemleri ile değerlendirilip gebeliğin duktus venosusta a dalgası kaybı olmadan sonlandırılması ile perinatal mortalite ve morbiditenin azaltılacağı düşüncesindeyiz.

Umbilikal arterde akım kaybı veya ters akım olan grupta, umbilikal arterde endiyastolik akım olan gruba göre neonatal mortalite daha yüksek, yenidoğan yoğun bakımda yatış süresi daha uzun, 5. dakika apgar skorları, doğum kiloları, fetal kord kan gazı ph değerleri ve baz açığı daha düşük görüldü. Duktus venosus PI değeri 3ve üzerinde olan 3 fetusta da postpartum ex görüldü. Bu fetüslerde aynı zamanda duktus venosusta ters a dalgası mevcut idi. Miadını tamamlamış intrauterin gelişme geriliği olan ve akciğer maturitesini tamamlamış umbilikal arterde akım kaybı veya revers akım izlenen fetüslerde doğum düşünülmelidir. Daha küçük fetüslerde umbilikal arterde akım kaybı veya ters akım saptananlarda duktus venosus hız dalga paterni ile takip edilebilir. Fakat duktus venosusta a dalgası kaybı veya ters a dalgası olmadan fetüslerin doğurtulması gerekmektedir. Düşük hasta sayımız nedeniyle biz bu fetüslerin doğurtulması için en uygun duktus venosus PI değerini saptayamadık. Bunun için daha çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Jacobsson B, Ahlin K, Francis A, et al : Cerebral palsy and restricted growth status at birth : Population-based case-control study. *BJOG* 115:1250,2008
2. Wu YW, Croen LA, Shah SJ, et al : Cerebral palsy in term infants. *Pediatrics* 118:690,2006
3. Pardi G, Cetin I : Human fetal growth and organ development: 50 years of discovers . *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:1088
4. The American College of Obstetricians and Gynecologists. *Intrauterine Growth Restriction. ACOG Practice Bulletin* 12. Washington, DC: ACOG; 2000
5. Kiserud T. Hemodynamics of the ductus venosus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 84: 139-47
6. Bellotti M, Pennati G, Pardi G, Fumero R. Dilatation of the ductus venosus in human fetuses: Ultrasonographic evidence and mathematical modeling. *Am J Physiol* 1998; 275: 1759-67
7. Rizzo G, Capponi A, Talone PE, Arduini D, Romanini C. Doppler indices from inferior vena cava and ductus venosus in predicting pH and oxygen tension in umbilical blood at cordocentesis in growth retarded fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7:401-10
8. Hecher K, Snijders R, Campbell S, Nicolaides K. Fetal venous, intracardiac, and arterial blood flow measurements in intrauterine growth retardation: relationship with fetal blood gases. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 10-5
9. Rizzo G, Capponi A, Arduini D, Romanini C. Ductus venosus velocity waveforms in appropriate and small for gestational age fetuses. *Early Hum Dev* 1994; 39: 15-267
10. Baschat AA, Gembruch U, Harman CR. The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 571-7

11. Hecher K, Bilardo CM, Stigter RH, Vile Y, Hackelöer BJ, Kok HJ. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 564-70
12. Hofstaetter C, Dubiel M, Gudmundsson S. Two types of umbilical venous pulsations and outcome of high-risk pregnancy. *Early Hum Dev* 2001; 61: 111-7
13. Müller T, Nanan R, Rehn M, Kristen P, Dietl J. Arterial and ductus venosus Doppler in fetuses with absent or reverse end-diastolic flow in the umbilical artery: correlation with short-term perinatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 860-6
14. Ertan AK, He JP, Tanriverdi HA, Hendrik HJ, Limbach H, Schmidt W. Comparison of Perinatal Outcome in Fetuses with Reverse or Absent Enddiastolic Flow in the Umbilical Artery / Fetal Descending Aorta. *J Perinat Med* 2003;31:307-12
15. Valcamonico A, Danti L, Frusca T, et al. Absent end-diastolic velocity in umbilical artery: risk of neonatal morbidity and brain damage. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 796-801
16. Alfrevic Z, Neilson JP. Doppler ultrasonography in high-risk pregnancies: systematic review with meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1379-87
17. Baschat AA, Gembruch U, Viscardi RM, Gortner L, Harman CR. Antenatal prediction of intraventricular hemorrhage in fetal growth restriction: what is the role of Doppler? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19:334-9
18. Ozyuncu O. Fetal arterial and venous Doppler in growth restricted fetuses for the prediction of perinatal complications *Turk J pediatri* 2010; 52;384-392
19. O.M.Turan Duration of persistent abnormal ductus venosus flow and its impact on perinatal outcome in fetal growth restriction ultrasound obstet gynecol 2011;38:298-302
20. Cosmi E, Ambrosini G, D'Antoro D, Saccardi C, Mari G. Doppler, cardiotocography, and biophysical profile changes in growth - restricted fetuses. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 1240-45.
21. Muller T, Nanan R, Rehn M, Kristen P, Dietl J. Arterial and ductus venosus Doppler in fetuses with absent or reverse end-diastolic flow in the umbilical artery: correlation with short-term perinatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 860-6
22. Bonatz G, Schulz V, Weisner D, Jonat W. Fetal heart rate (FHR) pathology in labor related to preceding Doppler sonographic results of the umbilical artery and fetal aorta in appropriate and small for gestational age babies. A longitudinal analysis. *J Perinat Med* 1997; 25: 440-6
23. Arabin B, Siebert M, Jimenez E, Saling E. Obstetrical characteristics of a loss of end- diastolic velocities in the fetal aorta and/or umbilical artery using Doppler ultrasound. *Gynecol Obstet Invest* 1988;25:173-80
24. Divon MY, Ferber A. Doppler evaluation of the fetus. *Clin Obstet Gynecol* 2002;45:1015-25
25. Strigini FA, De Luca G, Lencioni G, Scida P, Giusti G, Genazzani AR. Middle cerebral artery velocimetry: different clinical relevance depending on umbilical velocimetry. *Obstet Gynecol* 1997;90:953-7
26. Hofstaetter C, Gudmundsson S, Hansmann. Venous Doppler velocimetry in the surveillance of severely compromised fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 233-9.

Plasental Anjiogeneizde Rol Alan Genlerin Gestasyonel Diyabeti Olan Gebelerde DNA Metilasyon Profilleri

DNA Methylation Profiles of Genes Effective in Placental Angiogenesis for Pregnants with Gestational Diabetes

Fatma Selcen ÖNDER ¹, Baha ORAL ¹

1. Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, Türkiye

ÖZET

Amaç: Gestasyonel diyabet için erken tanı ve tedavi modalitelerinin geliştirilememesinin nedeni etyopatolojilerinin aydınlatılmamış olmasıdır. Bu patolojilerde plasentanın rolünü tanımlamak önemlidir. Placenta genetik ve epigenetik faktörlerin etkisinde fetal gelişimi belirler. DNA metilasyonu değiştirilebilir epigenetik mekanizmalardandır. Günümüzde tanı ve tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Çalışmamızda GDM (Gestasyonel Diyabet) gebelerde, plasental anjiogeneizde etkili genlerden VEGF (Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü), PIGF (Plasental Büyüme Faktörü) ve sFLT-1 (soluble fms like tirozin kinaz) 'nin DNA metilasyon değişiklikleri değerlendirilecektir.

Gereçler ve Yöntem: 2016-2017 tarihlerinde Süleyman Demirel Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü'nden takipli; 15 GDM tanılı ve 16 sağlıklı gebeden plasental örnekler alınmıştır. DNA metilasyon düzeyleri 'Yeni Nesil Sekanslama' ile belirlenmiştir. Verilerin dağılımlarına göre Manny Whitney U analizi; veriler arasındaki ilişkiler için Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır.

Bulgular: Genlerin metilasyon oranları ile yaş, gebelik haftası, bebeğin cinsiyet ve ağırlığı arasında ikililer arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$). Placenta ağırlığı artarken sFLT-1 geninin P92186.Pozisyondaki promotör metilasyon düzeyinin azaldığı görülmüştür. PIGF geninin metilasyon değerlerinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmamaktadır. sFLT 1 geninin bölgesel analizlerine göre P92186. , P92344., P92456. pozisyonlarındaki primer noktalarının hipometile; VEGF geninin bölgesel analizlerine göre P92668., P92710., P92863. pozisyonlarındaki primer noktalarının hipermetile olduğu saptanmıştır.

Sonuç: Bulgularımız literatürle uyumludur ve anjiogeneizde etkili genlerin bazı lokuslarındaki DNA metilasyon değişimlerinin GDM patogenezindeki yerine katkı sağlamıştır. Ancak prediktif değere ulaşabilmesi için, geniş hasta gruplarıyla yapılacak genom çalışmaları ile ilgili gen bölgeleri netleştirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: DNA metilasyonu, VEGF, sFLT1, gestasyonel diyabet

ABSTRACT

Objective: The reason of absence preventive processes from GDM and early treatment modalities is unsettled etiopathologies. Defining the role of the placenta is important for these pathologies. Fetal growth is adjusted due to placental genetic and epigenetic factors. DNA methylation which is an epigenetic mechanism, is modifiable and utizable for diagnosis and treatment recently. DNA methylation changes of VEGF, sFLT-1, PIGF genes, have roles on placentation were evaluated according to GDM.

İletişim:

Sorumlu Yazar: Fatma Selcen ÖNDER

Adres: Süleyman Demirel Üniversitesi, Çünür Mahallesi, İstiklal Caddesi, 32000 Isparta, Türkiye

Tel: +90 (246) 211 10 00

E-Posta: f.selcencbe@gmail.com

Makale Geliş: 06.05.2018

Makale Kabul: 08.05.2018

DOI: <http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.421432>

Material and Methods: All placental samples had taken from pregnant who routinely followed at Suleyman Demirel University Gynecology and Obstetrics Department, compatible with study criteria and diagnosed as GDM (n=15) and healthy pregnant (n=16). DNA Methylation levels were analysed by 'New Generation DNA Sequencing' method. Data collections analysed via SPSS 23 programme. Because of data distribution Manny Whitney U tests are used for means; SPEARMAN correlation analysis is used to reveal relation between datas.

Results: The methylation levels were not changed significantly due to demographic characteristics. The analyses that examine differences in methylation levels of PIGF were established no statistically significant difference. There was statistically significant difference in levels of methylation of sFLT-1 gene at the position of P92186. , P92344., P92456. primer regions as hypomethylated and VEGF gene at the position of P92668., P92710., P92863. primer regions as hypermethylated.

Conclusion: The findings of our study indicates changes of DNA methylation in some regions of VEGF, sFLT-1 genes and it is compatible with literature. But clarifying of related regions of genes via whole genom studies with a large population is necessary to reach predictive values.

Keywords: DNA methylation, VEGF, FLT1, gestational diabetes

GİRİŞ

GDM - DNA METİLYASYONU

Placenta hormonlar, sitokinler ve büyüme faktörleri aracılığıyla gebeliğin devamı ve fetal gelişimde etkilidir. Morfolojik ve fonksiyonel plasental adaptasyonlar, transport mekanizmalarını ve fetal yararlanımı etkiler (1). Placenta boyutu, ağırlığı, yüzey alanı, şekli ve vaskularitesinin gebelikte salgılanan metabolik moleküllerin etkisi altında olduğu ve fetal gelişimin bu yörüngede şekillendiği bilinmektedir. Plasental vaskularizasyon, morfolojik maturasyon ve transport fonksiyonları intrensek (fetal-plasental genler ve gelişim programları) ve ekstrensek faktörlerle (maternal beslenme, stres, çevresel faktörler) modifiye olmaktadır (2). Bundan yola çıkılarak yapılan çalışmalarda maternal obezite ve yetersiz beslenmenin de inutero gelişimi ve postnatal yaşamı etkilediği gösterilmiştir (3).

Obezitenin ve ileri yaşlarda gebeliklerin artmasına bağlı olarak gestasyonel diyabet insidansı da artmıştır. Gestasyonel diyabet ilk kez gebelikte tanı alan ve doğumu takiben ortadan kalkan glukoz intoleransdır. Bu hastaların sonraki yaşamlarında tip 2 diyabet gelişme riski yüksektir. Halbuki, gebelikte yapılan müdahalelerin sonuçları iyileştirdiğini gösteren kanıtlar mevcuttur (4, 5).

Gebeliğin son evresinde artan adiposite, HPL, östrojen ve prolaktin aracılı yükselen insülin rezistan-sına bağlı olarak insülin gereksinimi de artar. Çünkü GDM' lu gebelerde besinlere insülin yanıtı ve dokuların insüline yanıtı daha azdır (6). Böylece, anneden kolaylaştırılmış difüzyonla fetüse geçen glukoz, amino asitler ve yağ asitleri; fetal hiperglisemiye ve hiperinsülinemiye yol açar. Fetal hiperinsülinemi organomegali, makrozomi, neonatal hipoglisemi yanı sıra (7); organogenez defektlerine, konjenital anomalilere, akciğerde sürfaktan yapımının azalmasına bağlı respiratuar distres sendromu gelişme riskinde artışa neden olur. Fetal metabolizmanın hatalı programlanmasına bağlı olarak bu bebeklerin ileri yaşlarda obezite, tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, otizm ve nöropsikiyatrik hastalık riski de artmaktadır (8-10). Günümüzde bu durumun hiperglisemik intrauterin mikro çevrenin epigenetik aracılı etkilerinin olduğu düşünülmektedir (11).

Epigenetik, fetal gelişimsel programlama üzerinde etkili genetik ve çevresel faktörlerin birbirileri ile ilişkilerini anlamlandırmada yeni bir bakış açısı oluşturmuştur. DNA'yı değiştirmeden ve replikasyonu etkilemeden genom üzerinde oluşan bu değişikliklerin en etkili DNA metilasyonudur (12).

DNA metilasyonu gen replikasyon düzeyini etkilemesi ve geri dönüştürülebilir olması açısından da önem arz etmektedir. Daha çok aktif genler üzerindeki değişikliklerle klinik semptomlara neden olmaktadır (13). GDM' li gebelerin plasentalarında global metilasyon artışı saptayan çalışmalar mevcuttur (14). Metabolizma ve fetal ağırlığı etkileyen genlerle ilgili yapılan araştırmalarda da metilasyon değişikliklerine rastlanmıştır (15, 16). Ayrıca gen lokuslarının tek tek değerlendirildiği çalışmalarda farklı sonuçlar da elde edilmiştir (17, 18). Bu durum GDM' ye sekonder gelişen sorunlar hakkında fikir verebilir.

Hiperglisemi sonucunda proteinler, enzimatik olmayan yoldan glikozla birleşirler ve sonuçta glikolize hemoglobinin (HbA1c) ortaya çıkar. Hemoglobinin oksijen taşıma işlevi bozulur ve kapiller doku hipoksisi gelişir (19). Hipoksi ve hipoglisemiye bağlı oluşan hasar sonrası endotelial rejenerasyon sürecinde angiogenezden sorumlu PIGF ve VEGF'nin dokulardaki yoğunluğunun arttığı, buna karşın hiperglisemi ve dislipidemi varlığında VEGF yoğunluğunun azaldığı gösterilmiştir. Bu değişimde DNA metilasyon düzeyinin etkili olduğu düşünülmektedir (20-22).

GDM'li kadınlarda diyet tedavisinin amacı normoglisemi elde ederek komplikasyonları azaltmak, ketoasidozu önlemek, uygun kilo alımı sağlamak ve fetal iyilik haline katkıda bulunmaktır. Bu süreçlere geri dönüştürülebilir DNA metilasyon mekanizmalarının katkı sağlayacağını düşünüyoruz. Çalışmamızda GDM (Gestasyonel Diyabet) gebelerde, plasental angiogenezde etkili genlerden VEGF (Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü), PIGF (Plasental Büyüme Faktörü) ve sFLT-1 (soluble fms like tirozinkinaz)'nin DNA metilasyon değişiklikleri değerlendirilecektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız; tek merkezli, multidisipliner, prospektif, olgu-kontrollü bir klinik araştırma olarak planlandı. Plasental örnekler, Ocak 2016- Şubat 2017 tarihleri arasında Isparta Süleyman Demirel Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na başvuran, 18-45 yaş arasında ve son adet tarihine göre 35.-40. gebelik haftasında tekil gebeliği olan hastalardan; Süleyman Demirel Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayını takiben toplandı. Bu tarihler arasında çalışmaya bilgilendirilen ve onam formu alınan 15'i GDM grubu, 17'si sağlıklı bireyler olmak üzere toplam 32 gebe dâhil edildi.

Primerler

FLT1 (NM_002019), VEGF (NM_001025366) ve PIGF (NM_002643) genlerinin promotör bölgelerine ait diziler Ensembl veri tabanından (<http://www.ensembl.org>) indirilmiştir. Metile olabilecek CpG bölgeleri işaretlenmiş ve bisülfite çevrimine uygun olacak şekilde tüm C'ler T'ye dönüştürülmüştür. Primer tasarımı bu diziler üzerinden, PRIMER 2.0 (Scientific & Educational Software, USA) yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Primer tasarımı yapılırken primer bölgelerinin üzerine CpG bölgelerinin gelmemesine dikkat edilmiştir; yalnız PIGF geni uygun geri primer bulunamadığı için bir adet CpG bölgesinin, primerin 5' ucuna yakın olmak koşulu ile primer bölgesinin üzerine gelmesine izin verilmiştir. Bu primer sipariş edilirken de bu nokta için G ve A'yı temsil eden R belirsizlik kodu (ambiguity code) kullanılarak, hem metile olma hem de metile olmama durumuna da uygun primer sentezlenmesi sağlanmıştır. Tasarlanan primeler Tablo 1' de gösterilmiştir.

Tablo 1: Çalışılan primer bölgelerinin tasarımı.

Primer	Oryantasyon	Sekans (5'→3')
FLT1 mthy_F1	İleri	GGAAGTAGAAGATTGAGGAAATGATTGG
FLT1 mthy_R1	Geri	TCAAAAAATCCTTACAAACTCCCTCCAC
VEGF mthy_F1	İleri	ATGTAGTTGTTTGGGAGGTTAGAAATAGG
VEGF mthy_R1	Geri	AAAATTCACAACCTAAAAATTACCCATCC
PIGF mthy_F1	İleri	GTTGGGGGAAGGTAATAGAAATAGATAAGG
PIGF mthy_R1	Geri	CCAACRAAACTTACCTAACTCTCCCTCC

DNA İzolasyonu

DNA izolasyonları, yaklaşık 50 mg doku örneklerinden, QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen Inc.) kullanılarak yapılmıştır. Doku örnekleri önce 200 µl distile su ve 50 µl Proteinaz K (10 mg/ml) içerisine alınmış ve dokular tamamen çözülünceye kadar (yaklaşık 1 saat) 56 0C inkübe edilmiştir. İzolatlar bir sonraki aşamaya kadar -200 C saklanmıştır.

Primerler

Bisülfite çevrimi, EpiTect Fast Bisulfite Kit, (Qiagen, Valencia, CA, USA) kiti kullanılarak yapılmıştır. Üreticinin önerdiği protokole sadık kalınmıştır.

PCR

Polimeraz zincir reaksiyonu ürünlerinin bant uzunlukları FLT1: 436bp, VEGF: 482bp, PIGF: 586bp olarak belirlendi. Her bir örneğe ait PCR'lar birleştirilerek PCR havuzları oluşturulmuştur. PCR havuzları oluşturulurken agaroz jel elektroforezinde tespit edilen amplifikasyon miktarları, daha homojen bir havuz oluşturma amacıyla göz önüne alınmıştır; amplifikasyonu zayıf olan PCR ürünlerinden daha fazla alınmıştır.

Sekanslama

Pürifiye ve standardize edilen PCR havuzları NexteraXT örnek hazırlama kiti (Illumina Inc.) kullanılarak, yeni nesil sekanslamaya hazır hale getirilmiştir. Miseq (Illumina Inc.) yeni nesil DNA dizileme cihazı kullanılarak sekanslama gerçekleştirilmiştir. Kit olarak MiSeq Reagent Kit v2 2x150 kullanılmıştır (MS-102-2002, Illumina Inc.).

İstatiksel Veri Analizi

Bisülfid çevriminden sonra metile olmayan C'ler T'ye dönüştüğü için sonuçtaki C'ler C+T'ye oranlanarak metilasyon oranları hesaplanmıştır. C yerine N olarak değiştirilmiş dizi üzerine hizalanmıştır. Hizalanma sonucunda metilasyon noktalarında elde edilen C ve T okumaları belirlenmiş ve C/ (C+T) oranı 100 ile çarpılarak her bir nokta için yüzde metilasyon oranı hesaplanmıştır. Ayrıca her bir gen için 4-6 adet metile olma ihtimali olmayan (CpG olmayan) C noktası seçilmiş ve bu noktalardan elde edilen yüzde metilasyon oranları ile arkaplan gürültü hesaplanmıştır. Verilerin analizi için SPSS 23 programı kullanılmıştır. Öncelikle katılımcılara ait betimsel istatistikler sayı ve yüzde olarak her grup ve kategori için ayrı ayrı hesaplanmıştır. SPSS'te yapılacak analiz türünü seçmek için verilerin dağılımına bakılmış ve verilerin normal dağılım özelliği göstermediği ayrıca örneklem sayısının normal dağılım için yetersiz olduğu görülmüştür. Bu doğrultuda 2 bağımsız grubun ortalamalarını karşılaştırmak için Manny Whitney U analizi yapılmıştır. Diğer taraftan aralarında ilişki olup olmadığı incelenen değişkenler arasında nasıl bir ilişki olduğunu ortaya çıkarmak için Spearman korelasyon analizi yapılmıştır. Sonuçlar .05 manidarlık düzeyinde rapor edilmiştir.

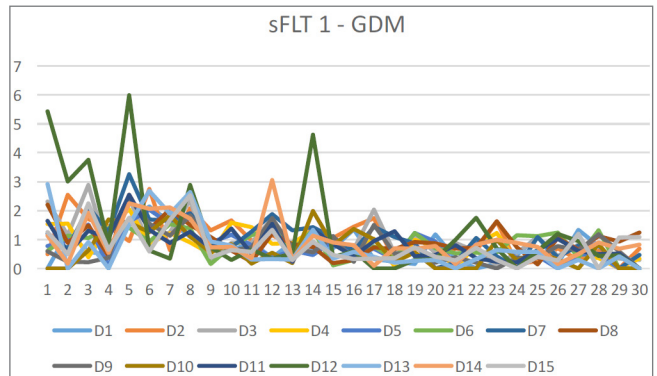
BULGULAR

Araştırmaya katılan örneklem gruplarına ait betimsel bulgular Tablo 2'de yer almaktadır. Her iki grupta da benzer dağılım olmasına özen gösterildi. Preeklampsi, hipertansiyon, tiroit bozukluğu gibi komorbidite gelişen GDM li gebeler çalışmadan çıkarıldı.

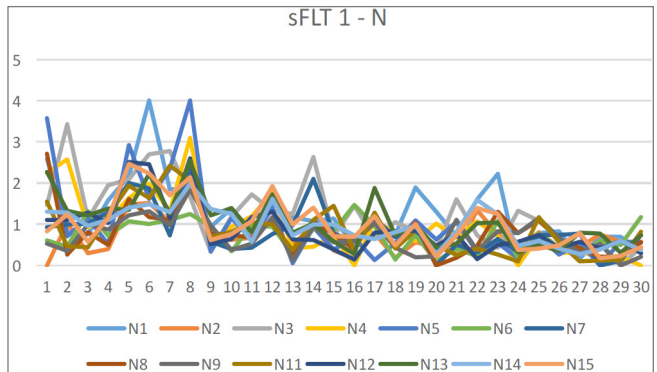
Gestasyonel diyabeti olan ve tamamen sağlıklı olan gebelerden alınan plasental örneklerde bakılan genlerin lokuslarının DNA metilasyon düzeyleri grafiklerde belirtilmiştir (Grafik 1, 2, 3, 4, 5, 6) Primer tasarımı içinde olan FLT1 geninden 30, VEGF geninden 24 ve PIGF geninden 29 nokta incelenmiştir.

Tablo 2: Katılımcılara Ait Demografik Bilgiler Tablosu.

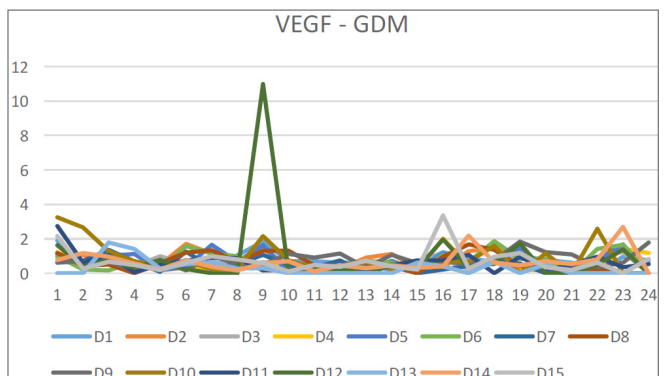
Demografik Değişken	Kategori	N		%	
		Sağlıklı Birey	Diyabetli Birey	Sağlıklı Birey	Diyabetli Birey
Yaş	20-29 yaş	5	5	31,3	33,3
	30-39 yaş	9	8	56,3	53,3
	40-45 yaş	2	2	12,5	13,3
Gebelik Günü	245-259gün	4	4	25,0	26,7
	260-280gün	12	11	75,0	73,3
Plasenta Ağırlığı	450-650gr	11	7	68,8	46,7
	651-1000gr	5	8	31,3	53,3
Bebek Kilo	1900-2700gr	3	2	18,8	13,3
	2701-3300gr	9	7	56,3	46,7
	3301-4000gr	3	3	18,8	20,0
	4001-5000gr	1	3	6,3	20,0
Bebek Cinsiyet	Kız	8	9	50,0	60,0
	Erkek	8	6	50,0	40,0



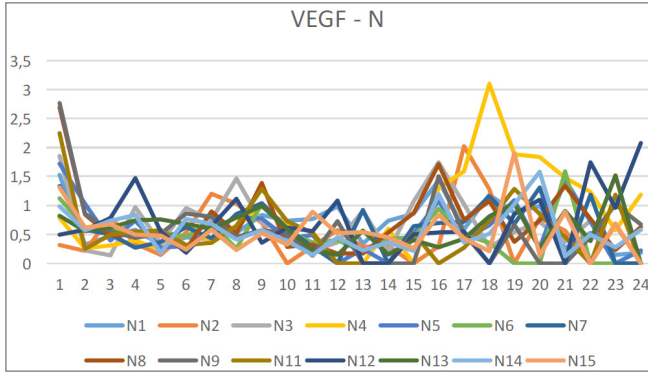
Grafik 1: GDM gebelerin sFLT 1 gen bölgelerine ait metilasyon değerleri.



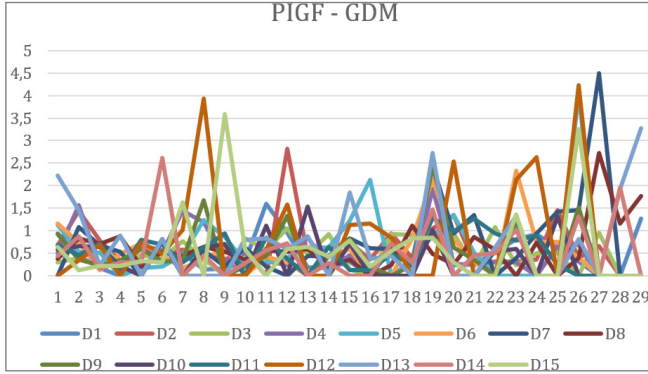
Grafik 2: Sağlıklı bireylerin sFLT 1 gen bölgelerine ait metilasyon değerleri.



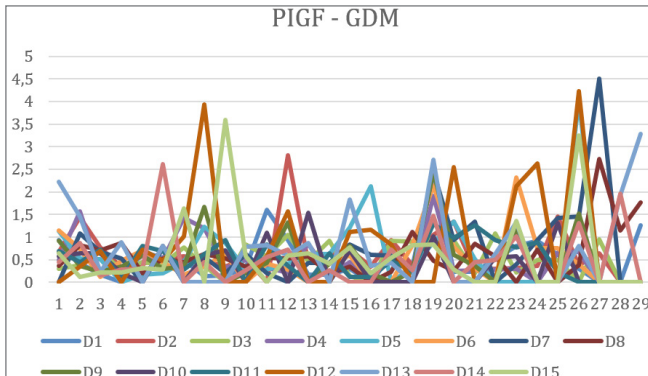
Grafik 3: GDM gebelerin VEGF gen bölgelerine ait metilasyon değerleri.



Grafik 4: Sağlıklı bireylerin VEGF gen bölgelerine ait metilasyon değerleri.



Grafik 5: GDM gebelerin PIGF gen bölgelerine ait metilasyon değerleri.



Grafik 6: Sağlıklı bireylerin PIGF gen bölgelerine ait metilasyon değerleri.

Gestasyonel Diyabet olan gebeler ile sağlıklı bireylerin sFLT-1 geni promoter metilasyon düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık olup olmadığını ortaya çıkarmak için yapılan Manny Whitney U analizi sonucunda sFLT-1 geninde bakılan 30 primer bölgesinin 3'ünde anlamlı farklılık bulunmuştur (Tablo 3) P92186. Pozisyondaki primer bölgesi, sağlıklı bireylerin sıra ortalaması (19,75) ile Gestasyonel Diyabet olan gebelerin sıra ortalaması (12,00) arasında anlamlı bir fark görülmüştür ($U=-2,372$, $p=,018$). P92344. Pozisyondaki primer bölgesi, sağlıklı bireylerin sıra ortalaması (19,19) ile Gestasyonel Diyabet olan gebelerin sıra ortalaması (12,60) arasında anlamlı bir fark görülmüştür ($U=-2,016$, $p=,044$). P92456. Pozisyondaki primer bölgesi, sağlıklı bireylerin sıra ortalaması (19,25) ile Gestasyonel Diyabet olan gebelerin sıra ortalaması (12,53) arasında anlamlı bir fark görülmüştür ($U=-2,055$, $p=,040$). Diğer bir ifade ile Gestasyonel Diyabet olan gebelerin P92186. , P92344. , P92456. Pozisyondaki primer bölgeleri metilasyon düzeyleri sağlıklı bireylerden daha düşük saptanmıştır.

Tablo 3: Gestasyonel Diyabet olan gebeler ile sağlıklı bireylerin sFLT-1 geni promotör metilasyon düzeylerinin karşılaştırılması.

sFLT-1	Gruplar	N	Sıra Ortalaması	Sıra Toplam	U	p
P92186	Sağlıklı Birey	16	19,75	316,00	-2,372	,018
	Diyabetli Birey	15	12,00	180,00		
P92344	Sağlıklı Birey	16	19,19	69,00	-2,016	,044
	Diyabetli Birey	15	12,60	198,00		
P92456	Sağlıklı Birey	16	19,25	68,00	-2,055	,040
	Diyabetli Birey	15	12,53	188,00		

Gestasyonel Diyabet olan gebeler ile sağlıklı bireylerin VEGF geni promotör metilasyon düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık olup olmadığını ortaya çıkarmak için yapılan Manny Whitney U analizi sonucunda bakılan 24 bölgenin 3'ünde anlamlı farklılık bulunmuştur.

P92668. Pozisyondaki primer bölgesi, sağlıklı bireylerin sıra ortalaması (11,31) ile Gestasyonel Diyabet olan gebelerin sıra ortalaması (21,00) arasında anlamlı bir fark görülmüştür ($U=-2,965$, $p=,003$). (Tablo 4) P92710. Pozisyondaki primer bölgesi, sağlıklı bireylerin sıra ortalaması (11,94) ile Gestasyonel Diyabet olan gebelerin sıra ortalaması (20,33) arasında anlamlı bir fark görülmüştür ($U=-2,569$, $p=,010$). P92863. Pozisyondaki primer bölgesi, sağlıklı bireylerin sıra ortalaması (12,19) ile Gestasyonel Diyabet olan gebelerin sıra ortalaması (20,07) arasında anlamlı bir fark görülmüştür ($U=-2,411$, $p=,016$). Diğer bir ifade ile Gestasyonel Diyabet olan gebelerin P92668. , P92710. , P92863. Pozisyondaki primer bölgesi metilasyon düzeyi sağlıklı bireylerden daha yüksek çıkmıştır.

Tablo 4: Gestasyonel Diyabet olan gebeler ile sağlıklı bireylerin VEGF geninin lokuslarının metilasyon düzeylerinin karşılaştırılması.

VEGF	Gruplar	N	Sıra Ortalaması	Sıra Toplam	U	p
P92668	Sağlıklı Birey	16	11,31	181,00	-2,965	,003
	Diyabetli Birey	15	21,00	315,00		
P92710	Sağlıklı Birey	16	11,94	191,00	-2,569	,010
	Diyabetli Birey	15	20,33	305,00		
P92863	Sağlıklı Birey	16	12,19	195,00	-2,411	,016
	Diyabetli Birey	15	20,07	301,00		

Gestasyonel Diyabet olan gebeler ile sağlıklı bireylerin sFLT-1 ve VEGF genlerinde bulunan ve aralarında anlamlı farklılık çıkan lokusların (P92186, P92344, P92456, P92668, P92710, P92863) metilasyon düzeyleri ile demografik değişkenler (Yaş, Gebelik Günü, Plasenta Ağırlığı, Bebek Kilosu) arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığını ortaya çıkarmak için yapılan Spearman Korelasyon analizi sonucunda, sağlıklı bireylere ait P92186. Pozisyondaki primer bölgesi metilasyon düzeyi ile Plasenta ağırlığı arasında negatif yönde ve orta düzeyde ilişki görülmüştür ($r=-,533$, $p=,034$). Diğer lokusların metilasyon düzeyleri ile demografik değişkenler arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir ($p>0,05$). Diğer bir ifade ile Plasenta ağırlığı artarken sFLT-1 genine ait P92186. Pozisyondaki primer bölgesi metilasyon düzeyi azalmaktadır.

TARTIŞMA

Bizim çalışmamız gestasyonel diyabetli hastaların plasental DNA metilasyonunu inceleyen ülkemizdeki ilk çalışmadır. Ayrıca bilgilerimize göre anjiogenezde rol alan VEGF, PIGF ve sFLT-1 genlerinin metilasyon profillerinin birlikte değerlendirildiği literatürdeki ilk çalışma niteliğindedir.

DNA metilasyonu, GDM li gebeliklerin uzun dönem morbiditeleri için mekanizmal öneme sahiptir. Son zamanlarda DNA metilasyon defeklerinin ovaryan fonksiyonlardan başlayarak, fertilizasyon, implantasyon ve embriyogenezi de içine alarak tüm gebelik sürecini etkilediği çalışmalarda gösterilmiştir (23). Fetomaternal serumlar ve kord kanı ile yapılan çalışmalarda GDM' ye bağlı DNA metilasyon profillerinde farklılıklar saptanmıştır (16, 24, 25). Ancak plasental örnekler ile yapılan az sayıda insan çalışması bulunmaktadır.

Genetik ve çevresel faktörler, plasental yapı ve fetal büyümede önem taşır. Bu süreçte oluşan epimutasyonlar hem intrauterin gelişimi hem de postnatal yaşamı etkilemektedir (26). Promotör dizilerdeki CpG adacıklarında meydana gelen hipermetilasyon bu genleri inaktive eder (27). Hem implantasyon hem de pre-implantasyon sürecinde yer alan, trofoblastik doku ve desiduada bol miktarda ekprese edilen, anjiogenetik özelliklere sahip VEGF, PIGF ve reseptörleri sFLT-1 DNA metilasyon profilleri hakkında gebelerde çok az çalışma mevcuttur. Anjiogenezin plasentanın gelişim ve büyüklüğüne etkisi aşikârdır. Bizim çalışmamızda da plasenta ağırlığı artarken sFLT-1 genine ait P92186. Pozisyonundaki primer bölgesi metilasyon düzeyi azaldığı tespit edilmiştir.

Januar ve ark insan plasental fonksiyonlara göre gebelik sonuçlarının epigenetik düzenlenmelerle nedensel ilişkisini değerlendirmişlerdir (28). DNA metilasyonun klinik anlamının çoklu gen fonksiyonuna bağlı olduğunu göstermişlerdir. Chen ve ark çalışması da bu sonucu desteklemiştir (29). GDM hem anjiogenezi hem de plasental remodellingi etkilemektedir. Bu nedenle biz çalışmamız için plasental anjiogenezde birlikte rol alan VEGF, PIGF ve sFLT-1 genlerini seçtik.

Yang ve ark embriyonal dönemde anjiogenezde önemli rolü olan VEGF'nin eksikliğinde konjenital anomalilerin arttığını göstermişlerdir. Diyabetli ve obez gebelerde insülin rezistansı, hiperinsülinemi, hiperglisemi endotelial disfonksiyonu ve apoptozisi tetikler. Endotelial apoptozis ise konjenital anomalilerin oluşma mekanizmasındaki ana nedenlerdendir. VEGF ekspresyonu üzerindeki etkinin metilasyon aracılı olabileceği düşünülmektedir. Böyle gebeler için VEGF takviyesinin tedavide kullanılabileceği düşünülmektedir (21). Ancak tüm bu tedavilerin de epigenetik etkilerinin ileri yaşamı ve hatta kalıtımı etkileyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Çalışmamız bu mekanizmanın

aydınlatılmasına katkı sağlamıştır. Liu ve ark PE ve GDM hastalarının plasental metilasyon profillerini değerlendirmişler ve her iki grupta çalıştıkları genlerde her iki hastalık için de bazı lokuslarda hipometilasyon bazı lokuslarda da hipermetilasyon tespit etmişlerdir (30). Benzer şekilde bizim çalışmamızda sflt-1 genine ait P92186., P92344., P92456. pozisyonundaki primer noktaları metilasyon değerlerinin GDM'li hastalarda hipometile; VEGF genine ait P92668., P92710., P92863. pozisyonundaki primer noktası metilasyon değerlerinin de hipermetile olduğu saptanmıştır.

Metilasyon profilleri için farklı dokularda benzer hasta gruplarıyla yapılan çalışmalarda çelişkili değerler bulunmuştur. Bunun temel sebebinin metilasyonu göstermek için kullanılan tekniğe bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Bir çok metilasyon araştırmasında teknik olarak metilasyon-spesifik PCR metodu kullanılmıştır. Bu teknik, metilasyon tespiti için hızlı bir yöntem olmasına karşın bazı dezavantajlara sahiptir. Metilasyon spesifik PCR metodu, sadece primer bölgeleri üzerine gelen az sayıda CpG noktası hakkında bilgi verebilmektedir ve bu bilgi kantitatif değildir. Bizim çalışmamızda promoter bölgelerde kullandığımız yeni nesil sekanslama işlemi kadar hassas bir yöntem değildir (31). Ayrıca çalışmamızda bu yöntemle primer tasarımı içinde olan tüm primer noktalarını içeren, VEGF geninden 24, sFLT-1 geninden 30, PIGF geninden 29 nokta incelenmiştir. Saptanan metilasyon sonuçları background hesaplaması ardından tekrar değerlendirilmiştir. Background çıkarımı için seçilen noktalarda metilasyon olmaması gerekmekte iken hem bisülfid hem de sekans aşamasındaki hatalardan dolayı az miktarda (<%1) metilasyon durumu tespit edilmiştir. Bu durum background çıkarımının önemini ortaya koymuştur.

SONUÇ

Plasental çalışmaların zorluğu gözlenen epigenetik değişiklik için direkt nedensel ilişkinin kurulamamasıdır. Çünkü gözlemlenen epigenetik değişikliğin bozulmuş plasental fonksiyonun sebebi veya sonucu olma ihtimali neredeyse eşittir (28).

Anjiogenezde etkili genlerin metilasyon değişiklikleri bir çok patolojide etkili olabileceğinden GDM li hastalarda sekonder gelişebilecek komplikasyonları öngermeye epigenetik adaptasyonlarının rolünü belirlemek önemlidir. Bir marker olarak DNA metilasyonunun temel obstetrik sorunlarda yerini belirlemek için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Son dönemde anne kanında bulunan fetal DNA ların kullanımının artması prepartum metilasyon düzeyi bakılmasına da imkan sağlayabilir. Bu durum erken tanı ve tedavi yöntemleri için ümit vadetmektedir. Perinatal, neonatal ve maternal morbidite ve mortaliteyi artıran yaygın gebelik komplikasyonlarının erken saptanması, uygun koruyucu önlemlerin alınması ve önlenmesi, perinatal ve maternal sonuçları iyileştirebilir.

KAYNAKLAR

1. Galjaard, S., Devlieger, R., & Van Assche, F. A. (2013). Fetal growth and developmental programming. *Journal of perinatal medicine*, 41 (1), 101-105.
2. Drake, P. M., Red-Horse, K., & Fisher, S. J. (2004). Reciprocal chemokine receptor and ligand expression in the human placenta: implications for cytotrophoblast differentiation. *Developmental dynamics*, 229 (4), 877-885.
3. Claycombe, K. J., Zeng, H., & Combs Jr, G. F. (2014). 12 Dietary Effects on Adipocyte Metabolism and Epigenetics. *Nutrition and Epigenetics*, 323.
4. Jensen, D. M., Sørensen, B., Feilberg-Jørgensen, N., Westergaard, J. G., & Beck-Nielsen, H. (2000). Maternal and perinatal outcomes in 143 Danish women with gestational diabetes mellitus and 143 controls with a similar risk profile. *Diabetic Medicine*, 17 (4), 281-286.
5. Franks PW, Looker HC, Kobes S, Touger L, Tataranni PA, Hanson RL, Knowler WC. Gestational glucose tolerance and risk of type 2 diabetes in young Pima Indian offspring. *Diabetes*. 2006;55:460-5.
6. Di Cianni G, Miccoli R, Volpe L, Lencioni C, Del Prato S. Intermediate metabolism in normal pregnancy and in gestational diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2003;19:259-70.
7. Dani, C., Bresci, C., Berti, E., Ottanelli, S., Mello, G., Mecacci, F., ... & Luchinat, C. (2014). Metabolomic profile of term infants of gestational diabetic mothers. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 27 (6), 537-542.
8. Plagemann A. Maternal diabetes and perinatal programming. *Early Hum Dev*. 2011;87:743-7.
9. West NA, Crume TL, Maligie MA, Dabelea D. Cardiovascular risk factors in children exposed to maternal diabetes in utero. *Diabetologia*. 2011;54:504-7.
10. Nahum Sacks K, Friger M, Shoham-Vardi I, Abokaf H, Spiegel E, Sergienko R, Landau D, Sheiner E. Prenatal exposure to gestational diabetes mellitus as an independent risk factor for long-term neuropsychiatric morbidity of the offspring. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215:380.e1-7.
11. Van Assche, F. A., Devlieger, R., Harder, T., & Plagemann, A. (2010). Mitogenic effect of insulin and developmental programming. *Diabetologia*, 53 (6), 1243-1243.
12. Nelissen, E. C., van Montfoort, A. P., Dumoulin, J. C., & Evers, J. L. (2011). Epigenetics and the placenta. *Human reproduction update*, 17 (3), 397-417.
13. Jansson, T., & Powell, T. L. (2007). Role of the placenta in fetal programming: underlying mechanisms and potential interventional approaches. *Clinical science*, 113 (1), 1-13.
14. Finer, S., Mathews, C., Lowe, R., Smart, M., Hillman, S., Foo, L., ... & Hitman, G. A. (2015). Maternal gestational diabetes is associated with genome-wide DNA methylation variation in placenta and cord blood of exposed offspring. *Human molecular genetics*, 24 (11), 3021-3029.
15. Plagemann, A., & Harder, T. (2009). Hormonal programming in perinatal life: leptin and beyond. *British Journal of Nutrition*, 101 (02), 151-152.
16. Bouchard L, Hivert MF, Guay SP, St-Pierre J, Perron P, Brisson D. Placental adiponectin gene DNA methylation levels are associated with mothers' blood glucose concentration. *Diabetes*. 2012;61:1272-80.
17. Ruchat SM, Houde AA, Voisin G, St-Pierre J, Perron P, Baillargeon JP, Gaudet D, Hivert MF, Brisson D, Bouchard L. Gestational diabetes mellitus epigenetically affects genes predominantly involved in metabolic diseases. *Epigenetics*. 2013; 8:935-43.
18. Del Rosario MC, Ossowski V, Knowler WC, Bogardus C, Baier LJ, Hanson RL. Potential epigenetic dysregulation of genes associated with MODY and type 2 diabetes in humans exposed to a diabetic intrauterine environment: an analysis of genome-wide DNA methylation. *Metabolism*. 2014;6:654-60
19. Buchanan TA, Xiang AH. Gestational diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 2005; 115:485-91.
20. Janbakhshov, T. (2011) Gestasyonel Diyabetes Mellitus, Obezite Ve Travayın Fetal Vasküler Yapıya Etkisinin Araştırılması 13 (43)
21. Yang, Z., Mo, X., Gong, Q., Pan, Q., Yang, X., Cai, W., ... & Gao, G. (2008). Critical effect of VEGF in the process of endothelial cell apoptosis induced by high glucose. *Apoptosis*, 13 (11), 1331-1343.
22. Su, R., Wang, C., Feng, H., Lin, L., Liu, X., Wei, Y., & Yang, H. (2016). Alteration in Expression and Methylation of IGF2/H19 in Placenta and Umbilical Cord Blood Are Associated with Macrosomia Exposed to Intrauterine Hyperglycemia. *PloS one*, 11 (2), e0148399.
23. Lehnen H, Zechner U, Haaf T. Epigenetics of gestational diabetes mellitus and offspring health: the time for action is in early stages of life. *Mol Hum Reprod*. 2013;19:415-22.
24. Ruchat SM, Houde AA, Voisin G, St-Pierre J, Perron P, Baillargeon JP, Gaudet D, Hivert MF, Brisson D, Bouchard L. Gestational diabetes mellitus epigenetically affects genes predominantly involved in metabolic diseases. *Epigenetics*. 2013; 8:935-43.
25. Houde AA, Guay SP, Desgagné V, Hivert MF, Baillargeon JP, St-Pierre J, Perron P, Gaudet D, Brisson D, Bouchard L. Adaptations of placental and cord blood ABCA1 DNA methylation profile to maternal metabolic status. *Epigenetics*. 2013;8:1289-302.
26. Sferruzzi-Perri AN, Camm EJ. The programming power of the placenta. *Front Physiol*. 2016;7 (MAR). doi:10.3389/fphys.2016.00033.
27. Reik W, Dean W, Walter J. Epigenetic reprogramming in mammalian development. *Science*. 2001;293 (5532):1089-1093. doi:10.1126/science.1063443.
28. Januar V, Desoye G, Novakovic B, Cvitic S, Saffery R. Epigenetic regulation of human placental function and pregnancy outcome: considerations for causal inference. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213 (4 Suppl):S182-96. doi:10.1016/j.ajog.2015.07.011.
29. Chen C-Y, Tsay W, Tang J-L, et al. SOCS1 methylation in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Genes Chromosomes Cancer*. 2003;37 (3):300-305. doi:10.1002/gcc.10222.
30. Liu L, Zhang X, Rong C, et al. Distinct DNA methylomes of human placentas between pre-eclampsia and gestational diabetes mellitus. *Cell Physiol Biochem*. 2014;34 (6):1877-1889. doi:10.1159/000366386.
31. Üstek, D. (2011). Yeni Nesil DNA Dizileme (New Generation DNA Sequencing). *Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 1 (1), 11-18.

Endometrial Polipler ile Normal Endometriumda Estrogen ve Progesteron Reseptörlerinin Karşılaştırılması

Comparison of Estrogen and Progesterone Receptors in Endometrial Polyps and Normal Endometrium

Şahin YÜKSEK ¹, Önder SAKİN ¹, Bülent KARS ¹
Muzaffer Seyhan ÇIKMAN ¹, Ali Doğan ANGIN ¹, Engin Ersin ŞİMŞEK ¹

1. Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Endometrial poliplerin patogenezi halen tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada amacımız endometrial poliplerdeki steroid reseptörlerini incelemektir.

Gereçler ve Yöntem: Bu çalışmada Şubat 2008 ile Aralık 2011 tarihleri arasında hastanemizde histeroskopik polipektomi yapılan 28 hastanın poliplerine ve sağlam endometrium dokularına ait östrojen ve progesteron reseptörleri immünohistokimyasal olarak boyandı. Boyanma skorları kuvvetli boyananlar için 3 pozitif, orta boyananlar için 2 pozitif ve zayıf boyananlar için 1 pozitif olarak kaydedildi.

Bulgular: Östrojen reseptörleri endometriyal polip glandında 1 (%3.6) hastada zayıf, 17 (%60.7) hastada kuvvetli boyandı. Stromasında ise 5 (%17.9) hastada zayıf, 12 (%52.8) hastada kuvvetli olarak boyandı. Polipin hemen yanındaki endometrial dokunun glandında 13 (%46.4) hastada zayıf, 5 (%17.6) hastada kuvvetli boyandı. Stromasında ise 14 (%50.0) hastada zayıf, 3 (%10.7) hastada kuvvetli boyandı. Progesteron reseptörleri için endometriyal polip glandında zayıf boyanma olmadı. Kuvvetli boyanma 27 (%96.4) hastada görüldü. Stromasında da zayıf boyanma olmadı. Kuvvetli boyanma 25 (%89.3) hastada görüldü. Endometriyal polipin hemen yanındaki endometrium dokusunun glandında 4 (%14.3) hastada zayıf, 18 (%64.3) hastada orta, 6 (%21.4) hastada kuvvetli boyandı. Stromasında ise 3 (%10.7) hastada zayıf, 18 (%64.3) hastada orta, 7 (%25.0) hastada kuvvetli boyandı.

Sonuç: Bulgularımız steroid reseptörlerinin endometrial poliplerin gelişimi üzerine olan önemini destekler niteliktedir. Bu reseptörlere yönelik geliştirilecek tedaviler hem poliplerin gelişiminin önlenmesinde, hem tedavisinde, hem de sebep olduğu şikâyetlerin engellenmesinde faydalı olabilecektir.

Anahtar Kelimeler: polipler, östrojen reseptörü, progesteron reseptörü

ABSTRACT

Objective: The pathogenesis of endometrial polyps is still unknown. Our aim in this research is to examine steroid receptors in endometrial polyps.

Material and Methods: This study immunohistochemically stained estrogen and progesterone receptors of both polyp and intact endometrium tissues of 28 patients who underwent hysteroscopic polypectomy between February 2008 and December 2011 in our hospital.

İletişim:

Sorumlu Yazar: Önder SAKİN

Adres: Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye

Tel: +90 (216) 458 30 00

E-Posta: sakin-onder@hotmail.com

Makale Geliş: 09.02.2018

Makale Kabul: 19.06.2018

DOI: <http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.392542>

Results: The coloring scores were recorded as 3 positive for strong dyes, 2 positive for medium dyes and 1 positive for weak dyes. In endometrial polyp gland estrogen receptors were weak in 1 (3.6%) patient and strong in 17 (60.7%) patient. In the stroma, 5 (17.9%) patients were weak and 12 (52.8%) patients were strongly stained. The endometrial tissues adjacent to the polyp 13 (46.4%) patients were weak and 5 (17.6%) patients were strong stained. In the stroma, 14 (50.0%) patients were weak and 3 (10.7%) patients were strongly stained.

Progesterone receptors did not show weak staining on the endometrial polyp gland. Strong staining was observed in 27 patients (96.4%). There was no weak staining in stroma. Strong staining was observed in 25 patients (89.3%). The gland of the endometrial tissue adjacent to polyp; 4 (14.3%) patients weak, 18 (64.3%) moderate, and 6 (21.4%) patients were strong stained. In the stroma, 3 (10.7%) patients weak, 18 (64.3%) patients moderate and 7 (25.0%) patients were strongly stained.

Conclusion: Our findings support the importance of steroid receptors on the development of endometrial polyps. Therapeutic treatments for these receptors may be useful in preventing the development of polyps, as well as in treatment and prevention of complaints.

Keywords: polyps, estrogen receptor, progesterone receptor

GİRİŞ

Endometrial polipler kadınlarda %7.8 ile %50 arasında değişen oranlarda görülmektedir (1). Tamamına yakını benignidir ve nadiren malignite görülmektedir (2). Endometrial polipler; subfertilite, anormal uterin kanamalar, intermenstruel kanamalar, hipermenore ve gebelik kayıplarına neden olabilirler (3).

Endometrial poliplerin patogenezi halen net değildir (4). Oluşum mekanizması, tekrarlama nedeni ve şikâyetlere nasıl yol açtığı halen net olarak belirlenmemiştir (5).

Genel olarak hormona duyarlı oldukları düşünülmektedir. Literatüre bakıldığında geçmiş yıllarda bu konuyla ilgili hem estrogen hem de progesteron reseptörlerinin incelenmiş olduğu görülmektedir. Ancak araştırmalar bu konuda farklı sonuçlar içermektedir. Sadece estrogen reseptörü (ER) fazla, sadece progesteron reseptörü (PR) fazla, hem estrogen hem progesteron reseptörü fazla ve hatta hem estrogen hem progesteron reseptörü az şeklinde farklı sonuçlar belirtildiği görülmektedir (6-13). Sonuçta reseptör araştırmalarının henüz fikir birliğine varamadığı anlaşılmaktadır.

Pratikte ise endometrial poliplerin hormonal ilişkilerine sıkça rastlamaktayız. Örneğin; levonorgestrelli rahim içi araç kullanımı ile tekrar görülmesi azalmaktadır (14). Hormon replasman tedavileri ile (15) ve tamoksifen kullanımıyla sıklığı artmaktadır (16). Hormona duyarlılığı kolayca anlaşılırken menopozda neden olduğu, düşük estrogene neden cevap verdiği ve medikal tedaviye neden cevap alınmadığı anlaşılmamaktadır. Histeroskopi halen tedavide altın standart olarak yerini korumaktadır (17).

Araştırmamızda steroid reseptörlerinin endometrial polip stroma ve glandlarındaki durumlarını inceledik. Normal endometrium ile karşılaştırdık. Steroid reseptörlerinin endometrial poliplerin yapısındaki önemini değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Şubat 2008 ile Aralık 2011 tarihleri arasında hastanemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde gerçekleştirildi. Kliniğe endometrial polip ön tanısı ile yatırılarak histeroskopik rezeksiyon yapılan 28 hasta dâhil edildi. Çalışma için hastanemiz Bilimsel Araştırma Kurulunun etik onayı alındı. Araştırmaya katılan hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onamı alındı.

Hastaların adı soyadı, dosya numarası, telefon numarası, yaşı, özgeçmişleri, soy geçmişleri obstetrik ve jinekolojik hikâyeleri, son adet tarihleri, adet düzenleri, başvuru şikâyetleri, kanama paternleri, dâhili hastalıkları, ilaç kullanımları ve geçirilmiş ameliyatları detaylı olarak çalışma için önceden oluşturulmuş araştırma formuna kaydedildi. Ofis histeroskopiye kabul eden hastalar çalışmaya dâhil edildi. İşlemi kabul etmeyen, devam eden gebeliği olan, pelvik enfeksiyonu olan, aşırı vajinal kanaması olan ve serviks kanseri olan olgular çalışma kapsamı dışında tutuldu. Çalışmaya alınan hastalara muayene sonrası transvaginal ultrasonografi yapılarak bulgular kaydedildi. Endometrial polipler düzgün sınırlı, endometrium ile arasında hipoeoik sınırı olan değişik boyut ve şekillerde oldukça homojen yapıya sahip ekojenik kitleler olarak değerlendirildi. Ofis histeroskopileri 30 derece açılı, 302 mm uzunlukta, 2.7mm çaplı, 5.5 mm histeroskoplu (KR Karl Storz®, Almanya) cihaz ile yapıldı. Biyopsi materyalleri %10'luk formaldehit içeren kaplara konarak patoloji laboratuvarına ulaştırıldı. Ofis histeroskopi dorsolitotomi pozisyonunda jinekolojik masada yapıldı. Hastalara sistem ve aletler tanıtılarak bilgi verildi. Hastalara işlem öncesi herhangi bir ilaç ve anestezi madde uygulaması yapılmadı. Vajinoskopik yaklaşımla ofis histeroskopiye başlandı. Hastalar ofis histeroskopinin her aşamasında bilgilendirildi. Histeroskop ile serviksin geçilemediği durumda histeroskopun dış kılıfı çıkarılarak serviks girildi. Buna rağmen kaviteye girilemeyen hastalara lokal anestezi ile paraservikal blok yapıldı ve dilatasyonun ardından histeroskop ile kaviteye girildi. Lezyonlar histeroskopun operasyon kanalından manipüle edilen yarı esnek makas ile kesilerek eksizye edildi. Şüpheli alanlardan yakalayıcı forceps ile biyopsi alındı.

Alınan patoloji materyalleri endometrial polip ile hemen yanındaki endometrium dokusu için estrogen ve progesteron reseptörleri ile immunohistokimyasal boyama yöntemi ile boyandı. Patolojik inceleme için kesitler 4 mm slâytlar şeklinde 'Leica bond max' isimli immunohistokimyasal cihazı ile otomatik olarak hazırlandı. Sırasıyla şu işlemler yapıldı: etüvde deparafinasyon, üç aşamalı Bond Dewax solusyon, alkol işlemi, Bond wash solusyonu, Bond ERI (sitrat) solusyonu, peroksit blok, yıkama solusyonu, boyama markırları (estrogen, progesteron, cox2 reseptör antikoru), karışık DAB solusyonu ve hemotoksilen eozin uygulanması yapıldı. Daha sonra kesilen ve kapama sonrası hazırlanan preparatlar mikroskopta incelendi. Endometrial polip ve normal endometrium için kuvvetli boyanma 3 pozitif, orta boyanma 2 pozitif, zayıf boyanma ise 1 pozitif olarak kaydedildi. Elde edilen preparatların mikroskopla resimleri çekildi. Elde edilen bulgular kaydedildi ve SPSS 17.0 istatistik programı kullanılarak değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan 28 hastanın yaş ortalaması 37.61± 6.81 olarak tespit edildi. Gravidite sayısı ortalama 2 (n=9, %32.1) olarak bulundu. Doğum sayısı ise ortalama 2 (n=10, %35.7) olarak belirlendi. Hastaların sosyodemografik özellikleri Tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 1: Olguların demografik özellikleri.

	Değer
Yaş*	37.61± 6.81
Gravida**	2 (n=9, %32.1)
Parite **	2 (n=10, %35.7)
Abortus**	0 (n=22, % 78.6)
Küretaj**	0 (n= 25, %89.3)

*ortalama değer ± SD, ** medyan değer

Çalışma kapsamında incelenen hastaların kliniğimize başvuru şikâyetleri değerlendirildiğinde; 18 hasta (%64.3) anormal uterin kanama nedeni ile 2 hasta (%7.1) karın ağrısı nedeni ile 7 hasta (%25) hasta infertilite nedeni ile başvurduğu belirlendi. Bir hasta ise rutin kontrollerinde polip saptanması nedeniyle operasyona uygun görüldü (Tablo 2).

Tablo 2: Hastaların başvuru şikâyetleri.

	N	%
Anormal uterin kanama	18	64.3
Karın ağrısı	2	7.1
İnfertilite	7	25
Endometrial kalınlaşma	1	3.6

Estrogen reseptörlerinin endometrial polip glandında zayıf 1 (%3.6) hastada, orta 10 (%35.7) hastada, kuvvetli 17 (%60.7) hastada; stromasında ise zayıf 5 (%17.9) hastada, orta 11 (%29.3) hastada, kuvvetli 12 (%52.8) hastada olarak tespit edildi.

Polipin hemen yanındaki endometrium dokusunun glandında; zayıf 13 (%46.4) hastada, orta 10 (%35.7) hastada, kuvvetli 5 (%17.6) hastada; stromasında ise zayıf 14 (%50.0) hastada, orta 11 (%39.3) hastada, kuvvetli 3 (%10.7) hastada boyanmış olarak izlendi. Bu bulgular Tablo 3'de görülmektedir.

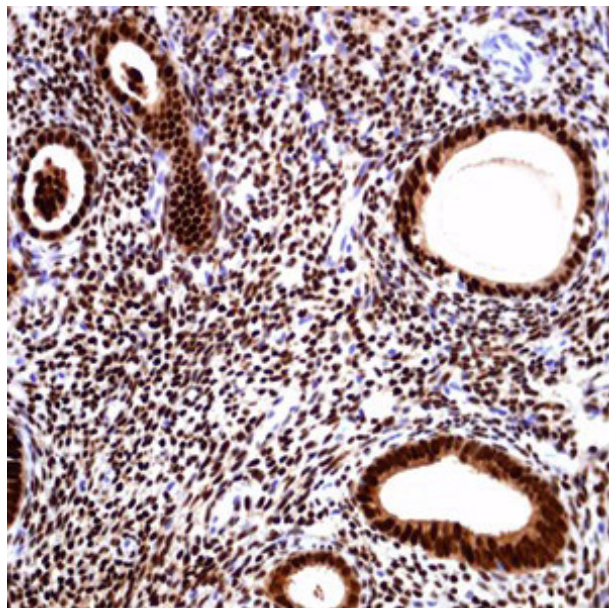
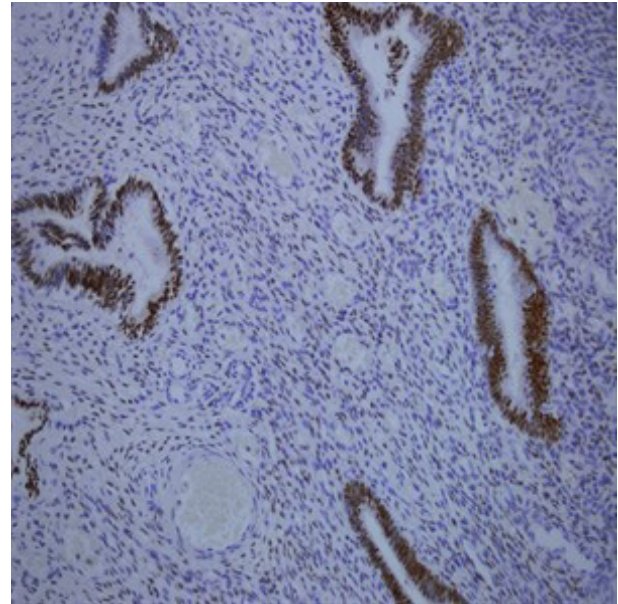
Tablo 3: Estrogen reseptörlerinin endometrial polip ve yanındaki endometrium stroma ve glandındaki boyanma dereceleri.

Polip stroma	n (%)		Endometrium stroma	n (%)	
	Zayıf	Orta		Zayıf	Orta
	5 (17.9)	11 (39.3)		14 (50.0)	11 (39.3)
	12 (42.8)			3 (10.7)	
Polip glandüler	n (%)		Endometrium glandüler	n (%)	
	Zayıf	Orta		Zayıf	Orta
	1 (3.6)	10 (35.7)		13 (46.4)	10 (35.7)
	17 (60.7)		5 (17.6)		

Progesteron reseptörleri açısından bakıldığında; endometrial polipte; polipin glandında, zayıf boyanmanın olmadığı, orta 1 (%3.6) hastada, kuvvetli 27 (%96.4) hastada; stromasında ise zayıf boyanmanın olmadığı, orta 3 (%10.7) hastada, kuvvetli 25 (%89.3) hastada olduğu görüldü. Progesteron reseptörleri endometrial polipin hemen yanındaki endometrium dokusunun glandında; zayıf 4 (%14.3) hastada, orta 18 (%64.3) hastada, kuvvetli 6 (%21.4) hastada; stromasında ise zayıf 3 (%10.7) hastada, orta 18 (%64.3) hastada, kuvvetli 7 (%25.0) hastada olduğu izlendi. Bu bulgular Tablo 4’de görülmektedir.

Tablo 4: Progesteron reseptörlerinin endometrial polip ve yanındaki endometrium stroma ve glandındaki boyanma dereceleri.

Polip stroma	n (%)		Endometrium stroma	n (%)	
	Zayıf	Orta		Zayıf	Orta
	0	3 (10.7)		3 (10.7)	18 (64.3)
		25 (89.3)		7 (25.0)	
Polip glandüler	n (%)		Endometrium glandüler	n (%)	
	Zayıf	Orta		Zayıf	Orta
	0	1 (3.6)		4 (14.3)	18 (64.3)
		27 (96.4)		6 (21.4)	

**Şekil 1:** Endometrial polip progesteron reseptörü glandüler ve stromal güçlü boyama (Hemotoksilen Eozin x 40 büyütme).**Şekil 2:** Endometrial polip estrogen reseptörü glandüler ve güçlü boyanma (Hemotoksilen Eozin x 40 büyütme).

TARTIŞMA

Araştırmamızda poliplerin hem glanduler epitelinin hem de stromasının estrogen ve progesteron reseptörleri açısından hemen yanındaki endometrium gland ve stromasına göre siklusun erken proliferatif fazında daha fazla olduğu tespit edilmiştir.

Bu konu ile ilgili ilk araştırmalarda Mittal ve arkadaşları (1996) ER ve PR’lerin endometrial polipte normal endometrium ile benzer olduklarını belirtmişlerdir. Vaka sayısı düşüktür ve ileri araştırmalara ihtiyaç olduğu görülmüştür (11). Daha sonraki yıllarda yapılan araştırmalarda Almeida ve arkadaşları (2004) endometrial polip glandında normal endometrium oranla daha fazla ER ve PR olduğunu ifade etmişlerdir. Araştırma sonucunda bu yüksek reseptör düzeylerinin estrogen seviyeleri yüksek olmasa dahi polip gelişiminde etkili olabileceğini ifade etmişlerdir (6). Ancak daha sonraki çalışmalar bu hipotezi desteklememiştir, farklı sonuçlar belirlenmiş ve endometrial polip patogenezinin halen belirsizliğini sürdürdüğü anlaşılmıştır. Örneğin; Belisario ve arkadaşları (2006) ise endometrial poliplerin ise gland ve stromasında daha fazla ER saptamışlardır. Ancak bu durum PR’leri için anlamlı bulunmamıştır. Hormonlara cevabın estrogen reseptörleriyle ilişkili olabileceğini ifade etmişlerdir (12).

Farklı sonuçların görüldüğü diğer araştırmalardan biri de Lopez ve arkadaşlarının yaptıkları araştırmadır. Bu araştırmada endometrial polip epitelinde normal endometrium oranla daha fazla ER ve PR olduğunu belirlemişlerdir. Fakat bu çalışmada polip stroması ile endometrium stroması reseptörler açısından bir fark tespit edilmemiştir. Bu çalışmaya göre ER ve PR’lerin polip gland hücreleri üzerinde fazla ekspresyonu yüksek estrogen olmadan bile polip gelişimi üzerine etkisini izah etmektedir (13). Patogenezin anlaşılması için steroid reseptörlerinin önemi hep dikkat çekici olmuştur. Hormonlarla yüksek ilişkisi patogenezin mekanizmalarının anlaşılmasında anlamlı görülmüştür.

Yine benzer bir araştırmada Gul ve arkadaşları endometrial polip steroid reseptör farkına bakmışlardır. Sadece stromal progesteron reseptörleri yönünden anlamlı olduğunu diğer yönlerden benzer olduklarını belirlemişlerdir. Bunun dışında yaş ile ilgili anlamlı değişkenlik bulamamışlardır. Menopozda gelişen, düşük estrogen ile gelişen endometrial poliplerin patogenezinin cevap bulamamışlardır (8).

Konuyla ilgili son yıllarda yapılan bir araştırmada Antunes ve arkadaşları benign malign endometrial polip ayırımındaki anlamlılığın bakmışlardır. Poliplerin gerçek etyolojisinin çözülemediğine dikkat çekmişler ve farklı mekanizmalar olabileceğini düşünmüşlerdir (10).

Bizim yaptığımız araştırmalar sonucunda da endometrial poliplerin steroid reseptörleri ile yüksek ilişkisi olduğu belirlenmiştir. Poliplerin hem gland hem stromasında estrogen ve progesteron reseptörlerinin yüksek derecede pozitif olduğu belirlenmiştir. Özellikle fertilitenin ve gebelik başarısının son derece önemli olduğu bu fertil çağıdaki kadınlarda etkin medikal tedavilerin reseptör düzeyindeki seçeneklerle yapılmasının faydalı olacağı düşüncesindeyiz. Bulgularımız steroid reseptörlerinin endometrial poliplerin gelişimi üzerine olan önemini destekler niteliktedir. Bu reseptörlere yönelik geliştirilecek tedaviler hem poliplerin gelişiminin önlenmesinde, hem tedavisinde, hem de sebep olduğu şikâyetlerin engellenmesinde faydalı olabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Tanos V¹, Berry KE², Seikkula J³, Abi Raad E⁴, Stavroulis A⁵, Sleiman Z⁶, et al. The management of polyps in female reproductive organs. *Int J Surg*. 2017 Jul;43:7-16. doi: 10.1016/j.ijssu.2017.05.012. Epub 2017 May 5.
2. Bel S¹, Billard C², Godet J³, Viviani V², Akladios C⁴, Host A², et al. Risk of malignancy on suspicion of polyps in menopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017 Sep;216:138-142. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.07.013. Epub 2017 Jul 15.
3. Al Chami A¹, Saridogan E¹. Endometrial Polyps and Subfertility. *J Obstet Gynaecol India*. 2017 Feb;67(1):9-14. doi: 10.1007/s13224-016-0929-4. Epub 2016 Aug 20.
4. Clark TJ¹, Stevenson HF. Endometrial Polyps and Abnormal Uterine Bleeding (AUB-P): What is the relationship, how are they diagnosed and how are they treated? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017 Apr;40:89-104. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.09.005. Epub 2016 Oct 1.

5. Wong M¹, Crnobrnja B², Liberale V³, Dharmarajah K¹, Widschwendter M¹, Jurkovic D⁴. The natural history of endometrial polyps. *Hum Reprod*. 2017 Feb;32(2):340-345. doi: 10.1093/humrep/dew307. Epub 2016 Dec 18.
6. Sant'Ana de Almeida EC¹, Nogueira AA, Candido dos Reis FJ, Zambelli Ramalho LN, Zucoloto S. Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors in endometrial polyps and adjacent endometrium in postmenopausal women. *Maturitas*. 2004 Nov 15;49(3):229-33.
7. Zitao Liu¹, Kuokkanen S, Pal L. Steroid hormone receptor profile of premenopausal endometrial polyps. *Reprod Sci*. 2010 Apr;17(4):377-83. doi: 10.1177/1933719109356803.
8. Gul A¹, Ugur M, Iskender C, Zulfikaroglu E, Ozaksit G. Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors in endometrial polyps and its relationship to clinical parameters. *Arch Gynecol Obstet*. 2010 Mar;281(3):479-83. doi: 10.1007/s00404-009-1142-9. Epub 2009 Jun 9.
9. Al-Azemi M¹, Labib NS, Motawy MM, Temmim L, Moussa MA, Omu AE. Prevalence of endometrial proliferation in pipelle biopsies in tamoxifen-treated postmenopausal women with breast cancer in Kuwait. *Med Princ Pract*. 2004 Jan-Feb;13(1):30-4.
10. Antunes A Jr¹, Vassallo J, Pinheiro A¹, Leão R¹, Neto AM¹, Costa-Paiva L¹. Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors in endometrial polyps: A comparison between benign and malignant polyps in postmenopausal patients. *Oncol Lett*. 2014 Jun;7(6):1944-1950. Epub 2014 Mar 28.
11. Mittal K¹, Schwartz L, Goswami S, Demopoulos R. Estrogen and progesterone receptor expression in endometrial polyps. *Int J Gynecol Pathol*. 1996 Oct;15(4):345-8.
12. Belisário MS¹, Vassallo J, Andrade LA, Alvarenga M, Pinto GA, Monteiro IM. The expression of the hormone receptors in the endometrium and endometrial polyps in postmenopausal women and its relationship to body mass index. *Maturitas*. 2006 Jan 10;53(1):114-8.
13. Lopes RG¹, Baracat EC, de Albuquerque Neto LC, Ramos JF, Yatabe S, Depesr DB, et al. Analysis of estrogen- and progesterone-receptor expression in endometrial polyps. *J Minim Invasive Gynecol*. 2007 May-Jun;14(3):300-3.
14. Van Dijk MM¹, van Hanegem N², de Lange ME³, Timmermans A³. Treatment of Women With an Endometrial Polyp and Heavy Menstrual Bleeding: A Levonorgestrel-Releasing Intrauterine Device or Hysteroscopic Polypectomy? *J Minim Invasive Gynecol*. 2015 Nov-Dec;22(7):1153-62. doi: 10.1016/j.jmig.2015.06.016. Epub 2015 Jul 4.
15. Iatrakis G¹, Zervoudis S, Antoniou E, Tsionis C, Pavlou A, Kourounis G, et al. Is dosage of hormone replacement therapy related with endometrial polyp formation? *Eur J Gynaecol Oncol*. 2006;27(4):393-4.
16. Dominick S¹, Hickey M, Chin J, Su HI. Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Dec 9;(12):CD007245. doi: 10.1002/14651858.CD007245.pub3.
17. Yang JH¹, Chen CD¹, Chen SU¹, Yang YS¹, Chen MJ¹. Factors Influencing the Recurrence Potential of Benign Endometrial Polyps after Hysteroscopic Polypectomy. *PLoS One*. 2015 Dec 11;10(12):e0144857. doi: 10.1371/journal.pone.0144857. eCollection 2015.

Amazing Supremacy of Thiopental Compared to Propofol in Rat Bronchi with Supramaximal Tonus

Supramaximal Tonuslu Rat Bronşlarında Propofol ile Karşılaştırılan Thiopental'in Şaşırtıcı Üstünlüğü

Varlık K. EREL¹, Ali Onur ERDEM², Hasan ERDOĞAN³, Dinçer BİLGİN⁴

1. Department of Anaesthesiology, ²Pediatric Surgery, ⁴Biophysic, Medical Faculty, Adnan Menderes University, Aydın, Türkiye

3. Department of Internal Medicine, Faculty of Veterinary Medicine, University of Adnan Menderes, Aydın, Türkiye

ABSTRACT

Objective: Bronchospasm is an undesirable phenomenon in all phases of operation and anesthesia. Tracheal intubation after induction of anesthesia causes a measurable increase in the resistance of the respiratory system, which often results in bronchoconstriction. Propofol and thiopental have been used as an intravenous anesthetic agent in induction of anesthesia for many years. Barbiturates are recommended not be used in patients with risks due to bronchospasm-causing effects. Propofol is generally recommended for patients with asthma and bronchospasm due to bronchodilatation and muscle relaxant effects. In our study, we aimed to demonstrate this superiority of propofol to thiopental in rat bronchi with supramaximal tonus in a bronchospasm model.

Material and Methods: A total of 30 adult male rats were divided into four groups. Double-blinded group T1 received 1x10-5 M thiopental at supramaximal contraction. In Group T2, 1x10-6M thiopental was applied at supramaximal contraction while in Group P1 1x10-1M propofol was applied at supramaximal contraction and in Group P2, 1x10-2M propofol was applied. Tissue voltages were measured with MAY GTA0303 GENIUS TRANSDUCER AMPLITUDE® and recorded in the Acknowledge MP100® program.

Results: In Group T1, the reduction in tonus was statistically significant (estimated mean difference, -0.41; 95% confidence interval [CI], -0.36 to 1.18; p=0.000. In Group T2, the tonus difference was statistically significant (estimated mean difference, -0.20; 95% confidence interval [CI], -0.62 to 1.03; p=0.001). There was no statistically significance between tonus levels in neither group P1 nor group P2 before and after the implementation.

Conclusion: In our study, relaxation effect in two different doses of thiopental was shown in rat bronchus tissue in in vitro bronchospasm model. Propofol did not show any relaxation or contraction responses in two separate doses. Surprisingly, Our results suggest that propofol has no direct bronchodilatation effect and thiopental directly provides bronchodilation. Consequently, we noticed that the effect of thiopental dose-dependent bronchodilatation is not well debate in the literature. For this reason, direct bronchodilatation doses of thiopental should be determined in further clinical and experimental studies.

Keywords: propofol, tiopental, isolated tissue bath, rat

ÖZET

Amaç: Bronkospazm, operasyonun ve anestezinin tüm aşamalarında ve istenmeyen bir fenomendir. Anestezinin induksiyonu sonrası trakeal entübasyon, sıklıkla bronkokonstriksiyona neden olan solunum sisteminin direncinde ölçülebilir bir artışa neden olur. Propofol ve tiyopental uzun yıllardan beri anestezinin induksiyonunda intravenöz anestezik ajan olarak kullanılmaktadır. Barbitüratlar, bronkospazmaya neden olan etkilerinden dolayı riskli hastalarda kullanılması tavsiye edilmez. Bronkodilatasyon ve kas gevşetici etkisi nedeniyle astım ve bronkospazm riski olan hastalarda genellikle propofol önerilir. Bu çalışmada, rat bronşlarında supramaksimal tonus oluşturulmuş bronkospazm modelinde propofolün tiyopental ile karşılaştırılarak üstünlüğünü göstermeyi amaçladık.

Contact:

Corresponding Author: Varlık K. EREL, M.D., Asst. Prof.

Adress: Department of Anesthesiology and Reanimation Faculty of Medicine, Adnan Menderes University, Aydın, 09100, Türkiye

e-Mail: varlik.ere@gmail.com

Tel: +90 (256) 218 20 00

Submitted: 17.04.2018

Accepted: 26.07.2018

DOI: http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.412999

Gereç ve Yöntemler: Toplam 30 erişkin erkek sıçan dört gruba ayrıldı. Çift-kör grup T1 supramaksimal kontraksiyonda 1x10-5 M tiyopental aldı. Grup T2'de supramaksimal kontraksiyonda 1x10-6M tiyopental, supramaksimal kontraksiyonda Grup P1 1x10-1M propofol ve Grup P2'de 1x10-2M propofol uygulandı. Doku voltajları MAY GTA0303 GENIUS TRANSDUCER AMPLITUDE® ile ölçüldü ve Acqnowledge MP100® programına kaydedildi.

Bulgular: Grup T1'de tonustaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu (tahmini ortalama fark, -0.41;% 95 güven aralığı [CI], -0.36 ile 1.18; p = 0.000. T2 grubunda tonus farkı istatistiksel olarak anlamlıydı (tahmini). ortalama fark, -0.20;% 95 güven aralığı [CI], -0.62 ile 1.03; p = 0.001). Uygulama öncesi ve sonrası P1 grubu ve grup P2'de tonus seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Sonuç: Çalışmamızda in vitro bronkospazm modelinde rat bronş dokusunda iki farklı tiyopental dozunda gevşeme etkisi gösterilmiştir. Propofolün iki ayrı dozunda ise herhangi bir gevşeme veya kasılma yanıtı saptanmamıştır. Şaşırtıcı olarak, bu çalışma propofolün doğrudan bronkodilatör etkisinin olmadığını ve tiyopentalin direkt olarak bronkodilatasyon sağladığını göstermektedir. Sonuç olarak, tiyopental doza bağımlı bronkodilatasyonun etkisinin literatürde iyi tartışma olmadığını fark ettik. Bu nedenle daha ileri klinik ve deneysel çalışmalarda tiyopental direkt bronkodilatasyon dozları belirlenmelidir.

Anahtar Kelimeler: propofol, tiopental, izole doku banyosu, rat

INTRODUCTION

Per and postoperative respiratory complications are the most common and important events that increase anesthesia and surgical risk (1-5). In particular, bronchospasm is an undesirable phenomenon in all phases of operation and anesthesia. Tracheal intubation after induction of anesthesia causes a measurable increase in the resistance of the respiratory system, which often results in bronchoconstriction (6). Propofol and thiopental have been used for many years as an intravenous anesthetic agent in induction of anesthesia (7). Thiopental has been extensively studied correlation between intraoperative bronchospasm (8). This effect of thiopental is believed that is result of cholinergic stimulation (9). It is also recommended that barbiturates not be used in patients at risk due to bronchospasm-causing effects. Propofol also is generally recommended for patients with asthma and bronchospasm due to bronchodilatation and muscle relaxant effects. Although many anaphylactic allergic reactions and bronchospasm have been reported related with propofol, metaanalyses and reviews report more reliable propofol than thiopental in patients with asthma and risky bronchospasm. Many studies have shown that propofol is a better option than barbiturates in terms of risk of bronchoconstriction (10). In our study, we aimed to demonstrate this superiority of propofol to thiopental in rat bronchi with supramaximal tonus in a bronchospasm model.

MATERIAL AND METHOD

Animals

4-6 month old 30 male rats (350-400g) were obtained from Experimental Animal Center of Adnan Menderes University (ADU) and all experiments were performed in accordance with the principles and guidelines of ADU Animal Ethical Committee's approval (HADYEK 64583101/2016/064)

Experimental design

Krebs-Henseleit solution contains (g/L): glucose 2, $MgSO_4$ 0.41, KPO_4 0.16, KCl 0.35, NaCl 6.9, CaCl 0.373, $NaHCO_3$ 2.1 (ph: 7.4) in isolated tissue bath. The buffer solution was oxygenated with 95% O_2 and 5% CO_2 . During the equilibrium period in the organ bath, the Krebs solutions of the organs were washed 4 times in one hour (once a 15-minute-period) during the equilibrium period, 1 g basal tension was slowly supplied.

All rats were anesthetized with 50mg/kg ketamine. While heart beat was continued after the anesthesia, trachea was removed with thoracotomy and sternotomy in 3mm-rings and suspended with 1g rest tension in 10 ml organ bath.

After the left main bronchus of rats were removed, all rats were decapitated and sacrificed. Isometric contractions of circular smooth muscles were measured with MAY FDT 10-A ® transducer. After the viability of the tissues was demonstrated with acetylcholine and atropine, the washed tissues were waited to reach the basal tonus.

Because viability of the bronchus could not be shown, 6 rats were excluded from the study. Ach was then administered to create supramaximal contractions. Twenty-four rats that provided least 7% increase and at least 15 minutes plateau were included the study and were separated to 4 groups using a random number table. As double-blinded group T1 received 10-5 M thiopental at supramaximal contraction, Group T2 applied 10-6M thiopental at supramaximal contraction, Group P1 applied 10-1M propofol at supramaximal contraction, Group P2 applied 0.05mM propofol one. Tissue voltages were measured with MAY GTA0303 GENIUS TRANSDUCER AMPLITUDE® and recorded in the Acknowledge MP100® program.

Data presentation and statistics

The homogeneity test of tonus levels both before and after implementation of all groups of thiopental and propofol was performed. None of them did not show a normal dispersion which were determined. Comparisons of groups pre and post-performing were made using the nonparametric Wilcoxin test and Paired sample t test in the Spss 22.0 program and $p < 0.05$ was considered statistically significant..

RESULTS

In the 1mmol group of thiopental, it were determined level of supramaximal tonus was at $0.40 \pm$

0.9 before implementation which decreased to level of 0.20 ± 0.9 after implementation. The reduction in tonus was statistically significant (estimated mean difference, -0.41 ; 95% confidence interval [CI], -0.36 to 1.18 ; $P = 0.000$), (Figure 1).

However, in 0,1mmol group of thiopental, level of supramaximal tonus was at 0.20 ± 1.0 before implementation which decreased to level of 0.10 ± 0.94 after implementation that were determined. The difference was statistically significant (estimated mean difference, -0.20 ; 95% confidence interval [CI], -0.62 to 1.03 ; $P = 0.001$) (Figure 1).

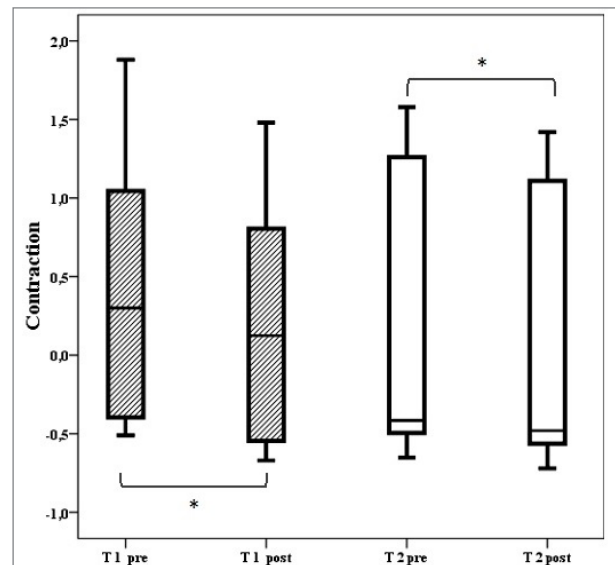


Figure 1: Box plot representing the initial (pre) and last (post) % contractions of bronchiols after different doses of thiopental. Ends of the whiskers represent the 10th and the 90th percentiles. Horizontal lines represent mean values. *= $p < 0.001$ Paired sample t-test results.

But, there was no statistically significant difference between tonus levels in neither propofol 20 mmol nor 2 mmol groups before and after the implementation (in propofol 20 mmol group, tonus before implementation was at 0.20 ± 0.9 , tonus after implementation was at 0.20 ± 0.9 estimated mean difference, 1.80 ; 95% confidence interval [CI], 0.05 to 0.09 ; $P = 0.476$, in propofol 2mmol group, tonus before implementation was at 0.20 ± 0.9 , tonus after implementation was at 0.20 ± 0.9 estimated mean difference 0.16 ; 95% confidence interval [CI], -0.01 to -0.01 ; $P = 0.720$) (Figure 2).

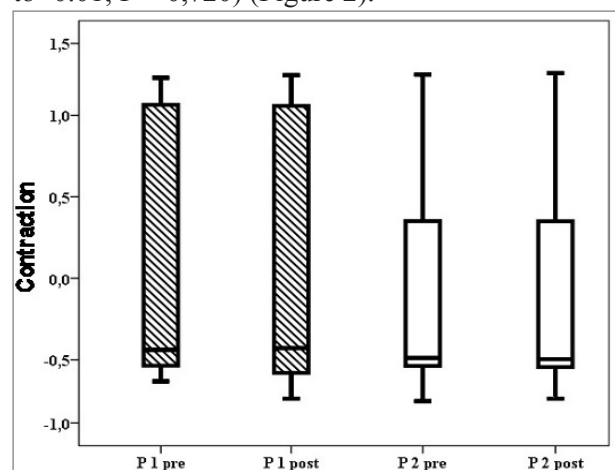


Figure 2: Box plot representing the initial (pre) and last (post) % contractions of bronchiols after different doses of Propofol. Ends of the whiskers represent the 10th and the 90th percentiles. Horizontal lines represent mean values. No statics were found Paired sample t-test results.

The effect of thiopental and propofol on bronchial tonus with supramaximal contraction in a rats is seen in figure 3.

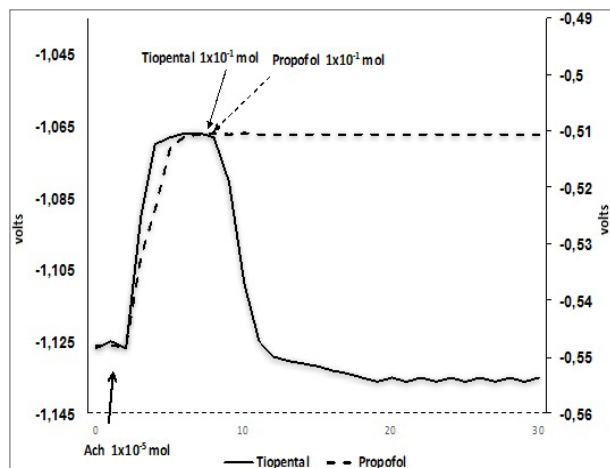


Figure 3: Effects of Thiopental and Propofol on supramaximal tonus. Straight line denotes the contraction (%) changes on Thiopental (1×10^{-1} mol). Dotted line denotes the contraction (%) changes on Propofol (1×10^{-1} mol).

DISCUSSION

In our study, relaxation effect of two different doses of thiopental was shown in rat bronchus tissue with in vitro bronchospasm model. Propofol has not received any relaxation or contraction responses in two separate doses.

These results do not support the data in many studies comparing thiopental and propofol. If we examine it chronologically; Firstly, Regarding thiopental, in 1943, Adriani and Rovenstine showed sodium thiopental caused bronchospasm in dogs and rats (11). When we arrived in 1968, Fletcher et al. showed relaxation on the trachea (12). In the following years, Edney and Downes reported that barbiturates had no effect on smooth muscle (13). Lenox et al. have found contraction at 10^{-6} - 10^{-3} M doses relaxation and at 10^{-3} - 3×10^{-3} M doses as dose-related for thiopental in a study in guinea pig trachea (14). They have shown the effect of relaxation as same as our study. However we have found relaxation even in doses of their contractions. Reason of the difference we depended on that we studied in the bronchial tissue while they studied in the tracheal tissue. Mustafa T et al. a study in sheep found that thiopental caused tracheal constriction by histamine release from mast cells but led to dilatation in small airways and small intralobular bronchi and did not show a clear change in airway resistance with thiopental (15). Their study explains the reason of these different findings between our study and Lenox et al. Hirota K et al. (9) thiopental has reported that induces bronchospasm by direct, cholinergic stimulation and histamine release and not so thoroughly described of bronchoconstriction mechanisms.

They have detected the bronchoconstriction effect of thiopental via muscarinic receptors at the end of their studies. Interestingly, they have observed that bronchospasm was prevented in the atropine-added thiopental group (16).

It has also been reported that dogs with bronchoconstriction with thiopental increase tone by 10-20% and these effects are mediated by muscarinic and 5HT receptors (17).

Secondly, Regarding propofol, There are numerous publications on propofol's bronchodilatation effect in asthmatic patients (18-20). Several studies have shown that its bronchodilatation effect is due to antiinflammatory effects in neutrophil-mediated responses (21-23). In experimental models it has been reported that propofol effectively inhibits allergic airway inflammation by inhibiting NF- κ B activation in vitro and in vivo and thus may be used in the treatment of allergic asthma (24). Many studies also remarks that propofol induces bronchodilatation by weakening smooth muscle contraction in both healthy and asthmatic patients. However, we found that the propofol bronchospasm model was ineffective in rats. The reason for this is that in the light of publications, we think it is based on other pathways mechanism of bronchodilatation of propofol in stead of direct muscarinik or colinergic effect.

Although the reviews related anesthesia management of patients with asthma or COPD have shown more superiority propofol than thiopental, we found opposite. When we try to explain of thiopental's bronchodilatation effect and propofol's uneffecting on bronchoconstriction model, in fact that we can claim that thiopental provides bronchoconstriction or relaxation as associated with dose and, propofol has no direct bronchodilatation effect on cholinergic or muscorinic reseptors.

Consequently, our study showed on bronchospasm that thiopental inhibits bronchoconstriction at some doses and propofol has no direct bronchodilatation effect on cholinergic or muscarinic receptors.

Thiopental's dose-dependent bronchodilatation effect should not be forgotten, even if long-term research and clinical experiences recommends propofol for patients with asthma and bronchospasm risky in anesthesia management principles. For this reason, bronchodilatation doses of thiopental should be determined in further clinical and experimental studies.

REFERENCES

1. Canet J, Gallart L, Gomar C, et al. Prediction of postoperative pulmonary complications in a population-based surgical cohort. *Anesthesiology* 2010;113:1338-50.
2. Shander A, Fleisher LA, Barie PS, et al. Clinical and economic burden of postoperative pulmonary complications: patient safety summit on definition, risk-reducing interventions, and preventive strategies. *Crit Care Med* 2011;39:2163-72.
3. Subramanyam R, Yeramaneni S, Hossain MM, et al. Perioperative Respiratory Adverse Events in Pediatric Ambulatory Anesthesia: Development and Validation of a Risk Prediction Tool. *Anesth Analg* 2016;122:1578-85.
4. Kumeta Y, Hattori A, Mimura M, et al. [A survey of perioperative bronchospasm in 105 patients with reactive airway disease]. *Masui* 1995;44:396-401.
5. Woods BD, Sladen RN. Perioperative considerations for the patient with asthma and bronchospasm. *Br J Anaesth.* 2009 Dec;103 Suppl 1:i57-65.

6. K. Kobayashi, F. Yoshino, S.S. Takahashi, et al., Direct assessments of the antioxidant effects of propofol medium chain triglyceride/long chain triglyceride on the brain of stroke-prone spontaneously hypertensive rats using electron spin resonance spectroscopy, *Anesthesiology* 109 (2008) 426–435).
7. Shukla A. Intraoperative bronchospasm with thiopental. *Indian J Anaesth.* 2010 Mar;54(2):181-2.
8. Hirota K, Ohtomo N, Hashimoto Y, Kudo T, Kudo M, Ishihara H, Matsuki A. Effects of thiopental on airway calibre in dogs: direct visualization method using a superfine fiberoptic bronchoscope. *Br J Anaesth.* 1998 Aug;81(2):203-7. Kabara S, Hirota K,
9. Yoshioka H, Kudo T, Ishihara H, Matsuki A. Differential effects of thiopental on methacholine- and serotonin-induced bronchoconstriction in dogs. *Br J Anaesth.* 2003 Sep;91(3):379-84.
10. Adriani J, Rovenstine EA. The effect of anesthetic drugs upon bronchial bronchioles of excised lung tissue. *Anesthesiology.* 1943;4:253-62.
11. Fletcher SW, Flacke W, Alper MH. The actions of general anesthetic agents on tracheal smooth muscle. *Anesthesiology.* 1968;29;517-22
12. Edney SM, Downes H: Contractor effect of barbiturates on smooth muscle. *Arch Int Pharmacodyn:*1975;217:180-96.
13. Lenox WC, Mitzner W, Hirshman CA. Mechanism of thiopental-induced constriction of guinea pig trachea. *Anesthesiology.* 1990 May;72(5):921-5.
14. Mustafa S, Thulesius L, Thulesius O. The contractile response of thiopental in large and small ovine airways. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1994 Jul;38(5):499-504.
15. Hirota K, Ohtomo N, Hashimoto Y, Kudo T, Kudo M, Ishihara H, Matsuki A. Effects of thiopental on airway calibre in dogs: direct visualization method using a superfine fiberoptic bronchoscope. *Br J Anaesth.* 1998 Aug;81(2):203-7.
16. Kabara S, Hirota K, Yoshioka H, Kudo T, Ishihara H, Matsuki A. Differential effects of thiopental on methacholine- and serotonin-induced bronchoconstriction in dogs. *Br J Anaesth.* 2003 Sep;91(3):379-84
17. I. Bagcivan, O. Cevit, M.K. Yildirim, et al., Investigation of the relaxant effects of propofol on ovalbumin-induced asthma in guinea pigs, *Eur. J. Anaesthesiol.* 24 (2007) 796–802.
18. N. Ouedraogo, R. Marthan, E. Roux, The effects of propofol and etomidate on airway contractility in chronically hypoxic rats, *Anesth Analg.* 96 (2003) 1035–1041.
19. S.M. Burburan, D.G. Xisto, P.R. Rocco, Anaesthetic management in asthma, *Minerva Anesthesiol.* 73 (2007) 357–365.
20. W. Yao, G. Luo, G. Zhu, et al., Propofol activation of the Nrf2 pathway is associated with amelioration of acute lung injury in a rat liver transplantation model, *Oxidative Med. Cell. Longev.* 2014 (2014) 258567.
21. C. Liang, J. Cang, H. Wang, et al., Propofol attenuates cerebral ischemia/reperfusion injury partially using heme oxygenase-1, *J. Neurosurg. Anesthesiol.* 25 (2013) 311–316.
22. H.H. Wang, H.Y. Zhou, C.C. Chen, et al., Propofol attenuation of renal ischemia/reperfusion injury involves heme oxygenase-1, *Acta Pharmacol. Sin.* 28 (2007) 1175–1180).
23. Z. Bao, S. Guan, C. Cheng, et al., A novel antiinflammatory role for andrographolide in asthma via inhibition of the nuclear factor-kappaB pathway, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 179 (2009) 657–665.
24. Zhang Q, Wang L, Chen B, Zhuo Q, Bao C, Lin L. Propofol inhibits NF- κ B activation to ameliorate airway inflammation in ovalbumin (OVA)-induced allergic asthma mice. *Int Immunopharmacol.* 2017 Oct;51:158-164.

İdrar Yolu Enfeksiyonu Olan Yenidoğanların Değerlendirilmesi

Evaluation of Newborns with Urinary Tract Infection

Ebru ŞAHİN¹, Nihan Uygur KÜLCÜ², Züleyha Aysu SAY²

1. Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İstanbul, Türkiye

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

ÖZET

Amaç: Çocuklukta geçirilen idrar yolu enfeksiyonu (İYE), erişkin çağda böbrek yetmezliğinin en önemli sebeplerinden biridir. Zamanında tanınıp, uygun tedavi edilen enfeksiyon, renal hasar riskini azaltabilir. Çalışmamızda hastanemizdeki İYE tanısıyla tedavi edilen yenidoğanları retrospektif olarak değerlendirmeyi, tanı ve tedavi konusundaki verilerimizi klinik pratiğimizde yardımcı ve yol gösterici olarak kullanmayı amaçladık.

Gereçler ve Yöntem: Bu araştırmaya, Ocak 2009- Ekim 2012 tarihleri arasında Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım-2 Ünitesi'ne, idrar yolu enfeksiyonu tanısıyla yatırılan ya da yatırıldıktan sonra idrar yolu enfeksiyonu tanısı alan 137 yenidoğan hasta dâhil edildi. Tüm hastaların demografik özellikleri, fizik muayene bulguları, laboratuvar değerleri ve tedavi yöntemleri değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamızdaki 137 hastanın %78,8'i erkek, %21,2'si kızdı. Hastaların başvuru semptomları sırasıyla; uzamış sarılık (%38,7), ateş (%28,5), emmeme (%28,5), kusma (%13,1), huzursuzluk (%10,2), dehidratasyon (%10,2), letarji (%6,6), kilo alamama (%4,4), idrar yaparken ağlama (%2,9), konvülsiyon (%1,5), ishal (%1,5) ve batın distansiyonu (%0,7) idi. İdrar kültüründe üreyen en sık patojenler; *E.coli* (%54), *Klebsiella* spp. (%10,2), *Enterobacteriaceae* spp (%9,5) ve *ESBL(+)* *E.coli* (%7,3) idi. En çok direnç geliştirilen antibiyotik ampisilindi. Ampisiline en fazla direnç gösteren patojen *E.coli* (%76,3) ydi.

Sonuç: İdrar yolu enfeksiyonu, özellikle yenidoğan ve süt çocuklarında atlanmaması gereken ve ciddi sonuçları olan bir enfeksiyondur. Oluşabilecek komplikasyonların önüne geçilmesi, antibiyotik seçimi, uzun süreli izlem ve görüntüleme yöntemlerinin yönetimine bağlıdır.

Anahtar Kelimeler: yenidoğan, idrar yolu enfeksiyonu, antibiyotik direnci

ABSTRACT

Objective: Childhood urinary tract infection (UTI) is one of the most important causes of renal failure in adult age. Fast and correct recognition and appropriate treatment of urinary tract infections during neonatal period may reduce the risk of renal damage. In our study; we aimed to evaluate newborns with UTI who were hospitalized in our neonatal ward retrospectively, and to use our findings in our clinical and treatment practice.

Material and Methods: We enrolled 137 neonates who were hospitalized with the diagnosis of UTI or diagnosed as UTI after hospitalization in Zeynep Kamil Gynecologic and Pediatric Training and Research Hospital NICU-2 between January 2009 - October 2012. All patients' demographic characteristics, physical examination findings, laboratory values, and treatment were evaluated retrospectively.

İletişim:

Sorumlu Yazar: Ebru ŞAHİN

Adres: Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğt. ve Arş. Hast., Emek Mah. Namık Kemal Cad. No:54, 34785 Sancaktepe, İstanbul, Türkiye
Tel: +90 (216) 606 33 00

E-Posta: ebruguneyshahin@hotmail.com

Makale Geliş: 24.07.2018

Makale Kabul: 26.07.2018

DOI: http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.447389

Results: Of the 137 neonates included to the study 78,8 % were male and 21,2 % female. Presenting symptoms of patients was prolonged jaundice (38,7 %), fever (28,5 %), poor sucking (15,3 %), vomiting (13,1 %), restlessness (10,2 %), dehydration (10,2 %), lethargy (6,6 %), weight loss (4,4 %), crying during the voiding (2,9 %), convulsion (1,5 %), diarrhea (1,5 %), abdominal distention (0,7 %) respectively. Most frequent pathogens cultured in urine was *E. coli* (54%), *Klebsiella* spp. (10,2%), *Enterobacteriaceae* (9,5%), *ESBL (+)* *E. coli* (7,3%) respectively. The most common antibiotic resistance was to ampicilline. The most resistant pathogene to ampisiline was *E.coli*.

Conclusion: Urinary tract infection is an infectious disease that should not be missed in newborns and infants and has serious consequences. Prevention of complications that may occur depends on the management of antibiotic selection, long-term follow-up and imaging methods.

Keywords: newborn, urinary tract infection, antibiotic resistance

GİRİŞ

İdrar yolu enfeksiyonu (İYE), steril olan üriner sistemin enfekte olması sonucu oluşmaktadır (1). İYE'ni yaşamın ilk üç ayında erkek bebeklerde daha sık görülür. Bunun nedeni, erkek çocuklarda üriner sistemin doğumsal anomali sıklığının yüksek olmasıdır (2). Yenidoğan döneminde term yenidoğanlarda İYE sıklığı, %0,1-1 olup, çeşitli çalışmalarda bu sıklığın düşük doğum ağırlıklı bebeklerde %10'a, prematürelde ise %25'e kadar arttığı gösterilmiştir (burada birkaç kaynak vermen uygun). İYE prevelansı ateşli yenidoğanlarda %13,6 - 14, süt çocuklarında ise %5,3 olarak bildirilmiştir (3, 4).

İlk İYE'ndan sonra erkek çocukların %20-30'unda, kız çocukların ise %40-60'ında enfeksiyonun tekrarlama riski bulunmaktadır (5). İlk enfeksiyondan sonra hastaların; bir yıl içinde %30'unun, beş yıl içinde ise %50'sinin tekrar İYE geçirdiği gösterilmiştir. Geçirilen her İYE'ndan sonra yineleme riskinin daha da arttığı bildirilmektedir (6).

Yenidoğan döneminde İYE semptomları çok belirgin olmadığı gibi, spesifik de değildir. Tanı koymak için hekimin şüphe eşliğinin düşük olması gerekir. Yenidoğan döneminde; ateş ya da hipotermi, emmeme, kusma, ishal, uzamış yenidoğan sarılığı, iritabilite, letarji, asidoz, abdominal distansiyon, kilo alamama, huzursuzluk, idrar yaparken ağlama, konvülsiyon gibi klinik bulgular görülebilir (7).

Yeni tanısall yaklaşımlar ve etkili antibiyotiklerin kullanımıyla mortalite hemen hemen sıfıra inmekle birlikte, çocukluk çağında geçirilen İYE, halen erişkin yaşlardaki böbrek yetmezliğinin en önemli

sebeplerinden birini oluşturmaktadır. Zamanında tanı konularak tedavi edilen olgularda, enfeksiyona bağlı gelişen renal hasar riski azaltılabilir ve geç dönemde gelişebilecek hipertansiyon, ilerleyici böbrek yetmezliği gibi ciddi komplikasyonlar önlenir (5).

İYE'na en sık Gram negatif basiller neden olur (8). İdrar yolu enfeksiyonu etkeni olan Enterobacteriaceae ailesi üyeleri; Escherichia, Klebsiella, Enterobakter, Citrobakter, Proteus, Providencia, Morganella, Serratia ve Salmonella'dır. Bunlar arasında ilk sırayı %75-90 sıklıkla E.coli alır (9). İdrarda üretilen E.coli, dışkı florasındaki E.coli ile serolojik olarak aynıdır (10). İlk İYE'nda etken büyük olasılıkla E.coli iken, sonraki enfeksiyonlarda bu olasılık giderek azalmaktadır (11).

Seçilecek tedavi, hastanın daha önce kullandığı antibiyotikler, ilaç alerjisi, toplumdaki direnç göz önüne alınarak düzenlenmelidir. Yenidoğan döneminde hastaların genel durumları çok kısa sürede bozulabileceğinden, hastanede parenteral tedavi ile izlenirler. Parenteral tedavi 7-10 güne tamamlanır (7). Sepsis ve menenjit birlikteliği olabilir. Yeni araştırmalar iki aydan küçük bebeklerde kısa süreli parenteral tedavi sonrasında, oral tedavi ile devam edilebileceğini öne sürmektedirler (12). Yenidoğanın böbrek fonksiyonlarını gösteren parametreler ve elektrolit düzeyleri bilinmelidir. Tedaviden 24-48 saat sonra idrar kültürü steril hale gelir. Kültür sonuçlarına göre antibiyotik değişimi yapılabilir.

Çalışmamızda İYE tanısı alan yenidoğanların; demografik özelliklerini inceledik, laboratuvar bulguları ve tedaviye yanıtlarını değerlendirdik. Antibiyotik seçiminde klinisyene yol gösterici olmayı hedefledik.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamıza, Ocak 2009- Ekim 2012 tarihleri arasında Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım-2 Ünitesi'ne idrar yolu enfeksiyonu tanısıyla yatırılan ya da yatırıldıktan sonra idrar yolu enfeksiyonu tanısı alan 137 yenidoğan hasta dâhil edildi. Hasta dosyaları incelenerek demografik özellikler, semptomlar, fizik muayene bulguları, laboratuvar değerleri, ve tedavi seçimleri değerlendirildi.

Çalışmaya alınan tüm hastalardan idrar kültürü steril şartlarda, suprapubik aspirasyon (SPA) veya üretral kateterizasyon alındı. Kırklık büyütmede her mikroskop sahasında 5 veya daha fazla lökosit görülmesi 'piyüri', 5 veya daha fazla eritrosit görülmesi 'hematüri' olarak değerlendirildi. Mesane kateterizasyonu ile alınan idrar kültürlerinde >10.000 koloni/ml, suprapubik alınan örneklerde ise tek koloni üremesi idrar yolu enfeksiyonu tanısında anlamlı kabul edildi. Daha az sayıda koloni oluşumu veya birden fazla mikroorganizmanın üremesi bulaş olarak kabul edildi.

Tam kan sayımı, C-reaktif protein düzeyi değer-

lendirildi. İlk başvuruda bakılan lökosit sayısının 20.000/mm³, CRP değerinin 0.5mg/dl, üzerinde olması anlamlı olarak kabul edildi.

İYE tanısıyla izlenen hastaların kaç gün tedavi edildiği, hangi antibiyotiğin kullanıldığı, başlanan tedaviye yanıt olup olmadığı değerlendirildi.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (frekans) yanısıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi ve Fisher's Exact Ki-Kare testi kullanıldı. Anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

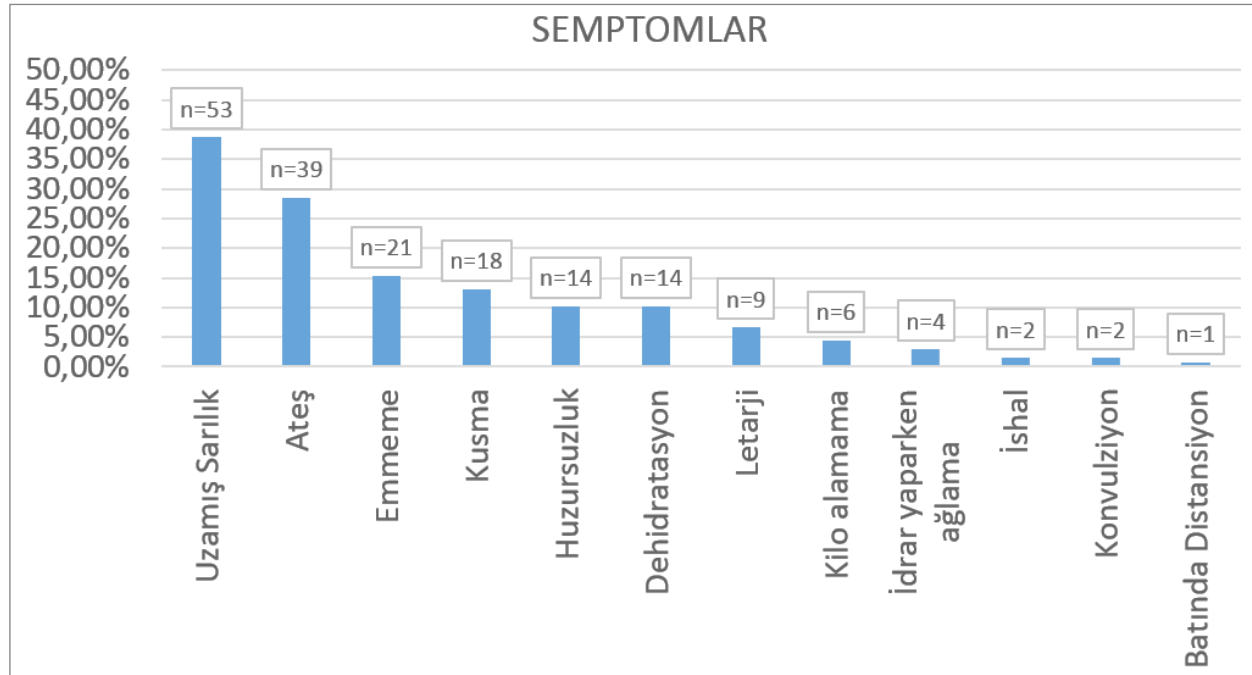
Çalışma Ocak 2009- Ekim 2012 Tarihleri arasında toplam 137 yenidoğan hasta üzerinde yapıldı. Hastalara ait demografik bilgilerin dağılımı Tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 1: Demografik Özellikler.

		n	%
Cinsiyet	KIZ	29	21,2
	ERKEK	108	78,8
Yaşı	0-3 GÜN	12	8,8
	4-7 GÜN	17	12,4
	8-28 GÜN	108	78,8
Doğum Şekli	NSD	70	51,1
	Sezaryen	67	48,9
Doğum Kilosu	<2500	27	19,7
	≥2500	110	80,3
Gestasyon Yaşı	Term	90	65,7
	Preterm	47	34,3
Antenetal Hidronefroz Tanısı	Var	5	3,6
Annede Ek Hastalık	Var	12	8,8
Maternal İYE Öyküsü	Var	41	29,9
Ailede Böbrek Hastalığı	Var	3	2,2

Semptomların dağılımına bakıldığında, en sık %38,7 ile uzamış sarılık görüldü. Bunu %28,5 ile ateş izlerken, hastaların %15,3'ünde emme, %13,1'inde kusma, %10,2'sinde huzursuzluk, %10,2'sinde dehidratasyon, %6,6'sında letarji, %4,4'ünde kilo alamama, %2,9'unda idrar yaparken ağlama, %1,5'inde ishal, %1,5'inde konvulziyon ve sadece 1 bebekte (%0,7) batında distansiyon tespit edildi (Şekil-1). Term ve preterm bebeklerin semptomları karşılaştırıldığında ateş görülme oranı (%33,3) preterm bebeklerden (%19,1) daha yüksek olmakla birlikte bu farklılık anlamlılığa yakın ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Diğer semptomların görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Cinsiyete göre semptomların görülme sıklığı değişmemekteydi.

Hastaların %77,4'ünde eşlik eden hastalık yoktu. Hastaların %9,5'inde sepsis, %2,9'unda bronşiolit veya pnömoni, %2,2'sinde menenjit, %2,2'sinde kardiyovasküler hastalık, %1,5'inde direkt hiper-



Şekil 1

bilirubinemi, %1,5'inde nazofarenjit, %1,5'inde metabolik hastalık, %1,5'inde endokrin hastalık, %1,5'inde hematolojik hastalık ve 1 bebekte (%0,7) gastrointestinal sistem hastalığı bulunmaktaydı.

Sıfır-3 gün arasında hastaneye yatan yenidoğanların %12'sinde, 4-7 gün arasında yatanların %10'unda ve 8-28 gün arasında yatanların %78'inde maternal İYE öyküsü mevcuttu.

Hastaların %69,3'ünden mesane sonda kateterizasyonu ile, %30,7'sinden SPA yöntemiyle idrar kültürü alındı. Hastaların %15,3'ünden hastaneye yatıştan önce, %74,5'inden yatışında ve %10,2'sinden yatışından sonra idrar kültürü alındı. Hastaların %37,2'sinde idrarda lökosit, %8,8'inde nitrit, %8'inde lökosit esteraz sonucu pozitifti.

İdrar kültürü sonucunda hastaların; %54'ünde E. coli, %10,2'sinde Klebsiella spp., %9,5'inde Enterobakter, %7,3'ünde ESBL+E.coli, %3,6'sında D grubu β hemolitik Streptokok, %1,5'inde Candida albicans, %1,5'inde ESBL+Klebsiella, %0,7'sinde Proteus, %0,7'sinde Psödomonas ve %0,7'sinde MRSA, %10,2'sinde diğer mikroorganizmalar (MSSA, Stafilkokkus agalactia, Haemophilus, Koagulaz negatif Stafilkokk, MRSE, Citrobacter, Streptokokus agalactia, Serratia) üredi. İdrar kültüründe üreyen mikroorganizmaların dağılımı Şekil-2 de verilmiştir.

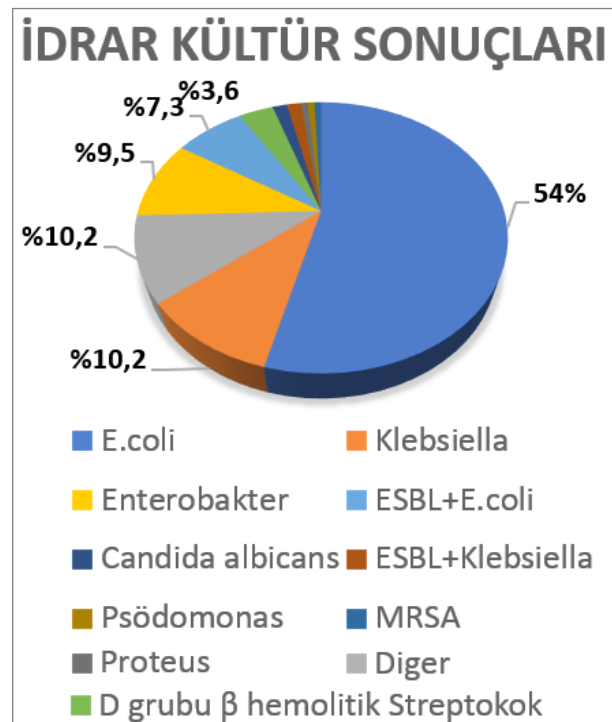
Alınan kan kültürlerinin %9,5'inde üreme oldu. Hastalardan endikasyon dahilinde %24,1'inden BOS kültürü gönderildi ancak hiçbirinde üreme tespit edilmedi.

Hastaların %3,6'sında lökositöz, %24,1'inde CRP pozitifliği, %8'inde böbrek fonksiyon testlerinde bozukluk vardı. Hastaların %85,4'ünün elektrolitleri normal, %14,6'sının patolojikti. Kan gazı bakılan 56 (%40,9) hastanın %17,9'unda asidoz mevcuttu.

Ateş olan hastalarda CRP pozitifliği görülme oranı (%46,2), ateşi olmayan olgulardan (%15,3) istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksek bulundu ($p<0.01$). Ateşi olan ve olmayan hastalarda lökositöz saptanmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Uzamış sarılığı olan hastaların CRP pozitifliği görülme oranı (%7,5), uzamış sarılığı olmayanlardan (%34,5) istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı düşük bulundu ($p<0.01$).

Term bebeklerde lökosit esteraz pozitifliği görülme oranı (%12,2), preterm bebeklerden (%0) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. Cinsiyete göre lökosit esteraz pozitifliği görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.



Şekil 2

Başvuru yıllarına göre idrar kültüründe üreyen etkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Başvuru yıllarına göre idrar kültüründe ESB-L+E.coli görülme sıklığı arasında anlamlılığa yakın olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Bununla birlikte 2009 ve 2010 yıllarında başvuran hastalarda ESB-L+E.coli üremesi görülmezken, 2011 yılında ESB-L+E.coli üreme sıklığının %12,8 ve 2012 yılında %10,3 olması dikkat çekicidir. Cinsiyete göre, idrar kültüründe E.coli, Klebsiella, Enterobakter ve ESB-L+E.coli etkenlerinin üreme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. İdrar kültüründe üreyen etken ile, CRP yüksekliği, lökositöz ve anormal böbrek fonksiyon testi görülme oranları arasında bir korelasyon saptanmadı.

Yüzotuzbeş hastanın kültür antibiyogramı değerlendirildiğinde; %25,2 sefuroksim aksetil, %36,3 amoksisilin-klavulonat, %25,9 trimetoprim-sulfametoksazol, %15,6 nitrofurantoin, %69,6 ampisilin, %5,9 siprofloksasin, %19,3 seftriakson, %30,4 sefazol, %14,8 gentamisin direnci saptandı.

Utuzaltı hastanın kültür antibiyogramında imipenem direnci bakıldı, %5,6 direnç saptandı. Linezolid, vankomisin ve teikopenine direnç saptanmadı. Yenidoğanların %28,5'ine ampisilin+aminoglikozid, %24,1'ine sefotaksim, %18,2'sine sefuroksim aksetil, %15,3'üne meropenem, %3,6'sına ampisilin, %2,2'sine aminoglikozid, %1,5'ine sefotaksim+ampisilin, %1,5'ine sefoperazon, %1,5'ine teikopenin, %1,5'ine flukonazol, %1,5'ine sefazol ve 1 hastaya vankomisin tedavisi uygulandı. Hastaların %38'inde kültür antibiyogram sonucuna göre antibiyotik değişimi yapıldı. Hastaların %88,3'ünün ilk, %8,8'inin ikinci ve %2,9'unun üçüncü idrar kültür sonucu sterilildi.

E.coli'nin sefuroksim aksetil (%12,2), trimetoprim-sulfametoksazol (%18,9), seftriakson (%6,8), sefazol (%17,6) ve gentamisin direnç oranı (%8,1) E.coli dışı etkenlere göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı düşük bulundu ($p<0.01$).

Yıllara göre sefuroksim aksetil, amoksisilin-klavulonat, trimetoprim-sulfametoksazol, ampisilin, seftriakson, sefazol, gentamisin, sefoperazon ve sefepim antibiyotiklerine direnç görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

TARTIŞMA

İnfant dönemde geçirilen İYE, böbrek hasarı neticesinde, ileri yaşlarda son dönem böbrek yetmezliği ve hipertansiyona yol açabileceğinden tanı ve tedavisi önemlidir. Genel kanı; ilk İYE'ndan sonra üriner sistemin görüntülenmesi, enfeksiyonun tekrarlama riski nedeniyle yakın takip yapılması yönündedir.

İnfant dönemin ilk üç ayı, İYE'nun erkek çocuklarda daha sık görüldüğü bilinmektedir. Bonadio ve ark (13) çalışmalarında, yenidoğan döneminde İYE geçiren hastaların %73'ünü erkeklerin oluşturduğunu

saptamıştır. Bizim çalışmamızda da benzer olarak, hastalarımızın %78,8'ini erkekler, %21,2'sini kızlar oluşturdu.

Çalışmamızda hastalarımızın %29,9'unda maternal İYE öyküsü mevcuttu. Emamghorashi ve arkadaşları (14) özellikle son trimesterde maternal İYE geçirmenin, yenidoğanda İYE görülme riskini arttırdığını tespit etmişlerdi. Enfeksiyonu artıran bir neden olarak kabul edilmesi yanısıra, maternal kaynaklı enfeksiyonların postnatal ilk hafta içinde ortaya çıkması, maternal İYE öyküsü olan hastalarımızın %78'ininse 8-28 gün içinde başvurmuş olması kesin predispozisyon yarattığı konusunda şüphe oluşturmaktadır.

Çalışmamızda başvurudaki en sık semptomları sırasıyla; %38,7 uzamış sarılık, %28,5 ateş VE %15,3 emmeme olarak saptadık. Arıkan ve arkadaşları (15) çalışmalarında bu oranları sırasıyla; %55, %42, %66 olarak saptamıştır. Yine Bıyıklı ve arkadaşları (16) çalışmalarında İYE'larının en sık geliş şikâyetinin hiperbilirubinemi olduğunu, term bebeklerde anlamlı olarak daha yüksek rastlandığını bildirmişti. Bizim çalışmamızda da uzamış sarılık %38,7 oranıyla en sık başvuru nedeniydi. Bu durum uzamış sarılıkla başvuran hastalarda idrar kültürünün alınmasını gerekli kılmaktadır.

Arıkan ve arkadaşları (15) eşlik eden hastalık sıklığını; %8 menenjit, %12 pnömoni, %6 omfalit olarak saptamıştır. Çalışmamızdaki 137 İYE tanılı hastaya; %9,5 sepsis, %2,9 pnömoni-bronşiolit, %2,2 menenjit, %1,5 nazofarenjit eşlik etmekteydi. Bu durum yenidoğan döneminde İYE'nun diğer hastalıklarla komorbidite gösterebileceğini, şüphe durumunda idrar kültürü incelemesi yapılması gerekliliğini göstermektedir.

Bıyıklı ve arkadaşları (16) klinik olarak ürosepsis düşündükleri 4 hastanın kan ve idrar kültüründe farklı mikroorganizma tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da eş zamanlı tüm hastalardan alınan kan kültürlerinin 13'ünde üreme olmuştu. Saptanan mikroorganizmalar, idrar kültüründe üreyen mikroorganizmalardan farklıydı. Cinsiyete göre İYE'nda sepsis görülme sıklığında anlamlı bir fark bulunmadı. İYE tanılı hastalardan eş zamanlı kan kültürü alınmasının yararlı olacağı görüşündeyiz. Yine aynı çalışmalarında preterm hastaların %41'inde, term bebeklerin %69'unda piyüri saptamışlar. Term bebeklerde piyüriyi daha yüksek bulmuşlar ve tanıya yönlendirmekte faydalı olacağı sonucuna varmışlardır. Bizim çalışmamızda, term hastaların %41,1'inde, preterm hastaların %29,8'inde piyüri vardı. Gestasyonel yaşa göre piyüri saptanma oranları arasında fark yoktu. Lökosit esteraz pozitifliği görülme oranı term bebeklerde daha yüksekti. Rahman ve arkadaşları (17) çalışmalarında, sonda ile aldıkları idrarın, mikroskopisinde bir tane bile lökosit bulunması durumunda, hastalardan sonda yöntemiyle idrar kültürü göndermişler. Kültür gönderilen 35 hastanın %71,4'ünde üreme saptamamışlar. Yenidoğan döneminde piyüri saptanmasının İYE tanısına kesin yol gösterici olamayacağı kanısına varmışlardır. Bizim çalışmamızda da hastaların %62,8'inde piyüri

saptanmadı. Yenidoğan döneminde piyürinin, lökosit esteraz ve nitrit pozitifliğinin olmaması klinisyeni İYE tanısından uzaklaştırmamalıdır.

İdrar yolu enfeksiyonu tanısında idrar kültürü altın standarttır. Yenidoğan döneminde torba ile alınan idrar kültürünün yalancı pozitiflik oranının yüksek olduğunu gösterilmiştir([18]). Semerci ve arkadaşları (19) İYE olduğunu düşündükleri 1-15 ay arası 79 hastadan torba ve SPA ile eş zamanlı olarak alınan idrar kültür sonuçlarını karşılaştırmışlar. Torbaya idrar kültürünün özgüllüğünü %13, duyarlılığını %86, pozitif prediktif değerini %9, negatif prediktif değerini %90 olarak bildirmişlerdir. İlk planda parenteral antibiyotik tedavisi alması gereken yenidoğanlar için tanının kesinleştirilmesinin gereği aşıkardır. Biz kliniğimizde yenidoğan dönemi için SPA ve kateterizasyon yöntemlerinin daha güvenilir olduğunu düşünmekte ve bunları uygulamaktayız. E.coli dışı gram negatif etkenlerin, erkek yenidoğanlarda daha sık olduğunu tespit eden Honkinen ve arkadaşlarına (20) nazaran, çalışmamızda, etken mikroorganizma ile cinsiyet korelasyonu arasında anlamlı bir ilişki saptayamadık.

Chamdine ve arkadaşları (21) uzamış sarılıklı yenidoğanların %21,1'inde İYE saptadıkları çalışmalarında, en sık üreyen patojenleri sırasıyla; %46,8 ile Klebsiella spp., %37,5 ile E.coli olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda uzamış sarılığı olan hastalarda en sık E.coli (%50,9) ikinci sıklıkta Klebsiella spp. (%18,9) üred. Klebsiella spp. uzamış sarılığı olan hastalarda diğer semptomlarla başvuran hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı.

Son zamanlarda artan ampicilin ve aminoglikozid dirençli E.coli türleri, ampirik tedavinin yeniden gözden geçirilme fikrini doğurdu. Çalışmamızda, yıllara göre en sık tespit edilen patojenin hala E.coli olduğunu gördük. E.coli'nin ampicilin direncinin yıllar içinde anlamlı bir yükseliş göstermediğini fakat en çok direnç geliştirilen antibiyotik ampisilin olduğunu saptadık. Veriler değerlendirildiğinde son yıllarda sefuroksim aksetil, ampicilin ve gentamisine olan direncin istatistiksel olarak anlamlı yükseldiği bulundu. Yu-Jie ve arkadaşları (22) çalışmalarında E.coli ve Klebsiella'nın ampisiline ve çoğu sefalosporine yüksek dirençli (\geq %85) olduğunu saptamışlardır. Bizim çalışmamızda E.coli'nin ampisilin direncini %64,9 idi. Antibiyotik direnci nedeniyle 52 (%38) hastada antibiyotik değişimine gittik. E.colilerin sefuroksim aksetil, seftriakson ve sefazol dirençleri diğer etkenlerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşüktü. Tedavide bu antibiyotiklerin ampirik olarak başlanması tedavi şansını artıracaktır.

Yenidoğan döneminde geçirilen İYE tekrarlayıcı özellikte olabilir. Hamburger (23) yenidoğan İYE'nunda nüks oranını %25 olarak bulmuştur. Küçük yaşta geçirilen İYE renal skarlanma oranını artırdığından uzun dönem izlem önemlidir. Üriner anomali tespit ettiğimiz hastalarımızı uzun vadeli takip için çocuk nefroloji polikliniğine yönlendirdik. Üriner anomali olmayan hastaları Yenidoğan Yoğun Bakım-2 Ünitesi polikliniğinde uzun vadeli takibe aldık.

SONUÇ

Sonuç olarak idrar yolu enfeksiyonu, özellikle yenidoğan ve süt çocuklarında atlanmaması gereken ve ciddi sonuçları olan bir enfeksiyondur. Oluşabilecek komplikasyonları önlemek için uygun antibiyotik ile tedavi, uzun süreli izlem ve görüntüleme yöntemleri önemlidir. Çocuklarda görülen idrar yolu enfeksiyonlarının altında ürolojik bir sorunun varlığı her zaman düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Bensman A, Dunand O, Ulinski T. Urinary tract infection In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N. (Eds). Pediatric Nephrology, 6th ed. Lippincott Williams-Wilkins, Baltimore 2009; 1299-1310.
2. Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri (4. baskı) Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. 2010; cilt:2, 1491-1495.
3. Alpay H, Karaaslan Bıyıklı N, Yenidoğanlarda İdrar Yolu Enfeksiyonu. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi. 2005;14 (1) 1-4.
4. Tamim MM, Alesseh H, Aziz H. Analysis of the efficiency of urine culture as part of sepsis evaluation in the premature infant. Pediatr Infect Dis J 2003;22(9):805-8.
5. Dönmez O. Çocuklarda İdrar Yolu Enfeksiyonları, Güncel Pediatri 2003 ;1:50-58.
6. Bratslavsky G, Feustel PJ, Aslan AR, Kogan BA.: Recurrence risk in infants with urinary tract infections and a negative radiographic evaluation. J Urol 2004 ct;172(4):1610-1613.
7. Yenidoğan Enfeksiyonları Tanı ve Tedavi Rehberi 2018. Türk Neonatoloji Derneği
8. Williams G, Craig JC. Diagnosis and Management of Urinary Tract Infections.In: Geary DF, Schaefer F(Eds). Comprehensive Pediatric Nephrology.Philadelphia 2008,539-548.
9. Arshad M, Seed PC. Urinary tract infections in the infant. Clin Perinatol 2015;42(1):17- 28, vii.
10. Krober MS ,Bass JW,Powell JM, Smith FR, Seto DSY: Bacterial and viral pathogens causing fever in infants less than 3 months old. Am J Dis Child,1985; 139: 889-892.
11. Krasinski KM, Urinary Tract Infections. In: Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL (Eds). Infectious Diseases of Children 11th edition Philadelphia 2004, 769-784.
12. Dayan PS, Hanson E, Benett JE, Langsam D, Miller SZ. Clinical course of urinary tract infections in infants younger than 60 days of age Pediatr Emerg Care 2004; 20: 85-89.
13. Bonadio W, Maida G. Urinary tract infection in outpatient febrile infants younger than 30 days of age: a 10 year evaluation. Pediatr Infect Dis J 2014;33:342
14. Emamghorashi F, Mahmoodi N, Tagarod Z, Heydari ST. Maternal Urinary Tract Infection as a Risk Factor For Neonatal Urinary Tract Infection. IJKD. 2012;6:178-180.
15. Arıkan Fİ, Çelikel B, Tıraş Ü et al. Yenidoğan İdrar yolu Enfeksiyonları. Bakırköy Tıp Dergisi. 2009;5:109-112.
16. Bıyıklı NK, Alpay H, Ozek E, Akman I, Bilgen H. Neonatal urinary tract infections: analysis of the patients and recurrences. Pediatr Int 2004; 46: 21-25.
17. Rahman AJ, Naz F, Ashraf S. Significance of pyuria in the diagnosis of urinary tract infections in neonates. J Pak Med Assoc. 2011;61:70-73.
18. Türkmen M, Özkan P, Aydoğdu SA. Yenidoğanlarda torba ve suprapubik aspirasyon yöntemi ile alınan idrar kültürü sonuçlarının karşılaştırılması. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2008; 51: 193-198.
19. Semerci N, Çalık A, Sönmez F, Eyigör M. Torba yöntemi ile idrar kültürü almanın güvenilirliği. 43. Türk Pediatri Kongresi, Antalya, 2007.
20. Honkinen O, Lehtonen OP, Ruuskanen O, Huovinen P, Mertsola J. Cohort study of bacterial species causing urinary tract infection and urinary tract abnormalities in children. BMJ 318:770-771.
21. Omar C, Hamza S, Bassem AM, Mairam R. Urinary tract infection and indirect hyperbilirubinemia in newborns. J Med Sci. 2011;3:544-547
22. Han YJ, Yu SL, Tao YZ. Urinary tract infections in the neonatal intensive care unit: clinical analysis of 229 cases. Zhanquuo Dang Dai Er Ke Za Zhi. 2012;14:177-180.
23. Hamburger EK. Urinary tract infections in infants and children. Postgraduate Med.1986; 80: 235-41.

Placental Drainage Versus No Placental Drainage After Vaginal Delivery in the Management of Third Stage of Labour: A Randomized Study

Plasental Drenajın Vajinal Doğumun Üçüncü Aşamasının Yönetiminde Etkinliğinin Karşılaştırılması

Evrım Bostancı ERGEN¹, Çetin KILIÇÇI¹, Pınar KUMRU¹
Çiğdem Yayla ABİDE¹, Ezgi DARICI¹, Mustafa EROĞLU¹

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

ABSTRACT

Objective: To assess the effectiveness of placental blood drainage after spontaneous vaginal delivery in reducing the duration, the pain and blood loss during third stage of labour against no placental drainage.

Material and Methods: In this randomized controlled study, 222 pregnant women who admitted to Zeynep Kamil Women and Children's Health Training and Research Hospital from December 2016 and July 2017 were included. They were randomized into study(111) or control(111) group when they delivered vaginally. In study group; umbilical cord was clamped from fetal side but unclamped from maternal side. After that unclamped side of umbilical cord was left open to drain the blood until the flow stopped. In control group the umbilical cord was clamped both sides.

Results: The duration of third stage of labour was 18,39±6,85 min in the study group and 22,78±5,90 min in the control group (p<0,0001). The mean blood loss in study group was 212,75±12,1 and was 308,42±18,4 ml in the control group (p<0,0001). The mean respective visual analog scale (VAS) scores in study group and control group were 5,65 and 6,58 (p<0,0001).

Conclusion: Placental blood drainage was effective in reducing the duration of the third stage of labour; the blood loss in the third stage of labour; and also the pain in the third stage of labour.

Keywords: placental drainage, duration, third stage of labour, pain, blood loss

ÖZET

Amaç: Spontan vajinal doğum sonrasında plasental drenajın etkinliğini değerlendirmek.

Gereç ve Yöntemler: Bu randomize kontrollü çalışmaya, Aralık 2016 ve Temmuz 2017 tarihleri arasında Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran 222 gebe kadın dahil edildi. Spontan vajinal doğum sonrasında olgular çalışma (111) veya kontrol (111) grubu olarak randomize edildi. Çalışma grubunda; Göbek kordonun fetal yönü kleplendi, maternal tarafı akış duruncaya kadar kanı boşaltmak için açık bırakıldı. Kontrol grubunda umbilikal kord her iki taraftan kleplendi.

Bulgular: Doğumun üçüncü evresinin süresi çalışma grubunda 18,39 ± 6,85 dk, kontrol grubunda 22,78 ± 5,90 dk idi (p < 0,0001). Çalışma grubunda ortalama kan kaybı 212,75 ± 12,1 olup kontrol grubunda 308,42 ± 18,4 ml idi (p < 0,0001). Çalışma ve kontrol grubunda VAS skorları 5,65 ve 6,58'dir (p < 0,0001).

Sonuç: Plasental drenaj, doğumun üçüncü evresinin süresini, doğumun üçüncü evresindeki kan kaybını ve doğumun üçüncü evresindeki ağrıyı azaltmada etkili olabilir.

Anahtar Kelimeler: plasenta drenaj, doğumun üçüncü evresi, kan kaybı

Contact:

Corresponding Author: Evrim Bostancı ERGEN

Address: Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğt. ve Arş. Hast., Dr. B. Üstünel Sok. No:10, 34668 Üsküdar, İstanbul

e-Mail: evrimbostanc6666@gmail.com

Tel: +90 (216) 391 06 80

Submitted: 25.09.2018

Accepted: 04.09.2018

DOI: http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.457289

INTRODUCTION

Life-threatening obstetric haemorrhage occurs about 1 in every 1000 deliveries [1]. The cause of 25% of maternal deaths is obstetric hemorrhage [2]. Postpartum haemorrhage (PPH) which develops approximately 6% in worldwide, is most frequently avoidable complication of third stage of labour [3]. 90% of maternal deaths occur in the first 4 hours after delivery due to problems the third and fourth stages of labor [4]. The factors that increase the probability of development of PPH are multiple pregnancy, macrosomia, preeclampsia, instrumental delivery and prolonged labor. Nevertheless the majority of postpartum hemorrhages develop in women with no risk factors [5]. Nowadays the current approach of third stage of labour is to clamp the cord on both sides after the birth of the baby and then to cut it. After then we deliver the placenta by controlled cord traction. When the cord is unclamped at maternal side, blood drains from the placenta thus delivery of placenta is facilitated. It also facilitates uterine contraction because the massiveness in the uterus is reduced. And maybe it may decrease the duration of third stage of labour [6]. Placental cord drainage is used a 32% of maternity unite in Belgium as country's policy and it was 24 % in Portugal [7].

The present study was aimed to compare the placental cord blood drainage and leaving the placental cord clamped after vaginal delivery to determine how it affects the duration of the third stage of labor and the amount of blood loss.

MATERIAL AND METHOD

This was a randomized controlled trial on 222 pregnant women who admitted to our hospital from December 2016 and July 2017. After approval of the ethics committee and written consent of the patients were taken, 222 pregnant women were included in this study. They were randomized into study (111) or control (111) group when they delivered vaginally. No additional drugs like methlergonovine maleat was made to any participants. Randomization was performed by means of a computer-generated randomization table.

In study group; umbilical cord was clamped from fetal side but unclamped from maternal side. After that unclamped side of umbilical cord was left open

to drain the blood until the flow stopped. The blood was collected in the metal bowl and measured using a measuring jar. Care was taken not to mix the drained blood from the cord with the blood lost during the third stage. In control group the umbilical cord was clamped both sides.

The inclusion criteria were >37 weeks of gestation, singleton, alive pregnancy, with vertex presentation expected to have spontaneous vaginal delivery. The exclusion criteria were fetal malpresentation, history of postpartum hemorrhage, preterm delivery, multiple pregnancy, fetal anomaly, uterine malformation, fetal demise, women with immediate delivery indications, unable to give written informed consent, a clinically estimated fetal weight >4500, preeclampsia, antepartum hemorrhage, previous cesarean section, instrumental delivery and known coagulation disorders. Patients were recruited regardless of using cervical ripening agents.

General physical and obstetric examination were performed after a detailed history taking. A sample of venous blood was obtained for hemoglobin concentration on admission. Labour was conducted according to the hospital protocol. Labour was augmented with oxytocin in active phase of labour. All patients were monitored with cardiotocography (CTG) before induction of labor and CTG was used continuously during labor. Oxytocin infusion was continued until delivery of both child and placenta, unless complications occurred. For all patients, blood lost in the third stage of labour was measured by collecting the blood in a disposable conical measuring bag. The time of delivery of the neonate was recorded and after then prophylactic uterotonic agents (Synpitan Fort, 5 IU) was given to all patients. Placenta was delivered by controlled cord traction and the time of placental delivery was noted in both groups. If the placenta had not been delivered spontaneously by 30 minutes after birth, it was removed manually. The vital signs (blood pressure, pulse rate, temperature) uterine tone of the patients were monitored after delivery of neonate and placenta. The hemoglobin concentration was estimated 24 hours after delivery.

The outcome measures were the duration of the third stage of labour, defined as interval from birth of the infant to delivery of the placenta, haemoglobin difference between admission and 24 hours after delivery, visual analog scale (VAS) scores, weight of placenta, need for blood transfusion, blood loss from umbilical cord and blood loss in the third stage of labour. PPH was defined as a loss of more than 500 mL of blood within the first 24 hours following childbirth.

Statistical analyses were performed using the Statistical Package of Social Sciences and Problem Solutions (SPSS, version 17; SPSS, Inc. Chicago, IL). Univariate associations between dependent and independent variables were studied using Pearson's χ^2 test for categorical variables (with Fisher exact test for groups with less than five subject expected in a

cell) and using student tests for continuous ones. In cases of non normally distributed variables (tested by Kolmogorov-Smirnov's normality test), nonparametric Mann-Whitney were used instead.

RESULTS

Total 222 cases were enrolled for study 111 in study group and 111 in control group. The baseline demographic and clinical characteristics of the patients were similar between the two groups (Table I).

Table 1: Demographic and clinical characteristics of the patients.

	Plasental Drenaj Grup n=111	Kontrol grup n=111	p value
Age	26,5±5	27,44±6,3	0,842
Gestational age at delivery (wk)	38,54±1,72	38,22±1,79	0,089
Gravida	2,45±1,39	2,41±1,39	0,839
Parity	1,07±1,04	1,12±1,20	0,919
BMI (kg/m ²)	30,46±3,80	28,96±3,84	0,004*

Almost 90.5% of control group and 92% of study group were augmented with oxytocin. P value was 0.596 which is not significant. The mean birth weight of the babies in the study group was 3296,51±497,72 kg, and in the control group it was 3251,48±427,87kg. Six cases in study group had blood loss ≥ 500 ml. Fifteen cases in control group had blood loss ≥ 500 ml. None of study group had more than 1000 ml of blood loss. One case in control group had more than 1000 ml of blood loss.

Table II: Comparison of the maternal outcomes between groups.

	Drainage group n=111	Control group n=111	P value
The duration of third stage of labour (min)	18,39±6,85	22,78±5,90	0,0001*
The mean blood loss in the third stage of labour (ml)	212,75±12,1	308,42±18,4	0,0001*
Prepartum hg (gr/dl)	11,32±0,96	11,54±1,05	0,043*
Postpartum hg (gr/dl)	10,46±1,35	10,41±1,09	0,994
Haemoglobin difference (gr/dl)	0,85±1,01	1,14±0,45	0,005*
Birth weight (g)	3296,51±497,72	3251,48±427,87	0,446
Placental weight (gr)	544,31±106,83	582,32±97,32	0,005*
VAS skores in the third stage of labour	5,65±1,90	6,58±1,41	0,0001*
Manual removal of placenta	0	0	-
Retained placent	0	0	-
Plasental drainage (ml)	63,91±26,91		
>500 ml blood loss	6 (%5,5)	16 (%14,4)	0,046*
Episotomy	57 (%51,4)	65 (%58,6)	0,345

The duration of third stage of labour was $18,39 \pm 6,85$ min in the study group and $22,78 \pm 5,90$ min in the control group. The difference in the duration of third stage of labour is statistically significant ($p < 0,0001$) (Table II). The mean blood loss in the third stage of labour in study group was $212,75 \pm 12,1$ and was $308,42 \pm 18,4$ ml in the control group. There was a statistically significant decrease in the blood loss in the study group (Table II).

Haemoglobin difference before and after delivery was calculated in both control and study groups. The mean difference in Hb % in control group was 1,14. In study group, it was 0,85. P value is highly significant ($p = 0,005$). The mean VAS scores in the third stage of labour in study group was 5,65 and was 6,58 in the control group. The difference in VAS scores in the third stage of labour is statistically significant ($p < 0,0001$) (Table II). Also there was a statistically significance ($p = 0,005$) difference between groups about placental weight.

DISCUSSION

In our study, placental drainage was revealed to shorten the duration of third stage of labour and reduced the blood loss in the third stage of labour and also decreased the VAS scores significantly. To our knowledge, this is the first study that placental drainage is associated with VAS scores.

Consistly to our series; the first study which placental drainage was evaluated is designed by Razmkhah et al, in 1999 and reported that duration of third stage labor was significantly shorter in placental drainage method and no significant increase in postpartum complications[8]. Priyankur et al. assessed that placental cord drainage after vaginal delivery was shortened the duration of third stage of labour (210.5s versus 302.5s). Haemoglobin difference was detected significantly (0,6% versus 1,1%). Also they reported that placental cord drainage after vaginal delivery was reduced statistically the amount of blood loss in the third stage of labour (227.5 versus 313.3 ml). The incidence of postpartum hemorrhage was also decreased (1 % versus 9 %)[9]. Giacalone et al. reported a randomized controlled study which was involved 239 women in study group, 238 women in control group. They assessed that placental cord drainage together with cord traction after vaginal delivery was shortened the duration of third stage of labour (8 versus 15 min). They found that the mean drop in hemoglobin was significantly lower in the cord drainage group than in the control group (0.95 vs. 1.40 g/dL) [10]. In another study by Gulati et al. involved 100 women in study group, 100 women in control group. They assessed that placental cord drainage after vaginal delivery was shortened the duration of third stage of labour (2.94 versus 5.72 min). Also they reported that placental cord drainage after vaginal delivery was reduced the amount of blood loss in the third stage of labour (193.63 versus 247.59 ml) and presence of postpartum hemorrhage was decreased (6% versus 12%) [11].

Shravage et al. reported that the amount of blood loss was decreased (175.05 versus 252.05 ml). Also they reported that the duration of third stage was shortened (5 versus 7.4 min). The incidence of postpartum hemorrhage was also decreased (3% versus 10%) [5]. Ascioglu et al included 242 cases in study and 243 cases in control group. They reported that postpartum blood loss (70 mL) and third-stage duration were reduced significantly. They found that PCD was effective in reducing the blood loss and third-stage duration (4.2 minutes) [12]. In another study by Mohammed M, was involved 100 women in study group, 100 women in control group and shortening of the duration of third stage of labour was detected (5.35 versus 8.9min). Decreasing of the amount of blood loss was revealed (184.3 versus 249.7ml) [13]. Meena SA et al. reported that placental drainage reduced the blood loss significantly (185 versus 308ml) and haemoglobin difference was revealed (0,28 versus 0,68 gms). Also third-stage duration was decreased (214 versus 303 sec) [4]. In a review by Soltani H et al revealed that third-stage duration was shortened and cord blood drainage reduced the amount of blood by average of 77 ml [14]. Addition to literature, Hang-lin Wu et al revealed that, placental drainage might reduce needing of additional uterotonic drugs [15].

Inconsistly to our series; Soltani et al. assessed that there was no significant change in haemoglobin difference (1.2 gm% versus 1.3 gm%) [16]. Lankeshwara et al reported that placental cord drainage after vaginal delivery increased amount of blood loss, presence of postpartum hemorrhage and the duration of the third stage [17]. Also Vasconcelos et al concluded that placental cord drainage after vaginal delivery was ineffective on reducing the duration of the third stage of labour or blood loss [18]. A Cochrane database review concluded that placental drainage not determined at satisfactory efficiency. Small reduction in blood loss and the length of the third stage of labor was detected [14].

In our study, more placental drainage ($63,91 \pm 26,91$ ml) was detected according to other studies. But the majority of studies did not specify the amount of placental drainage. Jongkolsiri et al. found that; placental drainage was $32.3 + 22.5$ ml[6]. We think that this situation is related to the placental volume.

In our study, we assessed that the VAS score in the third stage of labour was significantly lower in placental drainage group (5,65 versus 6,58). We think that this is related to the reduction of swelling in the uterus by placental drainage.

Our study had some limitations: first, researchers were not blind to participations. Second cord traction was used in the cord drainage group, which differed from the control group.

CONCLUSION

Placental drainage is effective in reducing the duration, the blood loss of third stage of labour. In addition placental drainage is effective in reducing pain in the third stage of labour.

REFERENCES

1. Lethaby A, Farquhar C. Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. *Cochrane database of systematic reviews*, 2000; Issue 4. Art No. CD000249.
2. Ibrahim Alanbay, Mustafa Ozturk, Emre Karasahin. Management of Postpartum Haemorrhage Due to Uterine Anomalies or the Asymmetric Uterus Growth: Two Case Report and Literature Review. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2017;27 (4):200-4.
3. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet*. 2006;367 (9516):1066- 74.
4. Meena SA, Bebincy DS, Devika. Placental cord blood drainage after vaginal delivery as part of the management of third stage of labour: a systematic review of randomized controlled clinical trial. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol* 2017;6:4001-5.
5. Sharavage JC, Silpa P. Randomized controlled trial of placental blood drainage for the prevention of postpartum haemorrhage. *J Obstet Gynaecol India*. 2007;57 (3):213–5.
6. Piphat Jongkolsiri, Saknan Manotaya. Placental cord drainage and the effect on the duration of third stage of labour: randomized controlled trial. *J Med Assoc*. 2009 Apr;92 (4):457-60.
7. Winter C, Macfarlane A, Deneux-Tharoux C, Zhang W-H, Alexander S, Brocklehurst P, Bouvier-Colle M-H, Prendiville W, Cararach V, Roosmalen J van, Berik I, Klein M, Ayres-de-Campos D, Erkkola R, Chiechi LM, Langhoff-Roos J, Stray-Pedersen B, Troeger C. Variation in policies for management of postpartum hemorrhage in Europe. *RCOG 2007 BJOG An international journal of obstetrics and gynecology*. march 2007, p 845-54.
8. Razmkhah N, Kordi M, Yousophi Z. The effects of cord drainage on the length of third stage of labour. *Scientific Journal of Nursing and Midwifery of Mashad University* 1999; 1:10–4.
9. Roy P, Sujatha MS, Bhandiwad A, Biswas B, Chatterjee A. Placental Blood Drainage as a Part of Active Management of Third Stage of Labour After Spontaneous Vaginal Delivery. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India* 2016 66 (S1):S242–S245. DOI 10.1007/s13224-016-0857-3
10. Giacalone PL, Vignal J, Daures JP, Boulot P, Hedon B, Lafargue F. A randomized evaluation of two techniques of management of third stage of labour in women at low risk of postpartum hemorrhage. *BJOG*. 2000;107 (3):396–400.
11. Gulati N, Chauhan MB, Rana M. Placental blood drainage in management of third stage of labour. *J Obstet Gynaecol India*. 2001;51:46–8.
12. Asicioglu, Unal C, Asicioglu BB, Temizkan O, Yildirim G, Arici B, Gulova S. Influence of placental cord drainage in management of the third stage of labor: a multicenter randomized controlled study. *Am J Perinatol*. 2015; 32, 343–350.
13. Mohammed M, Jeborry AI. Efficacy of cord blood drainage, at college of Medicine. Department of Obstetrics Gynecology, Babylon University. *Med J Babylon*. 2010;3: 54-9.
14. Soltani H, Poulouse TA, Hutchon DR. Placental cord drainage after vaginal delivery as part of management of the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Sep 7; (9):CD004665.
15. Hang-lin Wu, Xiao-wen Chen, Pei Wang, Qiu-meng Wang. Effects of placental cord drainage in the third stage of labour: A meta-analysis *Sci Rep*. 2017;7: 7067.
16. Soltani H, Dickinson F, Leung TN. Placental cord drainage in the third stage of labour on feto-maternal transfusion: a systematic review. *Evid Based Midwifery*. 2005;3 (2):64–8.
17. Lankeshwara, D. Placental cord drainage after vaginal delivery in the management of the third stage of labour. *Post Graduate of Medicine (PGIM), University of Colombo, Sri Lanka. Thesis for MD (Obsterics and Gynecology) Part 11 (2008).112-135*
18. Vasconcelos FB, Katz L, Coutinho I, Lins VL, de Amorim MM. Placental cord drainage in the third stage of labor: Randomized clinical trial. *PLoS One*. 2018 May 2;13 (5):e0195650.

Grade I-II Küçük Tümörlü (<4 Cm) Endometrioid Tip Endometriyum Kanserinde İnflamasyon Belirteçlerinin Prognostik Faktörler ile İlişkisi

Relationship Between Inflammation Markers And Prognostic Factors
in Grade I-II Small-Size (<4 Cm) Endometrioid Type Endometrial Carcinoma

Varol GÜLSEREN ¹, Mustafa KOCAER ², İlker ÇAKIR ², İsa Aykut ÖZDEMİR ³
Mehmet GÖKÇÜ ², Muzaffer SANCI ⁴, Kemal GÜNGÖRDÜK ⁵

1. Uzman Doktor: Mersin Şehir Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü. Mersin, Türkiye
2. Uzman Doktor: Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü. İzmir, Türkiye
3. Doçent Doktor: Bakırköy Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Bölümü. İstanbul, Türkiye
4. Doçent Doktor: Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Bölümü. İzmir, Türkiye
5. Doçent Doktor: Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Bölümü. Muğla, Türkiye

ÖZET

Amaç: 40 mm'den küçük grade I-II endometrioid tip endometriyum kanseri (EEC) hastalarında ameliyat öncesi periferik kan örneğinden bakılan tam kan sayımında elde edilen nötrofil/lenfosit oranı (NLO) ve platelet/lenfosit oranı (PLO) değerleri ile prognostik faktörler (myometriyal invazyon derinliği, servikal invazyon, lenf nodu tutulumu, ve evre) arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Gereçler ve Yöntem: Bu çalışmada, Ocak 2013-Ocak 2016 tarihleri arasında Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Jinekolojik Onkoloji kliniğinde, EEC tanısını alan ve histerektomi ve retroperitoneal lenfadenektomi işlemi yapılan hastaların kayıtlarını retrospektif olarak gözden geçirdik. Sadece 40 mm'den küçük tümörü olan ve grade I-II hastalar incelendi ve çalışmaya dahil edildi. EEC'de prediktif prognostik faktörlerin optimal eşik (cut-off) değerini belirlemek için ROC (Receiver operating characteristic) eğrisi analizi kullanıldı.

Bulgular: Hastaların prognostik faktörlerinden derin myometriyal invazyon, servikal invazyon varlığı, lenf nodu metastazi varlığı ve ileri evre tümörü olanlarda NLO, PLO ve CA125 değerlerinin daha yüksek olduğu ve tüm sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi. Yapılan ROC analizinde ileri evre, lenf nodu metastazi ve derin myometriyal invazyon için en yüksek eğri altında kalan alana sahip faktörün NLO olduğu bulundu. Ancak servikal invazyon için en yüksek eğri altında kalan alana PLO değerinin sahip olduğu gösterildi.

Sonuç: Prognostik faktörlerden ileri evre, lenf nodu metastazi, derin myometriyal invazyon ve servikal stromal invazyon varlığında grade I-II <4 cm tümörü olan EEC hastalarında bakılan ortalama NLO, PLO ve CA125 değerlerinin daha yüksek olduğu gösterildi. Sistemik inflamasyon belirteçlerinin grade I-II tümör boyutu <4 cm olan EEC hastalarında kötü prognoz ile ilişkili olduğu saptandı.

Anahtar Kelimeler: nötrofil / lenfosit oranı, platelet / lenfosit oranı, endometriyum kanseri

ABSTRACT

Objective: To investigate the association between neutrophil / lymphocyte ratio (NLO) and platelet / lymphocyte ratio (PLO) values and prognostic factors (myometrial invasion, cervical invasion, lymph node involvement, and stage) in the complete blood count of patients with <40 mm grade I-II endometrioid type endometrial carcinoma (EEC).

İletişim:

Sorumlu Yazar: Varol GÜLSEREN

Adres: Mersin Şehir Hastanesi, 96015. Cadde, PK:33240 Yenişehir, Mersin, Türkiye

Tel: +90 (544) 505 07 01

E-Posta: varolgulseren@dr.com

Makale Geliş: 12.07.2018

Makale Kabul: 28.10.2018

DOI: <http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.443246>

Material and Methods: In this study, we retrospectively reviewed the records of patients who received EEC diagnosis and underwent hysterectomy and retroperitoneal lymphadenectomy in the gynecological clinic of Tepecik Training and Research Hospital between January 2013 and January 2016. Grade I-II patients with tumors size less than 40 mm were studied and included in the study. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to determine the optimal cut-off value of predictive prognostic factors in the EEC.

Results: Patients with deep myometrial invasion, presence of cervical invasion, presence of lymph node metastasis and advanced stage tumors were found to be higher of NLO, PLO and CA125 values, and all results were found to be statistically significant. According to ROC curve analysis, NLO was found to be the factor with the highest area under curve for advanced stage, lymph node metastasis and deep myometrial invasion. However, the highest area under curve for cervical invasion was shown to have PLO value.

Conclusion: In the grade I-II <4 cm tumors EEC patients who include advanced stage, lymph node metastasis, deep myometrial invasion and cervical stromal invasion were higher mean NLO, PLO and CA125 values. Systemic inflammation markers were found to be associated with poor prognosis in EEC patients with grade I-II tumor size <4 cm.

Keywords: neutrophil / lymphocyte ratio, platelet / lymphocyte ratio, endometrium cancer

GİRİŞ

Endometriyum kanseri gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik malignitedir (1-3). Genellikle tanı alındığında erken evrede olduğu için endometrioid tip endometriyum kanser (EEC) hastalarının prognozu mükemmeldir (2). Tüm evreler göz önüne alındığında 5 yıllık sağkalım oranı %80 ve daha fazladır (2). EEC'de prognoz; evre, hastanın yaşı, tümörün histolojik tipi ve derecesi, servikal invazyon, myometriyal invazyon derinliği, lenf nodu tutulumu ve uzak organ metastazi ile ilişkilidir (1, 2). Endometriyum kanserinin histolojik tipleri arasında ciddi prognostik farklılık vardır. EEC tip 1 östrojene duyarlı endometriyum kanseri olarak da bilinir ve iyi prognoz göstergesidir (3). Uluslararası jinekoloji ve obstetri derneği (FIGO) tarafından tanımlanan cerrahi evrelemede histerektomi, bilateral salpingo-ooferektomi, pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu, peritoneal sitoloji alınması, batının dikkatli eksplorasyonu ve şüpheli peritoneal yüzeylerden biyopsiler alınması şeklindedir. Evre en önemli prognostik belirteç olarak kabul edilir (3).

Kanser progresyonu ve metastazda inflamasyon ve immunoloji çok önemlidir (4). İnflamatuvar faktörler tarafından yapılan deoksiribo nükleik asit hasarı ve oluşan apoptozis inhibisyonu nedeni ile angiogenezis ve tümör hücrelerinde büyüme artışına neden olmaktadır (5). Sistemik inflamasyonda periferik kan örneğinden bakılan tam kan sayımında; nötrofil/lenfosit oranı (NLO) ve platelet/lenfosit oranı (PLO) artar (4, 5). Over, meme, kolon, gastrik ve akciğer kanserlerinde tanı için bakılan NLO ve PLO'nun yüksek olmasının kötü prognozu gösterdiği bulunmuştur (4).

Bu çalışmanın amacı 40 mm'den küçük grade I-II EEC hastalarında ameliyat öncesi periferik kan örneğinden bakılan tam kan sayımında elde edilen NLO ve PLO değerleri ile prognostik faktörler (myometriyal invazyon derinliği, servikal invazyon, lenf nodu tutulumu, ve evre) arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu retrospektif çalışmada, Ocak 2013-Ocak 2016 tarihleri arasında Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Jinekolojik Onkoloji kliniğinde, EEC tanısını alan ve histerektomi ve retroperitoneal lenfadenektomi işlemi yapılan hastaların kayıtlarını gözden geçirdik. Sadece 40 mm'den küçük tümörü olan ve grade I-II hastalar incelendi ve çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınmama kriterleri seröz, berrak hücreli veya anaplastik histolojik tipine sahip endometriyum kanserleri, lenf nodu diseksiyonu işlemi yapılmayan, 40 mm ve daha büyük tümörü olanlar ve grade III hastalardır. Tümör evrelemesi, FIGO 2009 cerrahi evreleme kriterleri esas alınarak yapıldı (6). Çalışma Helsinki Deklarasyonu'nun ilkelerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

Tanı, tüm hastalarda histopatolojik olarak konuldu. Değerlendirilen faktörler şu şekildedir: histolojik tümör tipi, intrauterin ekstrauterin yayılımı dair kanıt, pelvik ve para-aortik lenfadenektomi performansı ve servikal stromal tutulum. Uterusdan alınan histopatolojik kesitler, serviks, alt uterin segment ve uterin korpusun anterior ve posterior yönlerinden seçilmiştir. Tüm örnekler için en derin tümöral invazyon bölümü dahil olmak üzere en az 6 kesit elde edildi.

Hastaların tanı anında yaş, hipertansiyon, diyabetes mellitus varlığı, gravide, parite bilgileri retrospektif dosyalardan kaydedildi. Ameliyat öncesi son iki hafta içinde alınan hematokrit, platelet, beyaz küre, nötrofil, lenfosit ve CA 125 (U/mL) değerleri incelendi. Tam kan sayımı işlemi Coulter LH 750 cihazı (Beckman Coulter, Brea; USA) ile yapıldı. CA-125 değerleri, kemilüminesans yöntemi kullanılarak Roche E170 Modüler Sistemi ile ölçüldü ve konsantrasyonlar U/mL olarak verildi. Ameliyat edilen hastaların patoloji ve ameliyat notlarında hangi ameliyatın yapıldığı, lenf nodu diseksiyonu yapıp yapılmadığı, lenf nodunda metastaz olup olmadığı, tümörün boyutu, servikal stromal invazyon varlığı, tümörün myometriyal tutulum derinliği incelendi.

Pelvik lenfadenektomi eksternal, ana iliak damarlar ve obturator fossa üzerinde bulunan lenfatik dokuların alınma işlemi olarak tanımlandı. Para-aortik lenf nodu diseksiyonu inferior vena kava ve aort üzerinde bulunan sol renal damarlar ile bifurkasyon arasındaki lenf nodunun toplanmasıdır.

İstatistiksel analiz

Parametrik değerler karşılaştırılırken Student t-testleri kullanıldı. EEC'de prediktif prognostik faktörlerin optimal eşik (cut-off) değerini belirlemek için ROC (Receiver operating characteristic) eğrisi analizi kullanıldı. Tüm istatistiksel analizler Windows için MedCalc sürüm 14.0 (MedCalc Software, Mariakerke, Belçika) kullanılarak yapıldı. P< 0.05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Grade I-II 4 cm'den küçük endometrioid tip endometriyal kanser hastaları ile yapılan çalışmamızda hastaların klinik özellikleri ve demografik verileri tablo 1'de verildi. Hastaların tamamına histerektomi bilateral salpingo ooforektomi ile lenf nodu diseksiyonu işlemi uygulanmıştır. Hastaların ortalama gravide 3,3 ± 2,1 ve pariteleri 2,6 ± 1,7 olarak bulundu. Ortalama vücut kitle indeksleri 30,7 ± 4,3 olarak saptandı. Komorbid olarak %45 hastada hipertansiyon ve %37 hastada diyabet olduğu görüldü.

Tablo 1: Çalışma grubundaki hastaların klinik özellikleri.

	Tüm hastalar (n=295)
Yaş; yıl, ortalama ± standart sapma	57,8 ± 10,6
CA125; U/mL, ortalama ± standart sapma	32,8 ± 47,9
Hematokrit; ortalama (min-max)	37,9 (26-48)
Platelet; ortalama (min-max)	286000 (83000-534000)
Lökosit; ortalama (min-max)	8100 (4100-16000)
Nötrofil; ortalama (min-max)	4750 (2100-12500)
Lenfosit; ortalama (min-max)	2640 (700-4800)
Pelvik lenf nodu sayısı; ortalama (min-max)	22,9 (10-53)
Paraaortik lenf nodu sayısı; ortalama (min-max)	14,7 (0-46)
Patolojide tümör boyutu; mm, ortalama (min-max)	28,1 (2-39)
Lenfovasküler alan invazyonu pozitifliği; n (%)	91 (30,8)
Grade; n (%)	
- I	65 (22,0)
- II	230 (78,0)
Evre; n (%)	
- IA	174 (59,0)
- IB	64 (21,7)
- II	22 (7,5)
- IIIA	2 (0,7)
- IIIC1	8 (2,7)
- IIIC2	24 (8,1)
- IVB	1 (0,3)

Tablo 2: Hastaların NLO, PLO ve CA125 değerleri ile prognostik faktörler arasındaki ilişki.

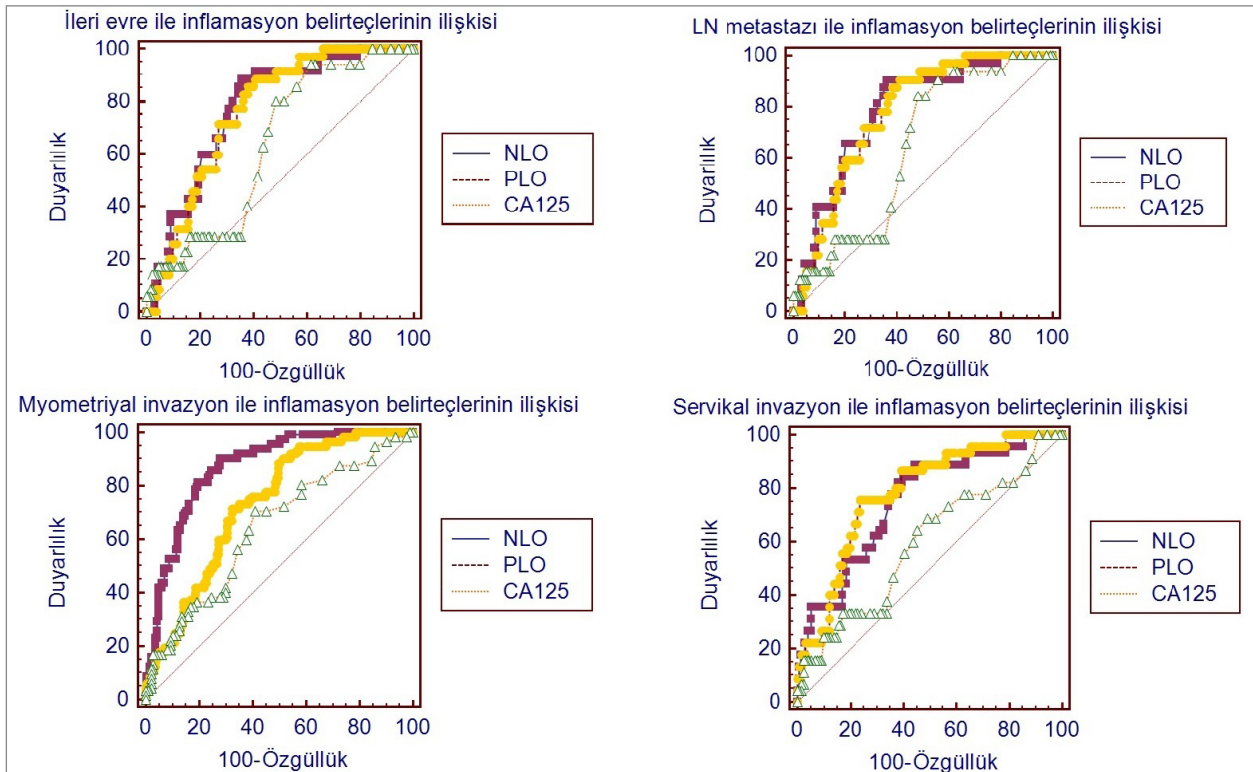
	NLO	PLO	CA125
FIGO evre; ortalama (%95 CI)			
- I-II	1,9 (1,7-2,0)	116 (109-123)	29,9 (25,0-34,7)
- III-IV	2,6 (2,3-2,8)	147 (133-160)	55,1 (25,4-84,7)
P	0,002	0,002	0,003
Lenf nodu metastazı; ortalama (%95 CI)			
-Yok	1,9 (1,7-2,0)	116 (109-123)	30,4 (25,5-35,4)
-Var	2,6 (2,3-2,9)	150 (135-164)	52,7 (21,9-83,5)
P	0,001	0,001	0,013
Myometriyal invazyon; ortalama (%95 CI)			
- < 1/2	1,5 (1,4-1,7)	105 (99-110)	25,7 (21,2-30,3)
- ≥ 1/2	2,6 (2,3-3,0)	144 (130-157)	44,5 (32,3-56,6)
P	<0,001	<0,001	0,001
Servikal invazyon; ortalama (%95 CI)			
-Yok	1,8 (1,7-1,9)	110 (105-115)	29,8 (24,8-34,7)
-Var	3,0 (2,3-3,7)	172 (143-198)	50,0 (26,7-73,4)
P	<0,001	<0,001	0,009

(NLO= Nötrofil/ Lenfosit Oranı, PLO= Platelet/ Lenfosit Oranı, CA125= Kanser antijeni 125, FIGO= Uluslararası jinekoloji ve obstetri federasyonu, CI= Güven aralığı)

Tablo 3: Hastaların NLO, PLO ve CA125 değerleri ile prognostik faktörler arasındaki ilişkinin ROC analizi ile değerlendirilmesi.

	NLO	PLO	CA125
FIGO ileri evre;			
AUC	0,775	0,763	0,637
Eşik değer	>1,8	>108	>16
Duyarlılık, %	88,6	88,6	94,3
Özgünlük, %	64,2	59,2	38,5
Lenf nodu metastazı;			
AUC	0,782	0,775	0,640
Eşik değer	>1,8	>108	>19
Duyarlılık, %	90,6	90,6	84,4
Özgünlük, %	63,9	58,9	51,7
Myometriyal invazyon;			
AUC	0,867	0,731	0,643
Eşik değer	>1,6	>108	>19
Duyarlılık, %	90,1	71,4	70,5
Özgünlük, %	72,1	67,7	59,0
Servikal invazyon;			
AUC	0,754	0,782	0,594
Eşik değer	>1,6	>125	>19
Duyarlılık, %	88,9	75,6	68,9
Özgünlük, %	55,6	76,4	50,8

(NLO= Nötrofil/ Lenfosit Oranı, PLO= Platelet/ Lenfosit Oranı, CA125= Kanser antijeni 125, FIGO= Uluslararası jinekoloji ve obstetri federasyonu, AUC= Eğri altında kalan alan)

**Şekil 1:** Hastaların NLO, PLO ve CA125 değerleri ile prognostik faktörler arasındaki ilişkinin ROC analizi ile değerlendirilmesi.

Erken evre (FIGO evre I-II) 260 (%88,1) hasta, ileri evre (FIGO evre III-IV) 35 (%11,9) hasta olduğu gözlemlendi. Lenf nodu metastazı olan 32 (%10,8) hasta ve servikal stromal invazyonu olan 45 (%15,3) hasta olduğu saptandı. Myometriyal invazyonu yüzeyel ($<1/2$) olan 183 (%62,0) hasta varken derin invazyona ($\geq 1/2$) sahip 112 (%38) hasta olduğu hesaplandı. Nötrofil/lenfosit oranı ortalama 1,9 (en az-en fazla = 0,9-12,5) ve platelet/lenfosit oranı ortalama 119 (en az-en fazla = 23-449) saptandı. Hastaların prognostik faktörlerinden derin myometriyal invazyon, servikal invazyon varlığı, lenf nodu metastazı varlığı ve ileri evre tümörü olanlar ile olmayanların ortalama NLO, PLO ve CA125 değerleri tablo 2'de karşılaştırıldı. Tüm sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve kötü prognostik durumlarda NLO, PLO ve CA125 değerlerinin daha yüksek olduğu tespit edildi. Kötü prognostik durumların tanınmasında kullanmak amacı ile NLO, PLO ve CA125 değerleri ile prognostik faktörlerin ilişkisi tablo 3'de ROC analizi ile değerlendirildi. En ideal eşik değerler, testin duyarlılık, özgüllük değerleri hesaplandı. ROC analizinde prognostik faktörler ile NLO, PLO ve CA125 değerlerinin ilişkisi ayrıca şekil 1'de özetlendi.

TARTIŞMA

Çalışmamızda küçük tümöre (<4 cm) ve iyi grade (I-II) sahip, daha yavaş ilerleme gösteren endometrioid tip endometriyum kanseri hastalarında kötü prognostik faktörler varlığında sistemik inflamasyon belirteçlerinin durumunu araştırdık. Literatürde kanser varlığında ve agresif seyreden kötü prognoz durumlarında sistemik inflamasyon belirteçlerinin daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalarda mevcuttur. Bizim çalışmamızda eski çalışmaları destekler nitelikte kötü prognostik faktörler varlığında sistemik inflamasyon belirteçlerinin yükseldiği bulundu.

Ortalama NLO ve PLO değerlerinin endometriyal kanser hastalarında, endometriyal hiperplazili hastalara ve kontrol gruplarına göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (5, 7, 8). Endometriyal kanser hastalarında NLO, PLO değerlerinin ileri evre hastalık, derin myometriyal invazyon, servikal invazyon ve lenf nodu metastaz durumlarında anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterildi (9-11). Grade I-II endometriyum kanseri olan hastalar ile yapılan çalışmada, lenf nodu metastazı olan hastalarda NLO oranlarının daha yüksek olduğu gösterildi ancak sonucun istatistiksel anlamlı olmadığı bulunmuştur (12). Servikal stromal invazyon varlığında NLO değerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu ancak PLO değerinin anlamlı artış göstermediğini raporlayan çalışmalarda mevcuttur (13). Ters olarak servikal invazyon varlığında PLO değerinin daha yüksek olduğunu ancak NLO değerinin anlamlı farklılık göstermediğini raporlayan çalışmalarda mevcuttur (4). Sistemik inflamasyon belirteçleri ile en fazla ilişki gösteren prognostik faktör servikal invazyon varlığı olduğu görüldü. Bizim çalışmamızda ileri evre (III-IV), derin myometriyal invazyon ($\geq 1/2$), servikal stromal invazyon ve lenf nodu metastazı

varlığında NLO, PLO ve CA125 değerlerinin daha yüksek olduğu sonucun istatistiksel anlamlı olduğu bulundu. Servikal invazyon varlığında yüksek NLO, PLO olduğunu bulan çalışmaları destekleyici bir sonuç çıkmıştır. Sistemik inflamasyon değerlerinin yüksek olmasının daha agresif tümör varlığı olabileceği sonucuna varılmıştır.

Yapılan ROC analizi ile prognostik faktörleri belirlemede inflamasyon belirteçleri değerlendirilerek eşik değer hesaplanmaya ve duyarlılık ile özgüllük değerlendirilmeye çalışılmıştır. ROC eğrisinde eşik altında kalan alan değeri 0,85 değerinin üzerinde olan sonuçlarının anlamlı olduğu bilinmektedir. Bizim çalışmamızda myometriyal invazyonu saptamada NLO değerinin anlamlı sonuca sahip olduğu görülmektedir. NLO değerinin $>1,6$ olmasının %90,1 duyarlılık ve %72,1 özgüllük ile derin myometriyal invazyonu gösterdiği bulundu. Servikal stromal tutulumu saptamak için NLO değeri hesaplanan çalışmada eşik değeri 2,4 olarak saptanmıştır (13). Bizim çalışmamızda servikal stromal invazyonu saptamada ideal eşik değeri $>1,6$ olarak bulundu ve bu değer Açık göz ve ark. tarafından yapılan çalışmada bulunan 2,4 değerinden daha düşük olduğu raporlanmıştır. Lenf nodu metastazını saptamada NLO oranı değerlendirilen çalışmada, eşik değerin 3 olduğu bulunmuştur (9). Başka çalışmada lenf nodu metastazını saptamak için yapılan ROC analizinde bulunan ideal eşik değerler NLO için $\geq 1,9$ ve PLO için $\geq 9,1$ olarak hesaplanmıştır (11). Bizim çalışmamızda ileri evre ve lenf nodu metastazını saptamak için ideal NLO eşik değeri $>1,8$ ve PLO değeri >108 olarak raporlandı ve Suh ve ark. tarafından yapılan çalışma ile benzer eşik değeri saptanmıştır. İleri evre, lenf nodu metastazı ve derin myometriyal invazyonu saptamak için kullanılabilir parametrelerden en yüksek eğri altında kalan alana sahip belirtecin NLO olduğu bulundu. Ancak servikal invazyon varlığı için en yüksek eğri altında kalan alana sahip faktörün PLO olduğu gösterildi. Bu çalışmada bazı eksik yönler ve kısıtlamalar mevcuttur. En önemlilerinden bir tanesi, retrospektif çalışma tasarımının olmasıdır. Çalışmanın retrospektif doğası gereği, dosyalarda eksik olan bilgiler ve kayıtlarına ulaşılamayan sonuçlar bulunabilmektedir. Bunun yanında hasta sayısının az olmasında çalışmanın gücünü azaltmaktadır. Ek olarak, 3 yıl boyunca az sayıda hasta, farklı cerrahlar tarafından ameliyat edilmeleri ve farklı tedavi rejimleri kullanılması, karşılaştırmaları potansiyel olarak olumsuz yönde etkileyebilecek diğer sınırlayıcı faktörlerdendir.

Bu çalışmanın temel güçlü yönleri, güvenilir veriler içermesi ve tüm cerrahi örneklerin uzman jinekolojik patologlar tarafından değerlendirilmesidir.

Sonuç olarak, prognostik faktörlerden ileri evre, lenf nodu metastazı, derin myometriyal invazyon ve servikal stromal invazyon varlığında grade I-II <4 cm tümörü olan EEC hastalarında bakılan ortalama NLO, PLO ve CA125 değerlerinin daha yüksek olduğu gösterildi. Sistemik inflamasyon belirteçlerinin grade I-II tümör boyutu <4 cm olan EEC hastalarında kötü prognoz ile ilişkili olduğu saptandı.

KAYNAKLAR

1. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. *Lancet*. 2005;366:491–505.
2. Özgü E, Öz M, Yıldız Y, Özgü BS, Erkaya S and Güngör T. Prognostic value of 18F-FDG PET/CT for identifying high- and low-risk endometrial cancer patients. *Ginekologia Polska* 2016, vol. 87, no:7.
3. Nakamura K, Kodama J, Okumura Y, Hongo A, Kanazawa S and Hiramatsu Y. The SUVmax of 18F-FDG PET Correlates With Histological Grade in Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:110&115.
4. Haruma T, Nakamura K, Nishida T, Ogawa C, Kusumoto T, Seki N and Hiramatsu Y. Pre-treatment Neutrophil to Lymphocyte Ratio Is a Predictor of Prognosis in Endometrial Cancer. *Anticancer Research* 35: 337-344 (2015).
5. Bacanakgil B, Kaban I, Unal F, Guven R, Sahin E, Yildirim S. Predictive Value of Hematological Inflammatory Markers in Endometrial Neoplasia. *Asian Pac J Cancer Prev*,2018, 19 (6), 1529-1532.
6. Haldorsen IS and Salvesen HB. What Is the Best Preoperative Imaging for Endometrial Cancer? *Curr Oncol Rep* (2016) 18: 25.
7. Ural ÜM, Şehitoğlu İ, Tekin YB, Şahin FK. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in patients with endometrial hyperplasia and endometrial cancer. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015 Mar;41(3):445-8.
8. Cakmak B, Gulucu S, Aliyev N, Ozsoy Z, Nacar M, Koseoglu D. Neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios in endometrial hyperplasia. *Obstet Gynecol Sci* 2015;58(2):157-161.
9. Temur I, Kucukgoz U, Paydas S, Guzel AB, Sucu M, Vardar MA. Prognostic value of pre-operative neutrophil/lymphocyte ratio, monocyte count, mean platelet volume, and platelet/lymphocyte ratio in endometrial cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018 Jul;226:25-29.
10. Ding L, Ding Y, Mao XH, Zhao JF, Zhou HJ. Retrospective study of the prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio for postsurgical outcomes of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynaecol Obstet*. 2017 Sep;138(3):311-319.
11. Suh DH, Kim HS, Chung HH, Kim JW, Park NH, Song YS, Kang SB. Pre-operative systemic inflammatory response markers in predicting lymph node metastasis in endometrioid endometrial adenocarcinoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012 Jun;162(2):206-10.
12. Kadan Y, Calvino AS, Katz A, Katz S, Moore RG. Predictors for lymph nodes involvement in low risk endometrial cancer. *J Obstet Gynaecol*. 2017 May;37(4):514-518.
13. Acikgoz AS, Cakmak B, Tuten A, Oncul M, Eskalen S, Demirkiran F, Arvas M, Guralp O. Can preoperative neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios predict cervical stromal involvement in endometrioid endometrial adenocarcinoma? *Eur J Gynaecol Oncol*. 2017;38(1):20-24.

S.B.Ü Haseki Eğitim Araştırma Hastanesi Yenidoğan Kliniği Dört Yıllık Yenidoğan İşitme Taraması Sonuçları

Evaluation of Newborn Hearing Screening Results in a Period of Four Years Newborn Hearing Screening Results

Emel ATAÖĞLU ¹, Demet OĞUZ ¹, Kamuran MUTLUAY ², Murat ELEVİLİ ³

1. Uz. Dr, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi, İstanbul

2. Uz. Dr, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul

3. Prof. Dr, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul

ÖZET

Amaç: Konjenital işitme kaybı, yenidoğan bebeklerde görülen en yaygın doğumsal bozukluktur. Yenidoğanlarda işitme taraması, işitme kaybı olan bebeklerin mümkün olduğunca erken tanı almasını amaçlar. Bu çalışmamızda hastanemizde dört yıllık sürede, 8451 yenidoğan bebeğe yapılan işitme taraması sonuçlarının değerlendirilmesi ve sunulması amaçlanmıştır.

Gereçler ve Yöntem: Çalışmamıza, 1 Ocak 2013–31 Aralık 2016 tarihleri arasında hastanemizde doğan ve risk faktörü olup başka hastaneden işitme taraması için sevk edilmiş bebekler alındı. Testler bebek taburcu olmadan odyometrist tarafından otoakustik emisyon (TOAE, transient evoked otoacoustic emissions) yöntemi ile yapıldı. İkinci basamakta; iki kere TOAE testini geçemeyen veya risk faktörü olan veya risk faktörü olduğu için başka hastaneden sevk edilen bebeklere TABR yapıldı. İşitme taraması yapılan bebeklerin kayıtları ve sonuçlar değerlendirildi.

Bulgular: Dört yıllık sürede 8451 bebeğe işitme taraması yapılmıştır. Bunların 4968'ine birinci basamak işitme testi uygulanırken, risk faktörleri nedeniyle veya dış merkezlerden 2 kez TOAE testinden kaldığı için gönderilen 4007 bebeğe TABR yapıldı. TOAE testi uygulanan 4968 bebekten 4134'ü (%83,2) birinci basamakta geçti. İkinci test için çağrılan 834 (%16,7) bebekten kontrole gelen 524 (%10,5) bebeğin tamamı testi geçti, 310 (%6,2) bebek ise kontrole gelmedi. TABR testi uygulanan 4007 bebekten 3652'si (%91,1) testi geçerken, 355'i (%8,8) ikinci TABR testi için çağrıldı. Yüz on (%2,7) bebek kontrole gelmezken, kontrole gelen 245 (%6,1) bebekten 98 (%2,4) bebek üçüncü basamakta değerlendirilmek üzere sevk edildi. Kesin işitme kaybı olan 19 (%0,22) bebek tespit edildi.

Sonuç: İşitme taraması ile tüm yenidoğanların değerlendirilmesi, işitme kaybı olan bebeklerin mümkün olduğunca erken tanı alması amaçlanmaktadır. İşitme kaybı olan bebeklerin erken tanı ve rehabilitasyonu ile yaşlarına uygun sosyal, duygusal ve dil gelişimini sağlamak mümkün olacaktır.

Anahtar Kelimeler: işitme taraması, konjenital işitme kaybı

ABSTRACT

Objective: Congenital hearing loss is found to be the most common congenital defect among newborns. After birth, newborn hearing screening program aims to detect congenital hearing loss as early as possible. The aim of this study was to evaluate and present our hospital's newborn hearing screening program results including 8451 babies for a period of four years.

İletişim:

Sorumlu Yazar: Demet OĞUZ

Adres: Keresteci Aziz Sokak Funda Apt., 17A/10, Bahariye, Kadıköy, İstanbul, Türkiye

Tel: +90 (532) 257 59 89

E-Posta: demoguz@hotmail.com

Makale Geliş: 25.07.2018

Makale Kabul: 27.07.2018

DOI: <http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.447801>

Material and Methods: Babies who were born in our hospital's Obstetric Department between January 2013 and December 2016 and babies who were referred from other regional hospitals due to presence of a risk factor for hearing loss were included in the study. During working hours, babies were initially screened with TOAE test performed by an audiometrist before hospital discharge. Babies who failed TOAE test for 2 times and babies with risk factors or the ones referred from other hospitals were all evaluated by TABR as a secondary level screening. The results of the screening program and the records of the babies were evaluated.

Results: A total of 8451 newborns were screened for congenital hearing loss during 4 years period. With first level screening, 4968 babies were evaluated with TOAE. Four thousand and seven babies with risk factors and the ones who were referred because of failure of TOAE for 2 times, were tested with TABR. Of the 4968 babies who were screened with TOAE, 4134(83,2%) passed the test. Of the 834 (16,7%) babies who were called for the second TOAE test, 524 (10,5%) passed the test, whereas 310 (6,2%) did not come for a control test. Only 3652 (91,1%) babies passed the TABR test, whereas 355 (8,8%) were called for a second TABR test. Hundred and ten (2,7%) babies were not brought for control testing. Of the 245 (6,1%) babies who were brought for second TABR test, 98 (2,4%) of them were referred for tertiary level evaluation. Nineteen babies (0,22%) were found to have congenital hearing loss.

Conclusion: With congenital hearing screening, the aim is to test every newborn in order to detect congenital hearing loss as early as possible after birth. Early identification and rehabilitation of the babies with congenital hearing loss will give an opportunity for optimum social, emotional and linguistic development.

Keywords: congenital hearing loss, hearing screening

GİRİŞ

Konjenital işitme kaybı yenidoğan bebeklerde görülen en yaygın doğumsal bozukluk olarak belirtilmektedir (1). Sağlıklı yenidoğanlarda konjenital işitme kaybı sıklığı %0.1-0.6 arasında değişirken (2-4), risk faktörü varlığında bu oran %1-3'e kadar yükselmektedir (5, 6). Yenidoğanlarda işitme taraması, işitme kaybı olan bebeklerin mümkün olduğunca erken tanı almasını amaçlar. İşitme kaybının erken tanısı ile bebeklerin sosyal, duygusal, bilişsel, konuşma ve dil gelişimi sağlanabilmektedir. Amerikan Pediatri Akademisi Bebek İşitme Komitesi tüm bebeklere 3. aydan önce işitme taraması yapılmasını ve 6. aydan itibaren uygun tedavinin başlatılmasını önermektedir (7).

Yenidoğan işitme taramalarında yaygın olarak otoakustik emisyon [EOAEs: Evoked Otoacoustic Emissions] ve işitsel beyin sapı cevabı [ABR: Auditory Brainstem Response] ölçümleri birlikte veya tek tek kullanılır.

Ülkemizde yenidoğan işitme taraması ilk olarak Hacettepe ve Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Odyoloji Bölümlerinde yapılmaya başlanmıştır. İki bin yılından itibaren tarama yapılan merkezlere diğer üniversite hastaneleri ve doğumevleri eklenmiş olup ülkemizde tarama çalışmaları hız kazanmıştır. İki bin dört yılında ise tüm ülkede doğum hastanelerini kapsayan Ulusal Yenidoğan İşitme Taraması Kampanyası başlatılmıştır (8). Bizim hastanemizde de 2008 yılından beri tüm yenidoğan bebeklere işitme taraması yapılmaktadır.

Bu çalışmamızda, hastanemizde Ocak 2013 - Aralık 2016 tarihleri arasında 8451 yenidoğan bebeğe yapılan işitme taraması sonuçlarının değerlendirilmesi ve sunulması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamıza, Ocak 2013 – Aralık 2016 tarihleri arasında hastanemiz Kadın Doğum Kliniğinde doğan bebekler ve risk faktörü olup başka hastaneden sevk edilmiş olanlar alındı. İşitme taramaları, çalışma günlerinde bebek hastaneden taburcu olmadan odyometrist tarafından otoakustik emisyon (TEOAE, transient evoked otoacoustic emissions) yöntemi ile yapıldı. Tatil günlerinde taburcu olan bebeklerin ailelerine işitme taraması hakkında bilgi verilip, en geç 15 gün içerisinde bebeklerini işitme taraması için getirmesi söylendi.

İşitme taramaları, sadece işitme taraması yapılmak üzere seçilmiş ve dizayn edilmiş özel bir odada, odyometrist tarafından, Accu Screen (Madsen) cihazı ile yapıldı. Taramalar üç basamak halinde yapılmaktadır. Birinci basamakta test sessiz ortamda, bebek annesinin kucağında sakin bir durumdayken uygulandı. Bebeğin dış kulak yoluna uygun prob lar yerleştirilerek, otoakustik emisyon cihazı ile 35 dB ses (klik) kulağa gönderilerek iki taraflı ölçüm yapıldı. Otoakustik emisyon cihazında otomatik olarak “geçti” sonucu alınması geçme kriteri olarak kabul edildi. Testten tek veya çift kulak kalan be- beklere bir hafta sonrasında tekrar TOAE testi için randevu verildi. İkinci kontrolde iki kulağından da geçen bebekler taramadan geçti kabul edildi. İkinci kontrolde de tek veya iki taraflı kalan bebeklere tarama ABR (ABR: Auditory Brainstem Response) için 15 gün sonrası için randevu verildi. İkinci basamakta; iki kere TOAE testini geçemeyen veya Kadın Doğum Kliniğinde doğup risk faktörü olan veya risk faktörü olduğu için başka hastaneden sevk edilen bebeklere ECHO SCREEN (Natus Medical Incorporated, San Carlos, CA, USA) cihazı ile ABR bebek derin uykuda iken yapıldı. Bebek uyutulmadan önce üç tane elektrod bebeğe yapıştırılıp bebek uyku odasına gönderildi. Bebek uyuduktan sonra cihaz üzerindeki kablolar uygun elektrodalara takıldı ve uygun prob ile dış kulak yolundan klik sesi verildi. Bebeğin işitmesi normale test cihazı üzerinde işitme dalgası belirlemekte ve bize “geçti” şeklinde sonuç vermektedir. Bebek testi geçemezse test cihazi üzerinde “kaldı” şeklinde sonuç çıkmaktadır. Tes- ti geçemeyen bebekler Kulak Burun Boğaz Uzmanı tarafından muayene edildi. Muayene sonucunda dış

kulak yolu ile ilgili debris ya da otit varlığında ge- rekli tedavi verildi. Tedavi sonrası ikinci ABR ya- pıldı. Bu testi geçemeyenler üçüncü basamak refe- rans hastanelere sevk edildi. Bu retrospektif çalışma S.B.Ü Haseki Eğitim Araştırma Hastanesi Etik Ku- rul’unda değerlendirilmiş ve 31.05.2018 tarihli 478 nolu karara göre etik kurul kararının gerekli olma- dığı kanaatine varılmıştır.

BULGULAR

Ocak 2013 - Aralık 2016 tarihleri arasında hastanemizde toplam 8451 bebeğe işitme taraması yapılmıştır. Bunların 4968’ine birinci basamak işitme testi uygulanırken, risk faktörleri nedeniyle veya dış merkezlerden 2 kez TOAE testinden kal- dığı için gönderilen toplam 4007 bebeğe de TABR yapıldı. TOAE testi uygulanan 4968 bebekten 4134 (%83,2) bebek birinci basamakta geçti. İkinci TOAE testi için çağrılan 834 (%16,7) bebekten kontrole gelen 524 (%10,5) bebeğin tamamı testi geçti, 310 (%6,2) bebek ise kontrole gelme- di (Şekil 1). ABR testi uygulanan 4007 bebekten 3652 (%91,1) ‘i testi geçerken 355 (%8,8)’u ikin- ci ABR testi için çağrıldı. Yüz on (%2,7) bebek kontrole gelmezken, kontrole gelen 245 (%6,1) bebekten 98 (%2,4) bebek üçüncü basamakta de- ğerlendirilmek üzere sevk edildi. Kesin işitme kay- bı olan 19 (%0,22) bebek tespit edildi (Şekil 1).

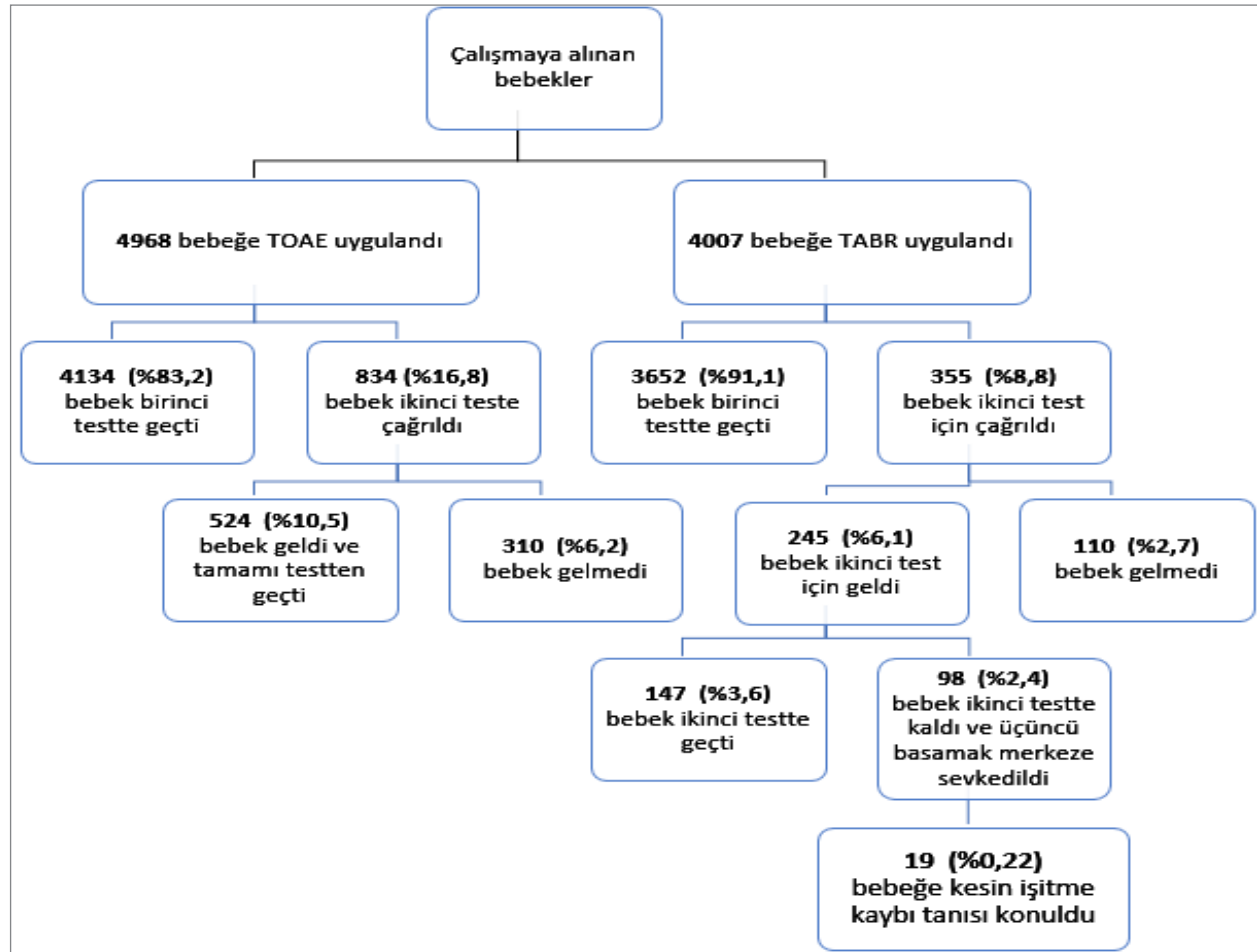
TABR testi yapılan bebeklerin risk faktörlerinin başında yoğun bakımda yatmış olmak, hiperbilirubinemi ve fototerapi almış olmak, erken doğum ve işitme engelli akraba varlığı gelmekteydi. Risk fak- törü olmadan, iki kez TOAE’den kaldığı için TABR yapılan 216 bebek vardı (Tablo 1).

Tablo 1: TABR yapılan bebeklerdeki risk faktörleri.

Risk faktörü	n (%)
Yoğun bakım yatışı	1453 (%36,2)
Hiperbilirubinemi+Fototerapi	1385 (%34,5)
Erken doğum	695 (%17,3)
İşitme engelli akraba	611 (%15,2)
Düşük doğum tartısı	126 (%2,5)
Vakumla doğum	29 (%0,6)
Dış kulak yolu anomalisi	27 (%0,6)
Down sendromu	24 (%0,5)
Yarık damak	19 (%0,4)
Hamilelikle ilgili sorunlar (ateş, enfeksiyon vb)	7 (%0,17)
Turner Sendromu	1 (%0,02)
Konjenital CMV enfeksiyonu	1 (%0,02)
Risk faktörü olmayıp iki kez TOAE’den kaldığı için dış merkezden gelen bebek	216 (%5,39)

Tablo 2: Üçüncü basamak merkeze sevk edilen 98 bebekteki risk faktörleri.

Risk faktörü	n (%)
Yoğun bakım yatışı	23 (%23,4)
Erken doğum	20 (%20,4)
Hiperbilirubinemi+Fototerapi	14 (%14,2)
İşitme engelli akraba	14 (%14,2)
Yarık damak	4 (%4)
Down sendromu	3 (%3)
Risk faktörü olmayıp iki kez TABR’dan kalan bebek	40 (%40,8)



Şekil 1: 2013-2016 yılları arasında çalışmaya alınan bebeklerin bulguları.

İki kez TABR'den geçemeyip üçüncü basamak merkeze sevk edilen 98 bebeğin başlıca risk faktörlerini ise yoğun bakımda yatmak, erken doğum, hiperbilirubinemi ve işitme engelli akraba varlığı olarak bulduk.

Üçüncü basamak merkeze sevk olanların %40,8'i (n=40) hiçbir risk faktörü olmaksızın iki kez TABR'den geçememiş olan bebeklerdi (Tablo 2). Kesin işitme kaybı saptadığımız 19 bebeğin ise yarısından fazlasında (%57,8) hiçbir risk faktörü bulunmamaktaydı (Tablo 3).

TARTIŞMA

İşitme kaybı bin canlı doğumda 1-3 insidans ile yenidoğan bebeklerde en yaygın görülen doğumsal bozukluktur (3). Bebeklerde uygun gelişim basamaklarının sağlanabilmesi için konjenital işitme kayıplarının erken tanı ve rehabilitasyonu büyük önem taşımaktadır (9, 10). Konjenital işitme kaybının 30 dB'den daha fazla olduğu durumlarda bebeğin sadece normal konuşma ve lisan gelişimi etkilenmekle kalmaz, kognitif ve davranışsal gelişimi de etkilenir (2, 11, 12). Bu nedenle yenidoğanda işitme taraması; işitme kaybı olan bebeklerin mümkün olduğunca erken tanı almasını amaçlar. İşitme taramasında amaç bebek 3 aylık olmadan önce işitme kaybı tanısının konulması ve altıncıya önce tedaviye başlanmasıdır (8, 9). Etkili bir tarama programının hedefi yenidoğanların minimum %95'ini taramak ve %100'ünü hedeflemek olmalıdır. Yalancı pozitiflik oranı < %3, odyolojik sevk oranı < %4 ve yalancı negatiflik oranı sıfır olmalıdır (13).

Tablo 3: Kesin işitme kaybı tanısı konan 19 bebekteki risk faktörleri.

Risk faktörü	n (%)
Risk faktörü yok	11 (%57,8)
Erken doğum	3 (%15,7)
İşitme engelli akraba	3 (%15,7)
Hiperbilirubinemi+Fototerapi	2 (%10,5)

İşitme kaybı için literatürde pek çok risk faktörü tanımlanmıştır. Sensöri-nöral işitme kaybı vakalarının %50'nde bu risk faktörleri saptanırken, diğer %50'nde herhangi bir risk faktörü bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda kesin işitme kaybı tanısı koyduğumuz 19 bebeğin 11'inde hiçbir risk faktörü mevcut değildi. Bu durum sadece riskli bebeklerin değil tüm yenidoğanların taranmasının ne denli önemli olduğunu bir göstergesidir. İşitme tarama programları önceleri riskli bebeklere yapılırken, günümüzde tüm bebeklere işitme taraması yapılması önerilmektedir (14, 15).

Hastanemizde çalışma süresince, toplam 8451 bebeğe işitme taraması yapılmış ve bu bebeklerin %0,22'sinde işitme kaybı saptanmıştır. Bu oran literatürde bildirilen değerlerle uyumludur. Ülkemizde yapılan diğer çalışmaları incelediğimizde, Genç ve ark. (4), çalışmalarında işitme kaybı oranını %0,2 olarak bildirmişlerdir. Çelik ve ark. (6), Ankara Zekai Tahir Burak Hastanesi'nde geniş bir vaka serisi ile yaptıkları çalışmada işitme kaybı saptanan olgu sıklığının %0,27 bulunduğunu ve bu değerlerin yıllarda bildirilen değerlerden yüksek olduğunu belirtmişlerdir.

Aynı çalışmada, Yoğun Bakımda yatan bebeklerin çalışmaya alınmasının ve izlenen bebeklerin erken doğum ve doğuştan bozukluklar gibi daha fazla risk etmenine sahip olmalarının, işitme kaybı saptanan bebek sayısını arttırmış olabileceği belirtilmektedir. Bildirilen bu değerlerin aksine, İstanbul'dan Vehapoğlu ve ark.'nın (16) çalışmasında işitme kaybı oran %2.1 gibi yüksek bir değerde saptanmıştır. Vehapoğlu ve ark. (16) ise buldukları yüksek oranın nedenini kendi birimlerine dış sevkle gelen yüksek riskli hasta grubunun çalışmaya alınması olarak açıklamışlardır. Bu açıklamayla uyumlu biçimde, literatürde de riskli gruplarda işitme kaybı görülme sıklığının çok daha yüksek olduğu bildirilmektedir (17, 18).

Yapılan bir çalışmada konjenital işitme kaybı ile ilgili risk faktörleri olarak ilk 3 sırada ailede işitme kaybı, akraba evliliği ve yoğun bakımda ventilasyon desteği gelmektedir (16). Çelik ve ark.'nın (6) çalışmasında ise erken doğum, İUBK, ototoksik ilaç kullanımı ve hiperbilirubinemi en önemli risk faktörleri olarak bildirilmiştir. Literatürde görüş birliğiyle kabul edilen risk faktörleri ise; ailede işitme kaybı öyküsü, intrauterin enfeksiyon, kraniyofasiyal anomaliler, doğum ağırlığının <1500 gr olması, kan değişimi gerektiren düzeyde hiperbilirubinemi, ototoksik ilaç kullanımı, bakteriyel menenjit, Apgar skoru düşüklüğü, beş gün ve daha uzun süre MV desteği ve işitme kaybı ile ilgili sendromların bulgularının saptanmasıdır (19). Biz de çalışmamızda kesin işitme kaybolan 19 bebeğin 8'inde risk faktörlerini erken doğum, hiperbilirubinemi ve ailede işitme kaybı öyküsü olarak saptadık. Kesin işitme kaybı olan 14 bebeğe çift taraflı işitme cihazı, 1 bebeğe ise koklear implant takılarak rehabilitasyona başlandı. Telefonla ulaştığımız 4 bebeğin ailesi ise işitme cihazı önerildiği halde taktırmak istemediklerini belirttiler.

Sonuç olarak işitme taraması ile tüm yenidoğan bebeklerin değerlendirilmesi ve işitme kaybı olan bebeklerin mümkün olduğunca erken tanı alması amaçlanmaktadır. İşitme kaybı olan bebeklerin erken tanı ve rehabilitasyonu sağlanırsa yaşlarına uygun sosyal, duygusal, bilişsel, konuşma ve dil gelişimini sağlamak mümkün olabilecektir.

Bu retrospektif çalışma S.B.Ü Haseki Eğitim Araştırma Hastanesi Etik Kurul'unda değerlendirilmiş ve 31.05.2018 tarihli 478 nolu kararda; Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmeliği'nin (19.08.2011 tarihli, 28030 sayılı Resmi Gazete) 2. Maddesinin 2. Fıkrasına göre, ilgili çalışma için etik kurul kararı gerekli olmadığı kanaatine varılmıştır. Bu nedenle retrospektif olarak yaptığımız çalışmamızda hasta onamı alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Kenna MA. Neonatal hearing screening. *Pediatr Clin N Am* 2003; 50:301-313.
2. Hahn M, Lamprecht-Dinnesen A, Heinecke A, et al. Hearing screening in healthy newborns: feasibility of different methods with regard to test time. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1999; 51: 83-89.

3. Thompson DC, McPhillips H, Davis RL, Lieu TL, Homer CJ, Hel-fand M. Universal newborn hearing screening: summary of evidence. *JAMA* 2001; 286: 2000-2010.

4. Genç GA, Başar F, Kayıkcı ME ve ark. Hacettepe Üniversitesi yenidoğan işitme taraması bulguları. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2005; 48:119-124.

5. Nekahm D, Weichbold V, Welzl-Mueller K, Hirst-Stadlmann A. Improvement in early detection of congenital hearing impairment due to universal newborn hearing screening. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001; 59: 23-8.

6. Çelik İH, Canpolat FE, Demirel G ve ark. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi yenidoğan işitme tarama sonuçları ve hastaların değerlendirilmesi. *Türk Ped. Arş* 2014;49:138-41.

7. JCIH. Year 2000 position statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. Joint Committee on Infant Hearing, American Academy of Audiology, American Academy of Pediatrics, American Speech-Language-Hearing Association, and Directors of Speech and Hearing Programs in State Health and Welfare Agencies. *Pediatrics* 2000;106: 798-817.

8. Bolat H, Bebitoglu FG, Ozbas S, Altunsu AT, Kose MR. National newborn hearing screening program in Turkey: struggles and implementations between 2004 and 2008. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009; 73: 1621-3.

9. Paludetti G, Ottaviani F, Fetoni AR, Zuppa AA, Tortorolo G. Transient evoked otoacoustic emissions (TEOAEs) in new-borns: normative data. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1999 Mar 15;47(3):235-41.

10. Levi H, Adelman C, Geal-Dor M, Elidan J, Eliashar R, Sichel JY, Bar-Oz B, Weinstein D, Freeman S, Sohmer H. Transient evoked otoacoustic emissions in newborns in the first 48 hours after birth. *Audiology*. 1997 Jul-Aug;36(4):181-6.

11. Kennedy CR, Kimm L, Dees DC, Evans PI, Hunter M, Lenton S, Thornton RD. Otoacoustic emissions and auditory brainstem responses in the newborn. *Arch Dis Child*. 1991 Oct;66 (10 Spec No):1124-9.

12. Jakubiková J, Kabátová Z, Závodná M. Identification of hearing loss in newborns by transient otoacoustic emissions. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2003 Jan;67(1):15-8.

13. Erenberg A, Lemons J, Sia C, Trunkel D, Ziring P. Newborn and infant hearing loss: detection and intervention. American Academy of Pediatrics. Task Force on Newborn and Infant Hearing, 1998- 1999. *Pediatrics*. 1999 Feb;103(2):527-30.

14. Joint Committee on Infant Hearing position statement 1982. *Ear Hear*. 1983 Jan-Feb;4(1):3-4.

15. Joint Committee on Infant Hearing.; American Academy of Audiology.; American Academy of Pediatrics.; American Speech-Language-Hearing Association.; Directors of Speech and Hearing Programs in State Health and Welfare Agencies.. Year 2000 position statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. Joint Committee on Infant Hearing, American Academy of Audiology, American Academy of Pediatrics, American Speech-Language-Hearing Association, and Directors of Speech and Hearing Programs in State Health and Welfare Agencies. *Pediatrics*. 2000 Oct;106(4):798-817.

16. Türkmen VA, Yiğit Ö, Akkaya E, Uğur E, Kefeciler Z, Gözütok S. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan İşitme Taraması Sonuçlarımız. *İstanbul Tıp Dergisi* - 2013;14(3):175-180.

17. Martin WH, Schwegler JW, Gleeson AL, Shi YB. New techniques of hearing assessment. *Otolaryngol Clin North Am*. 1994 Jun;27(3):487-510.

18. Morgan DE, Canalis RF. Auditory screening of infants. *Otolaryngol Clin North Am*. 1991 Apr;24(2):277-84.

19. Joint Committee on Infant Hearing. 1994 Position Statement. *Otolaryngol. Head Neck Surg*. 1995;113:191-196.

Bu çalışma 53. Türk Pediatri Kongresi'nde (14-18 Mayıs 2017) sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Düşük Doz Nitrofurantoin ile Postkoital Antimikrobiyal Profilaksinin Premenapozal Gebe Olmayan Kadınlarda Komplike Olmayan Rekürren Üriner Trakt Enfeksiyonlarının Önlenmesinde Etkinliği

The Effectiveness of Postcoital Antimicrobial Prophylaxis Low Dose Nitrofurantoin in Uncomplicated Recurrent Urinary Tract Infections Among Non-Pregnant Premenopausal Women

Kemal SANDAL¹, Murat YASSA¹, Arzu Bilge TEKİN¹, Mehmet Akif SARGIN¹, Niyazi TUĞ¹

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

ÖZET

Amaç: Rekürren üriner trakt enfeksiyonları (RUTE) yönetilmesi güç önemli bir halk sağlığı sorunudur. En sık etkeni *Escherichia coli*'dir. RUTE'nin önlenmesinde kontinü ve post-koital profilaksi seçenekleri arasından post-koital profilaksi daha az doz gerektirmesi ve benzer etkinlik ile öne çıkmaktadır. Bu çalışmada post-koital profilaksinin RUTE'nin önlenmesindeki etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereçler ve Yöntem: Bu retrospektif çalışmaya RUTE sebebiyle düşük doz nitrofurantoin ile post-koital profilaksi ve yaşam tarzı değişiklikleri uygulanan premenapozal, gebe olmayan, cinsel aktif kadınlar dahil edilmiştir. Profilaksi altı ayda sonlandırılmış ve sonraki altı aylık takipleri değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya toplam 39 hasta dahil edilmiştir. 1 hasta hafif gastrointestinal yan etki üzerine ilacı bırakmıştır. Tanımlayıcı istatistik analizine 38 hasta dahil edilmiştir. Profilaksi süresince hiçbir hastada rekürrens görülmemiş olup başarı oranı %100'dür. Profilaksi sonrası altı aylık dönemde ise 1 hastada (%2.63) 4.ayda rekürrens görülmüştür. Profilaksi başlangıcından itibaren 12 aylık başarı %97.37 (n=37/38) olarak bulunmuştur.

Sonuç: Düşük doz (50 mg) nitrofurantoin ile post-koital profilaksisi; premenapoz, gebe olmayan rekürren üriner trakt enfeksiyonlu kadınlarda profilaksi süresince ve profilaksi sonrası ilk altı ayda etkili ve güvenli bulunmuştur. Bu etkinin doğrulanması için longitudinal prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: nitrofurantoin, rekürren üriner trakt enfeksiyonları, postkoital profilaksi

ABSTRACT

Objective: Recurrent urinary tract infection (RUTI) is an important public health problem in terms of disease management. Most frequently the agent is *Escherichia coli*. Protection methods include continuous and post-coital prophylaxis, latter has similar efficiency with lesser drug dosage. In this study we aimed to investigate the efficiency of post-coital prophylaxis in prevention of RUTI.

Material and Methods: We retrospectively evaluated premenopausal, non-pregnant, and sexually active adult women whom were suggested to use single dose of 50 mg of nitrofurantoin per oral in terms of post-coital prophylaxis for six months along with lifestyle modifications. Data of follow up examination after six months of therapy were also included.

İletişim:

Sorumlu Yazar: Kemal SANDAL

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

Tel: +90 (553) 629 4545

E-Posta: kemalsandal@gmail.com

Makale Geliş: 19.07.2018

Makale Kabul: 26.07.2018

DOI: <http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.445759>

Results: Thirty nine patients were included. One patient couldn't complete the prophylaxis due to gastrointestinal side effects. Data of thirty eight patients were statistically evaluated. There wasn't any recurrence of RUTI and success rate was 100%. In terms of follow up examinations, one patient had a recurrent four months after the end of prophylaxis. Overall success rate for twelve months was 97.4%.

Conclusion: Post-coital prophylaxis with low dose nitrofurantoin was found both effective and safe for treatment of premenopausal, non-pregnant women with RUTI for both six months of treatment and six months of follow up period. This effect should be further evaluated with longitudinal prospective studies.

Keywords: recurrent urogenital tract infection, nitrofurantoin, post coital prophylaxis

GİRİŞ

Kadınlarda en az üçte birinin 24 yaşına kadar bir veya daha komplike olmayan üriner trakt enfeksiyonu geçirmekte olduğu ve %60'ının yaşam boyu en az bir kez geçireceği bildirilmiştir (1). Pik insidans cinsel aktif 18-39 yaşlardaki ve kadınların %30-40'ında bir veya daha fazla rekürrens görülmektedir.

Rekürren üriner trakt enfeksiyonu (RUTE) bir önceki üriner trakt enfeksiyonunun komplet rezolüsyonunun ardından görülen semptomatik enfeksiyondur ve son 6 ayda iki veya daha fazla veya son bir yılda 3 veya daha fazla görülen komplike olmayan kültür ile doğrulanmış üriner trakt enfeksiyonu olarak tanımlanmaktadır (2).

RUTE Morbiditesi düşük olmasına rağmen yaşam kalitesini negatif yönde etkilemektedir. Düzenli aralıklarla görülen sistit epizodlarının kadınlarda üriner mesane kanseri riskini yaklaşık 2.7 kat arttırdığı görülmüştür (3). 5 epizoda kadar RUTE atakları antibiyotik ile tedavi edildiğinde bu riskin genç kadınlarda %35 azaldığı görülmüştür.

RUTE için bağımsız risk faktörleri son bir ayda geçirilmiş cinsel aktivite, son bir yılda spermisid kullanımı, son bir yılda yeni partner, ilk üriner trakt enfeksiyonunu 15 yaşından önce geçirmiş olmak ve anne öyküsü olarak belirlenmiştir (4).

Önleme stratejileri içinde yaşam tarzı değişiklikleri, antibiyotik bazlı ve non-antibiyotik yöntemler gelmektedir.

Antibiyotik bazlı yöntemler arasında sürekli antibiyotik profilaksisi (KAP), post-koital profilaksi (PP) ve hasta tarafından başlanan antibiyoterapi yöntemi olarak üçe ayrılmaktadır. Non-antibiyotik yöntemler arasında östrojen tabletler, yabanmersini/kızılcık (cranberries) tabletleri, vitamin C ve metenamin tuzları, D-mannoz, laktobasil probiyotikleri, ve aşı başta gelmektedir (5). Non-antibiyotik önleme stratejilerinin başarılarına rağmen routine girmeleri için yeterli kanıt halen toplanamamıştır. Bireyselleştirilmiş antibiyotik profilaksisi halen RUTE'nin yönetimi ve önlenmesinde en etkili metod olmaya devam etmektedir (5).

Bu çalışmada düşük doz post-koital profilaksinin RUTE önlenmesindeki etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu retrospektif çalışmaya 2016-2018 yılları arasında tersiyer merkeze son altı ayda iki veya daha fazla komplike olmayan rekürren üriner trakt enfeksiyonu (RUTE) sebebiyle başvuran premenapoz ve cinsel aktif kadın hasta dahil edilmiştir.

Genitoüriner sistemden geçirilmiş operasyon öyküsü, bilinen genitoüriner malignite öyküsü, konjenital genitoüriner anomali, üriner inkontinans, anormal ürojinekolojik ultrasonografi bulgusu, bilinen nitrofurantoin duyarlılığı olan, 18 yaş altı, gebe ve postmenapoz hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. RUTE son 6 ayda iki veya daha fazla veya son bir yılda 3 veya daha fazla idrar kültürü ile doğrulanmış, semptomatik, komplike olmayan üriner trakt enfeksiyon epizodları şeklinde tanımlanmıştır. Hastaların üriner trakt enfeksiyonları idrar kültürü ile doğrulanmış, hastalara uygun antibiyoterapi sonrası idrar kültürünün negatifliği görüldükten sonra yaşam tarzı değişiklikleri eğitimi verilmiştir. Deri alerjilerden, sıkı giysilerden, köpük banyolarından, spermisidlerden ve vajinal duştan uzak durma, bol sıvı alımı ve sık idrara çıkma, cinsel aktivite öncesi ve sonrası işeme ve genital temizlik, arkadan-öne yerine önden-arkaya temizlik önerileri ve eğitimleri yapılmıştır (6).

Hastalara her cinsel aktivite sonrası ilk iki saat içerisinde bol suyla birlikte 50 mg Nitrofurantoin başlanmıştır. Altı ay boyunca RUTE atağı geçirmeyen hastalarda post-koital profilaksi durdurulmuş ve takibe alınmıştır. Profilaksi süresince ve profilaksi başlangıcından itibaren 12 aylık başarı oran (%) şeklinde verilmiştir. Başarı rekürrens olmaması şeklinde tanımlanmıştır. Hastaların demografik verileri ve sonuçlarının istatistiksel analizinde Microsoft Excel programı kullanılmış ve değerler ortalama \pm standard sapma (SS), medyan, IQR (Inter-quartile range) ve oran (%) olarak verilmiştir.

Tablo 1: Demografik veriler.

	Yaş (yıl)	Parite (n)	VKİ (kg / m ²)	PP öncesi atak sayısı (n)	Cinsel aktivite sıklığı (n/ay)
Min-Maks	23-43	0-4	20.9-30.9	2-6	2-11
Ortalama \pm SS	32.25 \pm 6.9	n/a	25.57 \pm 3.24	n/a	n/a
Medyan, IQR	n/a	1, 3	n/a	3, 2	5, 2.75

VKİ: Vücut-Kitle İndeksi, PP: Post-koital profilaksi, IQR: Inter-quartile range

BULGULAR

Çalışmaya profilaksi başlanan toplam 39 hasta dahil edilmiştir. 1 hastada hafif bulantı ve ishal şeklinde antibiyotiğe bağlı olduğunu düşündüren gastrointestinal yan etki gelişmesi üzerine 1 hasta çalışma dışı bırakılmıştır. Yan etki oranı %2.56 (n: 1/39) olarak bulunmuştur.

İstatistiksel analize dahil edilen toplam 38 hastanın yaş, parite, vücut-kitle indeksi (VKİ), ve son altı aydaki enfeksiyon sayıları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Hastaların 2'sinde (%5.26) rahim-içi araç mevcuttu. Bu hastalarda Rahim-içi araç enfeksiyon kaynağı olarak görülmediğinden yerinde bırakılmıştır.

Post-koital profilaksi süresince (başlangıçtan itibaren ilk altı ay) hiçbir hastada RUTE gelişmemiş olup başarı oranı %100 olarak bulunmuştur.

1 hastada (%2.63) profilaksi sonrası altı ay içinde (profilaksi başlangıcından itibaren 10.ay) rekürrens görülmüştür. Profilaksi başlangıcından itibaren 12 aylık başarı %97.37 (n=37/38) olarak bulunmuştur.

TARTIŞMA

Bu retrospektif çalışmada RUTE tarifleyen cinsel aktif ve premenapozal kadınlara uygulanan düşük doz (50 mg) nitrofurantoin ile post-koital profilaksinin etkinliğinin profilaksi süresince (%100) ve profilaksi sonrası ilk altı ay boyunca (%97.37) yüksek olduğu görülmüştür. Profilaksi süresince sadece 1 hastada (%2.56) hafif yan etki görülmesi ile düşük doz nitrofurantoin ile post-koital profilaksinin güvenilir olabileceği gösterilmiştir.

Seksüel aktivitenin sıklığına bağlı olarak, post-koital profilaksinin sürekli profilaksiye üstünlüğü kullanılan dozun üçte bir veya daha azına inmesi ve dolayısıyla yan etkilerin minimize edilmesidir (7, 8). Komplike olmayan RUTE profilaksisinde post-koital profilaksi Kanada Ürojinekoloji Birliği tarafından Kanıt düzeyi A olarak önerilmiştir (9).

RUTE'lerin önemli bir kısmı vajinal introitusu ve alt üriner traktın rektal kaynaklı olarak re-enfeksiyonu veya rekolonizasyonu ile meydana gelir (10). Cochrane analizine göre kadınlarda sürekli veya post-koital profilaksi sonrası ilk altı ayda 1.2-1.3/yıl RUTE atağı görülmektedir (11). Bu çalışmada görülen yüksek başarının sebebi hastalara verilen uygun yaşam tarzı değişiklikleri eğitimi olabilir. Hijyen (önden-arkaya) ve diğerleri gibi basit ama etkili eğitim ve öneriler ile re-enfeksiyonun, post-koital profilaksi ile de rekolonizasyon azalmış olabileceği

kanaatindeyiz. Bu, sonuçlarda bias oluşturabilir gibi gözükse de, yaşam tarzı değişikliklerinin klinik uygulamalarda antibiyoterapi ile her zaman kombine edilmesi gerektiğini ve bu sebeple gerçekte biasın oluşmadığını düşünmekteyiz.

Nitrofurantoin düşük antibiyotik direnci, düşük maliyet, güvenli profili ve bölgeye spesifik olması sebebiyle tercih sebebidir (12). Nitrofurantoinin etki mekanizması tam olarak aydınlatılmamış olmasına rağmen, nitrofurantoinin RUTE tedavisindeki rolünün idrarı sterilize etme ve bakteriyel yapışmayı inhibe etmesi olduğu düşünülmektedir (13). Nitrofurantoin yalnızca üriner traktta terapötik aktif konsantrasyonlara ulaşması ve dolayısıyla aerobik intestinal dahil normal florayı etkilememesi sebebiyle idealdir (14). 40 farklı merkezi içeren 1142 E. coli içeren geniş serili antibiyotik direnç çalışmasında ampisiline direnç %37.7, sülfametoksazol / trimetoprim %21.3, siprofloksasin'e %5.5, levofloksasine %5.1 ve nitrofurantoin'e direnç ise %1.1 olarak en düşük olarak bulunmuştur (15).

Price ve ark.larının 1063 hastanın dahil edildiği güncel sistematik gözden geçirme ve meta-analizinde nitrofurantoin, norfloksasin, trimetoprim, sülfametoksazol/trimetoprim, metamin hipülat, estriol veya sefaklor arasında klinik veya mikrobiyolojik kür açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (RR,1.06; 95% CI, 0.89-1.27; I2, 65% ve RR, 1.06; 95% CI, 0.90-1.26; I2, 76%, sırasıyla) (12). Nitrofurantoin'e bağlı yan etkinin diğer ajanlardan daha fazla olduğu saptanmasına rağmen bu yan etkilerin sıklıkla gastrointestinal hafif yan etkilere bağlı ilacı bırakma şeklinde olduğu görülmüştür.

Çalışmanın retrospektif olması, 1 yılın üzerinde takip olmaması çalışmanın sınırlayıcı faktörleri arasında sayılabilir. Gelecekte uzun dönemi kapsayan longitudinal prospektif çalışmaların dizayn edilmesi bu bulguların doğrulanması için gereklidir. Ek olarak, post-koital profilaksi uygulanan kadınların cinsel fonksiyonlarındaki değişikliklerin gösterilmesi, farklı antibiyotik ajanları arasında ve premenapoz / postmenapoz kadınlar arasında randomize kontrollü çalışmaların düzenlenmesi literature olumlu katkı sağlayacaktır.

Yabanmersini / kızılcık (cranberries) sularının RUTE yönetiminde etkili olduğu bilgisine karşı çıkan güncel veriler ortaya çıkmıştır. İki güncel randomize ve placebo kontrollü çalışmada plasebo ile 225 gram yabanmersini suyu karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamamıştır (16, 17). Bu veriler ışığında antibiyoterapi ve tercihen post-koital profilaksi halen ilk seçenek olarak devam etmektedir. Son yıllarda E. coli O-antijeni umut vaadeden aşı hedefi olmuştur. 4 farklı E. coli serotiplerinin (ExPEC4V) O-antijenlerini içeren biyokonjugat aşının immünogenisitesi ve güvenilirliği faz 1b çalışmasında gösterilmiştir (18). Tetravalan aşının tüm serotiplerine karşı fonksiyonel antikor cevabı ortaya çıkardığı ve iyi tolere edildiği görülmüştür ve faz 2 çalışmalarına başlanmıştır.

SONUÇLAR

Düşük doz (50 mg) nitrofurantoin ile post-koital profilaksisi; premenapoz, gebe olmayan rekürren üriner trakt enfeksiyonlu kadınlarda profilaksi süresince ve profilaksi sonrası ilk altı ayda etkili ve güvenli bulunmuştur. Bu etkinin doğrulanması için longitudinal prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Hooton TM, Besser R, Foxman B, Fritsche TR, Nicolle LE. Acute uncomplicated cystitis in an era of increasing antibiotic resistance: a proposed approach to empirical therapy. *Clinical Infectious Diseases*. 2004;39(1):75-80.
- Nosseir SB, Lind LR, Winkler HA. Recurrent uncomplicated urinary tract infections in women: a review. *Journal of women's health*. 2012;21(3):347-54.
- Vermeulen SH, Hanum N, Grotenhuis AJ, Castano-Vinyals G, Van Der Heijden AG, Aben KK, et al. Recurrent urinary tract infection and risk of bladder cancer in the Nijmegen bladder cancer study. *British journal of cancer*. 2015;112(3):594.
- Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE, Gupta K, Stamm WE. Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. *The Journal of infectious diseases*. 2000;182(4):1177-82.
- Aydin A, Ahmed K, Zaman I, Khan MS, Dasgupta P. Recurrent urinary tract infections in women. *International urogynecology journal*. 2015;26(6):795-804.
- Al-Badr A, Al-Shaikh G. Recurrent urinary tract infections management in women: a review. *Sultan Qaboos University Medical Journal*. 2013;13(3):359.
- Nicolle LE. Prophylaxis: recurrent urinary tract infection in women. *Infection*. 1992;20(3):S203-S5.
- Pfau A, Sacks T. Effective postcoital prophylaxis of recurrent urinary tract infections in premenopausal women: a review. *International Urogynecology Journal*. 1991;2(3):156-60.
- Dason S, Dason JT, Kapoor A. Guidelines for the diagnosis and management of recurrent urinary tract infection in women. *Canadian Urological Association Journal*. 2011;5(5):316.
- Hooton TM. Recurrent urinary tract infection in women. *International journal of antimicrobial agents*. 2001;17(4):259-68.
- Albert X, Huertas I, Pereiró I, Sanfelix J, Gosalbes V, Perrotta C. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2004(3):CD001209-CD.
- Price JR, Guran LA, Gregory WT, McDonagh MS. Nitrofurantoin vs other prophylactic agents in reducing recurrent urinary tract infections in adult women: a systematic review and meta-analysis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2016;215(5):548-60.
- Zhanel GG, Nicolle LE. Effect of subinhibitory antimicrobial concentrations (sub-MICs) on in-vitro bacterial adherence to uroepithelial cells. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1992;29(6):617-27.
- Mavromanolakis E, Maraki S, Samonis G, Tselentis Y, Cranidis A. Effect of norfloxacin, trimethoprim-sulfamethoxazole and nitrofurantoin on fecal flora of women with recurrent urinary tract infections. *Journal of chemotherapy*. 1997;9(3):203-7.
- Zhanel GG, Hisanaga TL, Laing NM, DeCorby MR, Nichol KA, Weshnowski B, et al. Antibiotic resistance in Escherichia coli outpatient urinary isolates: final results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance (NAUTICA). *International journal of antimicrobial agents*. 2006;27(6):468-75.
- Barbosa-Cesnik C, Brown MB, Buxton M, Zhang L, DeBusscher J, Foxman B. Cranberry juice fails to prevent recurrent urinary tract infection: results from a randomized placebo-controlled trial. *Clinical infectious diseases*. 2011;52(1):23-30.
- Stapleton AE, Dziura J, Hooton TM, Cox ME, Yarova-Yarovaya Y, Chen S, et al., editors. Recurrent urinary tract infection and urinary Escherichia coli in women ingesting cranberry juice daily: a randomized controlled trial. *Mayo Clinic Proceedings*; 2012: Elsevier.
- Huttner A, Hatz C, van den Dobbelen G, Abbanat D, Hornacek A, Frölich R, et al. Safety, immunogenicity, and preliminary clinical efficacy of a vaccine against extraintestinal pathogenic Escherichia coli in women with a history of recurrent urinary tract infection: a randomised, single-blind, placebo-controlled phase 1b trial. *The Lancet infectious diseases*. 2017;17(5):528-37.

Vajinal Doğum Sonrası Plasentanın Kendiliğinden Ayrılma Zamanının ve Bu Süreyi Etkileyen Faktörlerin Belirlenmesi

Determining the Time of Spontaneous Separation of Placenta and the Factors Affecting This Time After Vaginal Delivery

Nihat FARİSOĞULLARI ¹, Zehra Meltem PİRİMOĞLU ²

Ali Doğukan ANĞIN ², Önder SAKİN ², Muzaffer Seyhan ÇIKMAN ², Ramazan DENİZLİ ²

1. Viranşehir Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye

2. Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, vajinal doğum sonrası plasentanın kendiliğinden ayrılma zamanını ve bu süreyi etkileyen faktörleri belirlemektir.

Gereçler ve Yöntem: Çalışmamıza İstanbul Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğine 01.03.2016-01.01.2017 tarihleri arasında vajinal doğum için başvuran 198 hasta dahil edildi. Vajinal doğumu takiben plasentanın kendiliğinden ayrılması beklendi ve 5'er dakika aralıklarla kontrol edildi.

Bulgular: Plasentanın ayrılma zamanı 11,69±6,09 dakika olarak tespit edildi. İndüksiyon alan ve daha önce doğum yapmış hastalarda plasenta ayrılma zamanının kısaldığı görüldü. Hastaların %96'sının plasentasının ilk 20 dakika içerisinde ayrıldığı izlendi. 198 hastanın 5'inde plasenta 30 dakika içerisinde kendiliğinden ayrılmadı ve elle halas edildi.

Sonuç: Bu çalışmada plasentanın kendiliğinden ayrılma süresi 10-15 dk. aralığında izlendi. Plasentanın kendiliğinden ayrılması için eşik değerin 20 dk olarak tespit edilebileceği düşünüldü. İndüksiyon almak ve daha önce doğum yapmakta bu süreyi kısaltan faktörler olarak tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: doğum evreleri, plasenta, retansiyon

ABSTRACT

Objective: The purpose of this study is to determine the timing of spontaneous separation of placenta after vaginal delivery and the factors affecting this time.

Material and Methods: Between 01.03.2016-01.01.2017 in the department of Obstetrics and Gynecology in Istanbul Dr. Lütfi Kırdar Kartal Education and Research Hospital.198 patients referred for vaginal delivery were included in our study. Following vaginal delivery, the placenta was expected to be spontaneously separated and checked at intervals of 5 minutes.

Results: The separation time of the placenta was determined to be 11,69±6,09 minutes. It has been observed that the time for placental separation in induction-receiving and previously delivered patients is shortened. The placenta of 96% of the patients left within the first 20 minutes. In 5 of 198 patients the placenta did not spontaneously separate within 30 minutes and was taken by hand.

Conclusion: In this study, the spontaneous separation time of the placenta was observed at intervals of 10-15 minutes. It was thought that 20 minutes should be determined as the threshold value for the spontaneous separation of the placenta. Taking induction and previously giving birth has been identified as a shortening factor.

Keywords: placenta, labor stages, retention

İletişim:

Sorumlu Yazar: Ali Doğukan ANĞIN

Adres: Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye

Tel: +90 (505) 623 20 27

E-Posta: dralidogukan@gmail.com

Makale Geliş: 06.04.2018

Makale Kabul: 06.10.2018

DOI: <http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.413370>

GİRİŞ

Plasenta ve eklerinin ayrılma zamanı, doğumun 3.evresinde gerçekleşmektedir. Maternal ölümlerin en sık nedenleri arasında sayılan postpartum kanamanın bu dönemde görülmesinden dolayı büyük önem arz etmektedir. Uzamış üçüncü evrenin en önemli riski kanamadır, bu risk süre ne kadar uzarsa o kadar artar (1, 2).

Literatürde plasentanın kendiliğinden ayrılma zamanını çalışmalar çok kısıtlıdır. Son 50 yıldır geleceksel olarak ama herhangi bir prospektif toplanmış bir veriye dayanmadan, plasentanın ayrılma süresi 30 dakika olarak kabul edilmektedir. Buna dayanarak plasentanın kendiliğinden ayrılma zamanı 30 dakikalara varan sürelerde beklenmekte, bu durum doğumun 3. fazını ve lohusa kadının kaybettiği kan miktarını bazı doğumlarda arttırmaktadır. Doğumun üçüncü evresinde 30 dakikadan sonra postpartum kanama riskinde anlamlı artış olur ve bu nedenle 30 ile 60. dakikalar arasında plasentanın doğumu için aktif müdahale akılcı gözükmektedir (3).

Amacımız, doğumun 3. Evresinde plasentanın herhangi bir müdahalede bulunulmaksızın kendiliğinden ayrılması için beklenen süreyi gözden geçirmek, geçerli bir eşik zaman değeri bulmak ve bu süreyi etkileyen gebelik sayısı, bebeğin kilosu gibi çeşitli faktörleri incelemektir. Plasentanın ayrılma süresini için gereğinden fazla beklenmesi engellenip kanama miktarının ve doğum sonrası gereksiz müdahaleleri azaltılması için bu eşik değer kullanılabilir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız İstanbul Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde 01.03.2016-01.01.2017 tarihleri arasında yapıldı. Çalışma Hastane Etik Komitesi tarafından onaylandı. Tüm olgular çalışma öncesi çalışma hakkında bilgilendirilerek dolduracakları formlar ve vajinal yolla doğum hakkında detaylı bilgiler verilerek aydınlatılmış onamları alındı.

Prospektif gözlemsel planladığımız çalışmaya baş geliş ile tekil canlı vajinal doğumu gerçekleşen, 15-49 yaş arası hastalar dahil edildi. Plasenta yerleşim ve yapışma anomalileri (plasenta previa, akreata, inkreata, perkreata) varlığı, maternal enfeksiyon

bulgusu veya semptomları olması, uterin anomali mevcudiyeti, koagülasyon defekti olması, müdahaleli doğum gerçekleşmesi (vakum/forceps), antikoagulan ilaç kullanımı, tokolitik kullanımı, sezaryen yada uterin cerrahi özgeçmişli olan hastalar ve kan basıncının 140/90 mmHg veya üzerinde olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Plasentanın ayrılmasında fizyolojik yöntem esas alındı. Doğum eylemi gerçekleştikten sonra plasentanın ayrılması için lohusaya kord traksiyonu, uterotonik ajanlar gibi müdahalelerde bulunulmadı. Plasentanın kendiliğinden, yer çekimi ve maternalefor ile spontan olarak ayrılması esas alındı. 5 dakika aralıklarla 30 dakikaya kadar vajinal tuşe yapılarak, plasentanın serviksten vajene düşüp düşmediği kontrol edildi. Serviksi geçtiği tespit edilen plasenta, ayrılmış olarak kabul edildi ve süreleri kaydedildi. 30 dakikada ayrılmayan plasentalar için kord traksiyonu, elle halas gibi müdahalelerde bulunularak plasentanın ayrılması sağlandı ve süresi 35 dakika olarak kayda geçildi.

Verilerin analizinde SPSS versiyon 15.0 programından yararlanılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, ortanca ve minimum-maximum değerler kullanılmıştır. 2x2 gözlerde Pearson Ki Kare ve Fisher'in Kesin Testleri ile karşılaştırıldı. Normal dağılım gösteren (parametrik) değişkenler gruplar arasında değerlendirilirken Bağımsız gruplarda T Testi, normal dağılım göstermeyenler (nonparametrik) gruplar arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. Ölçümsel verilerin birbirleri ile analizinde Spearman Korelasyon Testi'nden faydalanılmıştır. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya katılan 198 hastanın demografik özellikleri Tablo 1 ve 2'de görülmektedir.

Tablo 1: Katılımcıların demografik değişkenleri.

	Ortalama	±ss	Minimum	Maximum
Yaş (yıl)	27,08	6,14	15,00	44,00
Doğum sayısı	1,31	1,38	0,00	8,00
Abort sayısı	0,26	0,70	0,00	4,00
Gebelik süresi (hafta)	39,41	1,34	35,60	42,20
Sigara (paket-yıl)	0,24	1,33	0,00	10,00
Bebek Ağırlığı (g)	3294,56	380,89	1985,00	4150,00
Bebek Boyu (cm)	49,91	2,08	43,00	55,00
Plasental Ayrılma (dk.)	11,69	6,09	5,00	35,00

Tablo 2: Katılımcıların plasental yerleşim, sigara-alkol kullanımı, induksiyon, amniotomi ve epizyotomi yapılma durumu ve bebeğin cinsiyetine göre dağılımı.

	N	%
Plasental yerleşim	Anterior	104 (52,5)
	Posterior	79 (39,9)
	Sağ lateral	6 (3,0)
	Sol lateral	5 (2,5)
	Fundus	4 (2,0)
Sigara-alkol kullanımı	Evet	188 (94,9)
	Hayır	10 (5,1)
İndüksiyon	Yapıldı	110 (55,6)
	Yapılmadı	88 (44,4)
Amniotomi	Yapılmadı	100 (50,5)
	Yapıldı	98 (49,5)
Epizyotomi	Yapılmadı	125 (63,1)
	Yapıldı	73 (36,9)
Bebek Cinsiyeti	Erkek	96 (48,5)
	Kız	102 (51,5)
	Toplam	198 (100,0)

Yaş, abort sayısı, gebelik haftası, sigara kullanımı, bebeğin boyu ve ağırlığının plasental ayrılma süresini etkilemediği görülmüştür.

Çalışmaya dahil edilen 198 hastadan 193'ünün 30 dakika içerisinde plasental ayrılması gerçekleşti. Geriye kalan 5 hastaya 30 dakika içerisinde ayrılma gerçekleşmediğinden müdahalede bulunulup elle halas yapıldı. Tablo 9'da görüldüğü üzere hastaların %96'sının 20 dakika içerisinde plasental ayrılması gerçekleşti. 20 dakika üzeri plasental ayrılması olan 8 hastanın 5'ine elle halas yapıldı ve bu da %62.5 olarak göze çarptı (Tablo 3).

Tablo 3: Plasenta ayrılma süresi hasta dağılımı.

	n	%
0-5 dk	45	22,7
5-10 dk	83	41,9
10-15 dk	48	24,2
15-20 dk	14	7,1
20-25 dk	1	0,5
25-30 dk	2	1,0
>30 dk	5	2,5
Total	198	100,0

Katılımcıların epizyotomi, induksiyon ve amniotomi uygulanması ile yaş, doğum sayısı, abort sayısı, plasental yerleşim, sigara-alkol kullanımı, kullandığı sigara paket-yılı, ve bebeğin cinsiyeti, ağırlığı, boyu ile karşılaştırıldı. İndüksiyon veya amniotomi uygulanan ve uygulanmayanlarda anlamlı bir fark izlenmedi. Epizyotomi yapılmayanlarda yapılmalara göre sadece yaş (28,8/24,1), doğum sayısı (1,93/0,26) ve bebek ağırlığı (3364/3174) anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$).

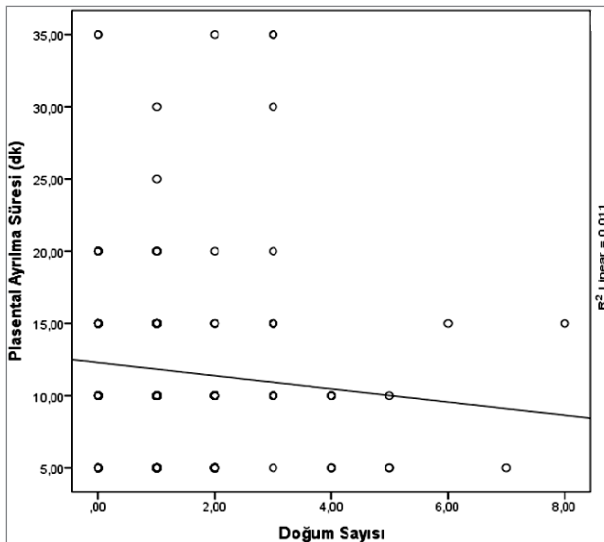
Katılımcıların induksiyon yapılanların ve epizyotomi yapılmayanların plasental ayrılma süresi diğerlerine göre anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 4).

Tablo 4: Katılımcıların plasental yerleşimi, sigara-alkol kullanımı, bebeklerinin cinsiyetine göre plasental ayrılma süresi ortalamasının karşılaştırılması.

		Plasental Ayrılma Süresi (dk.)		P
		Ortalama	Standart Sapma (\pm)	
Plasental Yerleşim	Anterior	11,73	5,65	0.465 ^b
	Posterior	11,65	6,54	
	Sağ Lateral	15	10	
	Sol Lateral	11	2,24	
	Fundus	7,5	2,89	
İndüksiyon	Yapılmadı	12,56	6,16	0.016 ^a
	Yapıldı	11	5,97	
Amniotomi	Yapılmadı	11,8	5,84	0.582 ^a
	Yapıldı	11,58	6,37	
Epizyotomi	Yapılmadı	11,16	6,13	0.021 ^a
	Yapıldı	12,6	5,96	
Sigara-alkol Kullanımı	Evet	11,65	5,96	0.938 ^a
	Hayır	12,5	8,58	
Bebek Cinsiyet	Erkek	11,56	5,44	0.764 ^a
	Kız	11,81	6,67	

a : Mann-Whitney U testi, b : KruskalVallis testi.

Korelasyon matrisine bakıldığında plasental ayrılma süresi ile doğum sayısı arasında düşük düzeyde ($\rho=-0,196$), ancak anlamlı ($p=0,006$) bir negatif korelasyon bulunmuştur. Buna göre hastaların doğum sayısındaki artış ile plasental ayrılma süresinin azaldığı gözlenmiştir (Şekil 1).



Şekil 1: Plasental ayrılma süresi ile doğum sayısı arasındaki korelasyon grafiği.

Bebeğin ağırlığı ile doğum sayısı arasında ise pozitif ve düşük düzeyde bir korelasyon saptanmıştır ve bu bulgu da istatistiksel olarak çok anlamlıdır ($\rho=0,293$, $p<0,001$). Bu sonuç doğum sayısı arttıkça doğan bebeğin ağırlığının arttığını düşündürmektedir. Placenta yerleşim yerinin süreyi etkilemediği izlendi.

Epizyotomi ile plasental ayrılma süresi arasındaki anlamlı ilişkinin öncesinde doğum olmasına göre tabakalandırıldığında kaybolduğu saptanmıştır. Buna göre epizyotomi yapılan hastalarda plasental ayrılma zamanını etkileyen faktör, bu hastaların aynı zamanda doğum sayısının azlığından kaynaklandığı düşünülmektedir (Tablo 5).

Tablo 5: Doğum sayıları ve epizyotomi durumuna göre placenta ayrılma süresi.

	Epizyotomi				P
	Yapılmadı		Yapıldı		
	Plasental Ayrılma Süresi	Plasental Ayrılma Süresi	Plasental Ayrılma Süresi	Plasental Ayrılma Süresi	
	Ortalama	\pm ss	Ortalama	\pm ss	
Öncesinde doğum yok	11,25	2,5	12,97	6,17	0,594
Öncesinde doğum var	11,16	6,22	11,07	4,87	0,671

TARTIŞMA

Doğumun 3. evresiyle ilgili çalışmalar büyük ölçüde ihmal edilmiştir ve bu evredeki olaylar genelde belirsiz varsayımlardır. Doğumun 3. evresi en tehlikeli dönemi temsil ediyor olsa da, bu dönem net olarak anlaşılamamıştır.

Plasentalın spontan doğması genelde bebeğin doğumunu izleyen 10 dakika içinde gerçekleşir. Combs ve Laros, 11 yıl süren bir çalışmada 12979 tekiz vajinal doğumu incelemişler ve doğumun üçüncü evresinin ortalama 6 dakika (4-10 dakika) sürdüğünü göstermişler (3). Plasentalın ayrılma süresi literatürde genel olarak 4 ile 15 dakika aralığında olduğunu gözlemledik. Biz de çalışmamızda bu süreyi literatür ile uyumlu olarak 11.69 ± 6.09 dk olarak tespit ettik.

Doğumun üçüncü evresinin süresi 30 dakika üzerine çıkmadığı sürece uzamadan genelde bahsedilmez. Üçüncü evrenin 30 dk'yı geçme prevalansı literatürde %2.2-3.3 gibi değerlerde arasındadır (3, 4). Biz prospektif gözlemsel olarak yaptığımız bu çalışmamızda %2.5 (n:5) olarak benzer oranda bulduk. Çalışmamızda plasental ayrılmanın %96'sının 20 dakikada gerçekleşti düşünülürse 3. evre için 30 dakika olarak genel kabul gören eşik değer belki de daha geniş çaplı randomize çalışmalar ile değiştirilebilir.

Plasentalın ayrılma süresini etkileyen faktörlere baktığımızda, literatürde aktif yönetimin doğumun 3. evresinde uygulandığında bu süreyi kısaltan induksiyon yöntemlerinin olduğu gösterilmiştir. Yünlü ark. serilerinde üçüncü evrenin süresini çalışmamızın süresine benzer bulmuşlar ve değişik uterotonik ajanların kullanılmasına bağlı farklı uzamış üçüncü evre hızları izlemişler (5). Taebi ve ark. 1000 serilik çalışmalarında doğum induksiyonunun placenta ayrılma süresini uzattığını tespit etmişler (6). Sürenin kısaltıldığına dair çalışmalarda mevcuttur (7). İndüksiyon amaçlı sadece oksitosin kullandığımız çalışmamızda induksiyon uygulananlarda 3. evre süresinin anlamlı olarak daha kısa olduğunu tespit ettik ($11 \pm 5,97$ dk ve $12,56 \pm 6,16$ dk; sırasıyla, $p:0,016$).

Daha önce doğum yapmış hastalarda da bu sürenin kısaldığı bulduğumuz diğer bir faktörken abort sayısının ayrılma süresini etkilemediğini fark ettik. Taebi ve ark. çalışmamıza benzer olarak parite arttıkça sürenin kısaldığını ancak abort sayısı ile ilişkisinin olmadığını tespit etmişler (6). Zhou ve ark ise artan abort sayısının süreyi kısalttığına dair zayıf bir ilişki tespit etmişler (8).

Doğum sayısındaki artış ile epizyotomi yapılmayanlar arasındaki anlamlı farkı da değerlendirdiğimizde, epizyotomi yapılmayanların plasenta ayrılma süresini kısalttığına dair çıkan istatistik veri de bu bulgunun doğum sayısının artmasıyla ilişkili olduğunu göstermektedir. Yani epizyotominin plasenta ayrılma süresi üzerinde direk etkisinin olmadığı sonucuna vardık. Frolova ve ark. vajinal doğumlarla operatif doğumları karşılaştırdıklarında 3. Evre zamanında fark izlememişler (9). Literatürde epizyotomi ile ilişkisinin açıkça değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmadı.

Plasental yerleşimin plasenta ayrılma süresine etkisiyle ilgili sınırlı literatür bilgisi mevcuttur. Biz çalışmamızda anlamlı bir fark izlemezken Lurie ve ark. Fundal yerleşimli plasentanın ön, arka ve yan yerleşimli plasentalara oranla daha uzun sürede ayrıldığını ve bunun anlamlı olduğunu izlemişler (10). Yeni Zelanda Ebeler Birliği'nin 2009 yılında yayınladıkları retrospektif kohort çalışmasında, doğumun birinci ve ikinci evresi normal geçen 33752 gebe değerlendirilmiş ve fizyolojik yönetimde ortalama kan kaybının aktif yönetime göre daha az olduğu izlenmiş. Fizyolojik yönetimin tecrübeli ellerde ve normal bir doğum sürecini takriben uygulanması, postpartum kanama riskinde azalma ile ilişkili olduğu düşünülmüş (11, 12).

Çalışmamızda aktif ve fizyolojik yöntemin karşılaştırılmamış olması ve postpartum kanama değerlerinin değerlendirilmemiş olması eksikliklerimiz arasında sayılabilir.

SONUÇ

Artan parite sayısı ve indüksiyon uygulaması plasenta ayrılma zamanını kısaltmaktadır. Plasenta ayrılmasında gecikme yaşandığında ek müdahale için ne kadar beklenmesi gerektiğiyle ilgili geniş çaplı araştırmalar yapılabilir.

KAYNAKLAR

1. Hibbard BM. *Obstetrics in general practice. The third stage of labour. Br Med J* 1964; 5396:1485.
2. Khan KS, Wojdyla D, Say L, et al. *WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. Lancet* 2006; 367: 1066-10.
3. Combs CA, Laros RK. Jr. *Prolonged third stage of labor: Morbidity and risk factors. ObstetGynecol* 1991; 77(6): 863-7.
4. Dombrowski MP, Bottoms SF, Saleh AA, Hurd WW, Romero R. *Third stage of labor analysis of duration and clinical practice. Am J ObstetGynecol* 1995; 172:1279-84.
5. Yuen PM, Chan NST, Yim SF, Chang AMZ. *A randomised double blind comparison of Syntometrine and Syntocinon in the management of the third stage labor. BJOG* 1995; 102(5): 377-80.
6. Taebi M, Abedzadeh M.K, Saberi F, Sadat Z. *The duration of the third stage of labor and related factors. Iran J Nurs Midwifery Res.* 2012 Feb; 17(2 Suppl1): S76-S79.
7. Panpaprai P, Boriboohirunsarn D. *Risk factors of retained placenta in Siriraj Hospital. J Med Assoc Thai.* 2007;90(2 Suppl1):1293-7.
8. Zhou W, Nielsen GL, Larsen H, Olsen J. *Induced abortion and placental complications in the subsequent pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001;80(12):1115-20
9. Frolova AI, Stout MJ, Tuuli MG, López JD, Macones GA, Cahill AG. *Duration of the Third Stage of Labor and Risk of Postpartum Hemorrhage. nObstetGynecol.* 2016 May;127(5):951-6.
10. Lurie S, Gomel A, Adan O, Ginath S, Rotmensh S, Glezerman M. *The Duration of the Third Stage of Labor Is Subject to the Location of Placental Implantation. Gynecol Obstet Invest* 2003;56:14-16.
11. *New Zealand College of Midwives. Third stage management practices of midwife lead maternity carers: an analysis of the New Zealand College of Midwives Midwifery Database Information 2004 -2008. Christchurch: New Zealand College of Midwives, 2009.*
12. Begley CM, Gyte CML, Murphy DJ, Devane D, McDonald SJ, McGuire W. *Active versus expectant management for women in the third stage of labor, Cochrane Database Syst Rev Issue 7, 2010.*

Total Lesion Glycolysis on ¹⁸F-FDG PET/CT of Women with Non-Locally Advanced Breast Cancer: Does it Correlate with CT Density of the Lesion?

Lokal Olarak İlerlememiş Meme Kanseri Kadınların

¹⁸F-FDG PET/CT Tetkiklerinde Toplam Lezyon Glikolizi: Lezyonun BT Dansitesi ile Bağlantılı mı?

Sevin AYAZ¹

1. Dept. of Medical Imaging Techniques, Toros University, Vocational School; Dept. of Nuclear Medicine, Mersin City Training and Research Hospital, Mersin, Türkiye

ABSTRACT

Objective: Breast cancer (BC) is the second most frequent malignancy in women. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose (¹⁸F-FDG) positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT) has become a major diagnostic tool for staging of the disease and predicting the prognosis. We aimed to evaluate the correlation between main quantitative ¹⁸F-FDG PET/CT parameters- primarily TLG (total lesion glycolysis), and CT density measurements as Hounsfield Unit (HU) of the primary BC masses in non-locally advanced BC (non-LABC) patients. And also we aimed to see whether there is a correlation between the volume and HU measurements of BC masses in non-LABC patients.

Material and Methods: In this retrospective study, we included 17 women with unilateral non-LABC having a mean age of 54.1±10.3 years who underwent ¹⁸F-FDG PET/CT before any treatment between 2016–2017. The mean volume, HU, maximum standardized uptake value (SUVmax) and TLG of the primary BC masses with their standard deviations and 95% confidence intervals (CI) were calculated. Of the BC masses, the correlations between their mean TLG and mean HU, their mean SUVmax and mean HU, their mean volume and mean HU were statistically calculated.

Results: The mean volume and HU of BC masses were 4.6±3.9 mL (95% CI: 2.6–6.6) and 42.5±4.1 HU (95% CI: 40.3–44.6), respectively. The mean SUVmax and TLG of BC masses were 6.4±5.6 g/mL (95% CI: 3.5–9.3) and 22.1±14.2 g/mLxL (95% CI: 14.7–29.4), respectively. Of the BC masses, the correlations between their mean TLG and mean HU ($r=-0.443$, $P=0.075$), besides their mean SUVmax and mean HU ($r=-0.368$, $P=0.146$) were not statistically significant. The correlation between the mean volume and the mean HU of BC masses was also statistically insignificant ($r=-0.214$, $P=0.410$).

Conclusion: In women with non-LABC, ¹⁸F-FDG PET/CT is a useful and reliable tool for obtaining the TLG of primary BC masses presenting with various CT densities.

Keywords: fluorodeoxyglucose F18, positron emission tomography computed tomography, carcinoma, ductal, breast, glycolysis

ÖZET

Amaç: Meme kanseri kadınlardaki ikinci en sık malign tümördür. Flor-18-fluorodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi/ bilgisayarlı tomografi (¹⁸F-FDG PET/CT), hastalığın evrelemesi ve prognozun belirlenmesi için başlıca tanı aracı haline gelmiştir. Lokal olarak ilerlememiş meme kanseri olgularının primer kit- lelerinde, başta toplam lezyon glikolizi (TLG) olmak üzere ana nicel ¹⁸F-FDG PET/CT değişkenleri ve Hounsfield ünitesi (HU) şeklinde BT dansite ölçümleri arasındaki bağlantıyı değerlendirmeyi ve ayrıca, bu kitlelerin hacimleri ile HU ölçümleri arasında bir bağlantı olup olmadığını görmeyi amaçladık.

Contact:

Corresponding Author: Sevin AYAZ, MD.

Address: Toros University, Vocational School, Department of Medical Imaging Techniques, Bahçelievler Campus, 1857 Str., No: 12, Yenışehir, 33140, Mersin, Türkiye

e-Mail: sevinayaz@yahoo.com

Tel: +90 (324) 325 33 00 **Mobile:** +90 (537) 763 94 43

Submitted: 12.07.2018

Accepted: 22.01.2019

DOI: http://dx.doi.org/10.16948/zktipb.493796

Gereç ve Yöntemler: Bu retrospektif çalışmaya, 2016–2017 yıllarında tedavi öncesi ¹⁸F-FDG PET/CT tetkiki yapılan, yaş ortalaması 54.1±10.3 yıl olan ve tek taraflı, lokal olarak ilerlememiş meme kanseri bulunan 17 kadın olgu alınmıştır. Primer meme kanseri kitlelerinin hacim, HU, en yüksek standart tutulum değeri (SUVmaks) ve TLG ortalamaları, standart sapmalar ve %95 güven aralığı (GA) ile birlikte hesaplandı. Bu kitlelerin TLG ve HU, SUVmaks ve HU, hacim ve HU değerleri arasındaki bağlantı istatistiksel olarak hesaplandı.

Bulgular: Meme kanseri kitlelerinin ortalama hacmi ve HU değeri sırasıyla 4.6±3.9 mL (%95 GA: 2.6–6.6) ve 42.5±4.1 HU (%95 GA: 40.3–44.6) bulundu. Bu kitlelerin ortalama SUVmaks ve TLG'si sırasıyla 6.4±5.6 g/mL (%95 GA: 3.5–9.3) ve 22.1±14.2 g/mLxL (%95 GA: 14.7–29.4) bulundu. Meme kanseri kitlelerinin ortalama TLG'si ile HU değeri arasında ($r=-0.443$, $P=0.075$) ve ortalama SUVmaks'ı ile HU değeri arasında ($r=-0.368$, $P=0.146$) istatistiksel olarak anlamlı bağlantı saptanmadı. Bu kitlelerin ortalama hacmi ve HU değeri arasındaki bağlantı da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($r=-0.214$, $P=0.410$).

Sonuç: ¹⁸F-FDG PET/CT lokal olarak ilerlememiş meme kanserli kadınlarda, değişik BT dansiteleri ile kendini gösteren primer meme kanseri kitlelerinin TLG'lerini hesaplamada yararlı ve güvenilir bir araçtır.

Anahtar Kelimeler: fluorodeoksiglukoz f18, pozitron emisyon tomografi bilgisayarlı tomografi; karsinoma, duktal, meme, glikoliz

INTRODUCTION

Breast cancer (BC) was stated to be the second most frequent malignancy in women [1] and invasive ductal carcinoma is the most common type [2]. In current medical practice, fluorine-18-fluorodeoxyglucose (¹⁸F-FDG) positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT) has become a major diagnostic tool for evaluating the extent of BC and staging of the disease [3–5]. BC patients can preoperatively be grouped as locally advanced breast cancer (LABC) and non-LABC with regard to the existence or lack of locoregional LN metastasis, respectively [6]. There are two major quantitative ¹⁸F-FDG PET/CT parameters which are directly related with ¹⁸F-FDG uptake of tumor cells: standardized uptake value (SUV) and total lesion glycolysis (TLG). Maximum SUV (SUVmax) [7–10] and TLG [7, 11] not only reflect the aggressivity of the tumor mass but predict the prognosis, as well. It is well-known that the earlier BC is diagnosed, the better the survival is. Therefore, in order to obtain and present the mean SUVmax and TLG values at the early stages of BC in our study, we included the patients with non-LABC. Since BC masses can present with various CT densities (HU) and because the TLG is superior to SUVmax for its being able to reflect the whole tumoral metabolic activity,

we primarily wanted to evaluate the correlation between TLG and HU measurements of these masses. And also, we aimed to see whether there is a correlation between the volume and HU measurements of BC masses in non-LABC patients.

MATERIAL AND METHOD

In this retrospective study we initially recruited 33 patients with known BC who underwent ^{18}F -FDG PET/CT between 2016–2017. We excluded 16 patients who were demonstrated to have LABC or remote metastases, and also who received any surgical treatment, any chemotherapy and/or radiotherapy. We included the rest 17 women with a mean age of 54.1 ± 10.3 years, who had unilateral invasive ductal carcinoma (IDC). None of the patients had multifocal BC. All of the included women were non-LABC patients without any evidence of local lymph node metastases or remote metastases. They were also classified as Stage I ($n=7/17$) or Stage IIA ($n=10/17$) according to American Joint Committee on Cancer (AJCC) (edition 7) staging criteria [12]. All the procedures were performed according to the World Medical Association Declaration of Helsinki (revised in 2000, Edinburgh). The present study was conducted in accordance with ethics granted by the institution. All the patients were informed about ^{18}F -FDG PET/CT procedures and informed consent was taken.

^{18}F -FDG PET/CT was performed within one month of BC diagnosis before any treatment. The patients fasted 6 hours or more before ^{18}F -FDG PET/CT scan with a blood glucose under 150–200 mg/dL. Intravenous ^{18}F -FDG was given at a dosage of 262.7–425.5 MBq (7.1–11.5 mCi). Intravenous iodinated contrast material was not administered. Whole body emission scanning from head to the proximal thigh in supine position (7–8 bed positions; acquisition time, 3 min/bed position) was accomplished 50 minutes after the injection of ^{18}F -FDG. Hybrid imaging was done using a Discovery 610 PET/CT device (General Electric Medical Systems, LLC, Waukesha, WI, USA) device. CT images were taken while the patient was holding breath, with a detector row configuration of 16x1.25 mm, tube voltage of 120 kVp, maximum tube current of 200 mA, beam collimation of 20.0 mm, table speed of 27.5 mm/rotation, pitch of 1.375:1, helical thickness of 3.75 mm and with 512x512 matrix. Attenuation-correction and image reconstruction were accomplished.

The size and HU measurements of the BC mass were done on axial plain CT images. The SUV (including SUVmax and SUVmean) and metabolic tumour volume (MTV) measurements beside TLG calculations were performed by utilizing the reciprocal ^{18}F -FDG PET/CT fusion images. Circular regions of interests (ROIs) were utilized. The SUVmax was computed as follows: The maximum activity in ROI (MBq/mL) / [injected dose (MBq)/body weight (g)] [6, 13]. The HU measurements were performed from the corresponding parts of BC mass where SUVmax measurements were done.

The TLG was computed for BC mass as metabolic tumor volume (MTV)xSUV-mean [14]. A board-certified nuclear medicine specialist with 15 years of experience interpreted the images and accomplished the measurements. At least three measurements regarding the parameters mentioned above were performed in each patient and the average value was taken into consideration.

STATISTICAL ANALYSIS

The mean values, their standard deviations and 95% confidence intervals (CI) were calculated for all the quantitative variables. The correlation between the mean TLG and the mean HU density of BC masses, the correlation between the mean SUVmax and the mean HU density of BC masses, besides the correlation between the mean volume and the mean HU density of BC masses in non-LABC patients were assessed by Spearman correlation test. P values <0.05 were accepted as statistically significant. All analyses were done with SPSS software (version 16.0; SPSS Inc; Chicago, IL, USA).

RESULTS

The mean volume, HU density (Fig. 1), SUVmax and TLG of BC masses (Fig. 2) with their 95% confidence intervals (CI) in non-LABC patients were given in Table 1.



Figure 1: Axial plain CT image of a breast cancer mass (arrow) in the left breast of a non-LABC patient. The volume of the lesion was 6.3 mL and its CT density was 46 HU.

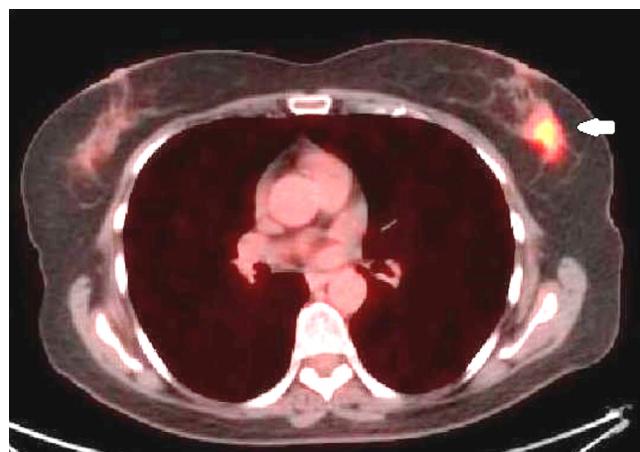


Figure 2: Axial ^{18}F -FDG PET/CT fusion image of the same breast cancer mass (arrow) given in Fig. 1. The SUVmax and TLG were 6.6 and 24.3, respectively.

There was no significant correlation between the mean TLG and the mean HU density of BC masses ($r=-0.443$, $P=0.075$). There was no significant correlation between the mean SUVmax and the mean HU density of BC masses ($r=-0.368$, $P=0.146$). The correlation between the mean volume and the mean HU density of BC masses was also statistically insignificant ($r=-0.214$, $P=0.410$).

Table 1: The mean volume, HU density, SUVmax and TLG of breast cancer masses with their 95% confidence intervals (CI)s in non-LABC patients.

¹⁸ F-FDG PET/CT parameters regarding the BC mass	Mean±SD with 95% CI
Volume (mL)	4.6±3.9 mL (95% CI: 2.6–6.6)
HU	42.5±4.1 HU (95% CI: 40.3–44.6)
SUVmax (g/mL)	6.4±5.6 g/mL (95% CI: 3.5–9.3)
TLG (g/mL x mL)	22.1±14.2 (95% CI: 14.7–29.4)

BC: Breast cancer; SD: Standard deviation; SUVmax: Maximum standardized uptake value; HU: Hounsfield unit (CT density); CI: confidence interval. TLG: total lesion glycolysis.

DISCUSSION

The relationship between mammographic tissue density of breast which is virtually obtained utilizing the physical principles similar to CT by means of x-ray attenuation, and its ¹⁸F-FDG uptake has long been investigated by many authors [15–17]. Regarding their early study on this topic which included 45 women with a median age of 54 years, Vranjesevic et al. [17] reported that mammographic breast density correlated significantly with breast ¹⁸F-FDG uptake. It was also reported by Kumar et al. [15] that the SUV of normal breast tissue is directly proportional to its mammographic density which means that mammographic density of normal breast tissue affects its ¹⁸F-FDG uptake. Additionally, Lakhani et al. [16] reported a positive correlation between quantified breast density on digital mammography and ¹⁸F-FDG uptake. Our study differs from the above mentioned ones by means of target tissue and the imaging method. In the present study, our goal was to investigate the relationship between ¹⁸F-FDG PET/CT parameters and CT density of primary BC masses, not those of normal breast tissue. While doing this we also wanted to quantify the density of the lesions by CT which is an irreplaceable component of ¹⁸F-FDG PET/CT, instead of digital mammography. So it would not be proper to compare our study which already demonstrated no correlation between ¹⁸F-FDG PET/CT parameters and CT density of BC, with the above mentioned ones.

The CT density measurements in patients who undergo ¹⁸F-FDG PET/CT imaging have been found to be useful in differentiating and defining malignant lesions such as lymphoma [18], lung cancer [19], head and neck squamous cell carcinoma [20], and lymph

node metastases in lung cancer, malignant melanoma, gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and prostate cancer [21]. In a recent ¹⁸F-FDG PET/CT study, malignant lymph nodes were reported to display higher HU compared to the benign ones in lung cancer [22]. In another ¹⁸F-FDG PET/CT study, the CT density in primary thyroid lymphoma was found to be lower than that measured in chronic thyroiditis [23]. All the above mentioned studies demonstrate that CT density measurements are irreplaceable components of ¹⁸F-FDG PET/CT imaging and the threshold or mean HU values differ significantly from one malignant tumor type to the other. CT density measurements on ¹⁸F-FDG PET/CT images were also stated to be useful in making a decision about tumor response to treatment, such as decrease in CT density indicated a response and lack of change in HU demonstrated no change [24]. Nevertheless, we considered that the relationship between CT density of BC masses and ¹⁸F-FDG PET/CT parameters including SUVmax and TLG needed to be further investigated. Therefore we designed our study according to these needs, at least at a basic level. In the present study we have found that neither SUVmax nor TLG of the lesions in our patients did not show any significant correlation with their CT densities. This serves an advantage for the interpreter in ¹⁸F-FDG PET/CT evaluation of BC masses possessing any HU values, which also adds more evidence to strengthen the independency and reliability of SUVmax and TLG. However, the difference between these two major quantitative parameters should always be taken into consideration during ¹⁸F-FDG PET/CT practice. The SUV of a tumour, including the ones under treatment does not demonstrate the whole tumoral metabolic activity and in these situations TLG can more precisely reflect the response to treatment, because it is directly proportional to metabolic tumor volume [24]. Nevertheless, since we included the patients whose treatments were not yet initiated, and also because we found no correlation between size (volume) and CT density of BC masses, we consider that SUVmax and TLG acted similarly with regard to their relationship with CT density in our patient group. It was also interesting to see that the volumes and HU values of the lesions did not show any significant correlation, which contributed to standardization of HU measurements of BC masses presenting with any size.

The present study possesses some limitations largely because of its relatively small sample size and its being retrospective. Firstly, our findings were confined to the patients with IDC. So ¹⁸F-FDG PET/CT properties of IDC in non-LABC patients could not be compared with those of other invasive BC types in the similar patient groups. Secondly, since we did not have any satellite lesions in our patient population, we could not compare their TLG and CT densities with those of the primary lesions. Thirdly, we included only the patients with non-LABC and could not compare the results with those of the patients having LABC. However we consider that our results maintained a basic data for future studies with different patient groups and larger patient populations.

In conclusion, ¹⁸F-FDG PET/CT is a useful and reliable tool for obtaining the TLG of primary BC masses presenting with various CT densities in women with non-LABC.

REFERENCES

1. Breast cancer. Available at: <https://www.cancer.gov/types/breast>. Access date: 23.08.2018
2. Invasive breast cancer. Available at : <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/breast-cancer/stages-types-grades/types/invasive-breast-cancer>. Access date: 23.08.2018
3. Özşahin H , Yetkin G , Sevim ZK , Çitgez B , Uludağ M ,Mihmanlı M. Ulcerated giant breast cancer. *Med Bull Sisli Etfal Hosp* 2016;50(2):155–8.
4. Robertson IJ, Hand F, Kell MR. FDG-PET/CT in the staging of local/regional metastases in breast cancer. *Breast* 2011;20(6):491–4.
5. Liu Y. Role of FDG PET-CT in evaluation of locoregional nodal disease for initial staging of breast cancer. *World J Clin Oncol* 2014;5(5):982–9.
6. Ayaz S, Gültekin SS, Ayaz ÜY, Dilli A. Initial fludeoxyglucose (18F) positron emission tomography-computed tomography (FDG-PET/CT) imaging of breast cancer - correlations with the primary tumour and locoregional metastases. *Pol J Radiol* 2017;82:9–16.
7. Kitajima K, Miyoshi Y, Yamano T, Odawara S, Higuchi T, Yamakado K. Prognostic value of FDG-PET and DWI in breast cancer. *Ann Nucl Med* 2018;32(1):44–53.
8. Song BI, Hong CM, Lee HJ, Kang S, Jeong SY, Kim HW, et al. Prognostic value of primary tumor uptake on F-18 FDG PET/CT in patients with invasive ductal breast cancer. *Nucl Med Mol Imaging* 2011;45(2):117–24.
9. Ueda S, Tsuda H, Asakawa H, Shigekawa T, Fukatsu K, Kondo N, et al. Clinicopathological and prognostic relevance of uptake level using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography fusion imaging (18F-FDG PET/CT) in primary breast cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2008;38(4):250–8.
10. Yoo J, Kim BS, Chung J, Yoon HJ. Percentage change of primary tumor on 18F-FDG PET/CT as a prognostic factor for invasive ductal breast cancer with axillary lymph node metastasis: Comparison with MRI. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(31):e7657.
11. Jiménez-Ballvé A, García García-Esquinas M, Salsidua-Arroyo O, Serrano-Palacio A, García-Sáenz JA, Ortega Candil A, et al. Prognostic value of metabolic tumour volume and total lesion glycolysis in 18F-FDG PET/CT scans in locally advanced breast cancer staging. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2016;35(6):365–72.
12. Breast cancer staging. Available at: <https://cancerstaging.org/references-tools/quickreferences/Documents/BreastSmall.pdf>. Access date: 22.08.2018
13. Singh D, Miles K. Multiparametric PET/CT in oncology. *Cancer Imaging* 2012;12:336–44.
14. Satoh Y, Nambu A, Ichikawa T, Onishi H. Whole-body total lesion glycolysis measured on fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography as a prognostic variable in metastatic breast cancer. *BMC Cancer* 2014;14:525.
15. Kumar R, Chauhan A, Zhuang H, Chandra P, Schnell M, Alavi A. Standardized uptake values of normal breast tissue with 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D: -glucose positron emission tomography: variations with age, breast density, and menopausal status. *Mol Imaging Biol* 2006;8(6):355–62.
16. Lakhani P, Maidment AD, Weinstein SP, Kung JW, Alavi A. Correlation between quantified breast densities from digital mammography and 18F-FDG PET uptake. *Breast J* 2009;15(4):339–47.
17. Vranjesevic D, Schiepers C, Silverman DH, Quon A, Villalpando J, Dahlbom M, et al. Relationship between 18F-FDG uptake and breast density in women with normal breast tissue. *J Nucl Med* 2003;44(8):1238–42.
18. Flechsig P, Walker C, Kratochwil C, König L, Iagura A, Moltz J, et al. Role of CT density in PET/CT-based assessment of lymphoma. *Mol Imaging Biol* 2018;20(4):641–9.
19. Goudarzi B, Jacene HA, Wahl RL. Diagnosis and differentiation of bronchioloalveolar carcinoma from adenocarcinoma with bronchioloalveolar components with metabolic and anatomic characteristics using PET/CT. *J Nucl Med* 2008;49(10):1585–92.
20. Bogowicz M, Riesterer O, Stark LS, Studer G, Unkelbach J, Guckenberger M, et al. Comparison of PET and CT radiomics for prediction of local tumor control in head and neck squamous cell carcinoma. *Acta Oncol* 2017;56(11):1531–36.
21. Giesel FL, Schneider F, Kratochwil C, Rath D, Moltz J, Holland-Letz T, et al. Correlation between SUVmax and CT radiomic analysis using lymph node density in PET/CT-based lymph node staging. *J Nucl Med* 2017;58(2):282–7.
22. Flechsig P, Frank P, Kratochwil C, Antoch G, Rath D, Moltz J, et al. Radiomic analysis using density threshold for FDG-PET/CT-based N-staging in lung cancer patients. *Mol Imaging Biol* 2017;19(2):315–22.
23. Nakadate M, Yoshida K, Ishii A, Koizumi M, Tochigi N, Suzuki Y, et al. Is 18F-FDG PET/CT useful for distinguishing between primary thyroid lymphoma and chronic thyroiditis? *Clin Nucl Med* 2013;38(9):709–14.
24. Weber WA, Figlin R. Monitoring cancer treatment with PET/CT: does it make a difference? *J Nucl Med* 2007; 48 Suppl 1:36S-44S.

Hiperemesis Gravidarumun Gestasyonel Diyabet ve Gebelik Sonuçları Üzerine Etkisi

The Effect of Hyperemesis Gravidarum on Gestational Diabetes and Pregnancy Outcomes

Ali Cenk ÖZAY¹, Özlen Emekçi ÖZAY¹

1. Yakın Doğu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, KKTC

ÖZET

Amaç: Bulantı ve kusma, gebe kadınların% 50-80'inde görülen en yaygın komplikasyondur. Gebe kadınların yaklaşık% 1'i ilk trimesterde şiddetli bulantı ve kusma yaşarlar ve hiperemesis gravidarum (HG) tanısı alırlar. HG 20. gebelik haftasından önce hastaneye yatışın ana nedenidir. Önceki çalışmalarda, insülin duyarlılığı, HG ve gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) arasında bir ilişki kurulmuştur. Bu çalışmada, HG'nin, GDM ve gebelik sonuçları üzerindeki etkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Gereçler ve Yöntem: Bu retrospektif çalışma 1 Mart 2015-30 Eylül 2017 tarihleri arasında Konya Akşehir Devlet Hastanesi'nde yapıldı. Çalışmaya toplam 100 hasta dahil edildi (n: 46 HG, n: 54 kontrol). GDM için tarama gebelik sırasında bir kez gerçekleştirildi. GDM tanısı, ikinci trimesterde, 24-28 gebelik haftasından 75 g OGTT ile konuldu. Başlıca değerlendirilen parametreler; gestasyonel diyabet, gebeliğe bağlı hipertansiyon, fetal doğum ağırlığı, preterm doğum ve fetal cinsiyet idi. İstatistiksel analiz SPSS 15.0 kullanılarak yapıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: İlk muayenede, iki grup arasında maternal yaş ve VKİ açısından anlamlı bir farklılık gözlenmedi. GDM prevalansı, gebeliğe bağlı hipertansiyon, fetal doğum ağırlığı, preterm doğum ve fetal cinsiyet açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Sonuç: Literatürde hiperemesis gravidarumun maternal ve fetal sonuçlar üzerine olumsuz etkilerini gösteren birçok çalışma vardır. Çalışmamızda hiperemesis gravidarumun olumsuz gebelik sonuçları ile ilişkili olmadığı bulunmuştur. Bu çalışmanın kısıtlılığı hasta sayısının az olmasıdır. Hiperemesis gravidarumun uzun dönem etkilerini tanımlamak için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: hiperemesis gravidarum, gestasyonel diyabet, gebelik sonuçları

ABSTRACT

Objective: Nausea and vomiting in pregnancy is the most common complication that observed in %50-80 of pregnant women. Approximately %1 of pregnant women experience severe nausea and vomiting during the first trimester and are diagnosed with hyperemesis gravidarum (HG). HG is the major reason for hospitalization before 20 gestational weeks. A relationship between insulin sensitivity, HG, and gestational diabetes mellitus (GDM) has been established. In this study, we aimed to assess the impact of HG on GDM and pregnancy outcomes.

Material and Methods: This retrospective study was conducted at Konya Akşehir State Hospital between 1st March 2015 and 30th September 2017.

İletişim:

Sorumlu Yazar: Ali Cenk ÖZAY

Adres: Yakın Doğu Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Yakın Doğu Bulvarı, PK: 99138 Lefkoşa, Kıbrıs, KKTC

Tel: +90 (392) 223 64 64 / +90 (392) 680 20 00

E-Posta: dr.alicenk@hotmail.com

Makale Geliş: 29.06.2018

Makale Kabul: 09.02.2019

DOI: <http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.439085>

A total of 100 women included in this study (n:46 hyperemesis, n:54 control). Screening for GDM was performed once during pregnancy. GDM diagnosis was obtained with a 75-g OGTT, during the second trimester, from 24–28 weeks of gestation. Main outcomes were gestational diabetes, pregnancy-induced hypertension, fetal birth weight, preterm birth and fetal sex. Statistical analysis was performed using SPSS 15.0. $p < 0.05$ was considered as statistically significant.

Results: At initial examination, no significant differences in maternal age and BMI were observed between the two groups. We found no statistical difference between the groups in the prevalence of GDM, pregnancy-induced hypertension, fetal birth weight, preterm birth and fetal sex.

Conclusion: In the literature, there are many studies that shows negative effects of HG on maternal and fetal outcomes. In our study, it was found that HG is not associated with adverse pregnancy outcomes. The lack of this study is the small number of patients. More extensive studies are needed to define long term effects of HG.

Keywords: hyperemesis gravidarum, gestational diabetes, pregnancy outcomes

GİRİŞ

Bulantı ve kusma, gebeliklerin yaklaşık %50-80'ini etkilemektedir (1). İlk trimesterde ciddi bulantı ve kusma nedeniyle hiperemesis gravidarum (HG) tanısı konulan hasta ise yaklaşık %1 oranındadır (2). HG oluşma mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte risk faktörleri arasında düşük vücut kitle indeksi (3, 4), yüksek Bmcg düzeyleri (5), yüksek östrojen seviyeleri (6), dişi fetus (7) veya aile öyküsü (8) gibi birçok neden sayılmaktadır.

Ciddi HG durumlarında inatçı kusmalara bağlı olarak ketonüri, artmış kan üre seviyesi, artmış hematokrit, dehidratasyon, elektrolit imbalansı, kilo kaybı ve metabolik bozukluklardan biri veya birkaçı birlikte görülebilmektedir (9). HG, gebeliğin ilk yarısında hospitalizasyon endikasyonlarının en sık nedenlerinden biridir ve %19-30 oranında hastada tekrarlayan hospitalizasyon söz konusudur (2, 10). Literatürde, hiperemesis gravidarumun gebelik sonuçları ve GDM üzerine etkisini araştıran çalışmalarda çelişen sonuçlar izlenmektedir. Önceki çalışmalarda insülin duyarlılığı, HG ve GDM arasında ilişki olduğu öne sürülmüş (11, 12), açlık durumunun ve düşük kalorili diyetin insülin rezistansını arttıracığı ve diyabet nedeni olabileceği belirtilmiştir (13). Gebelik kusmalarının, düşük doğum ağırlığı (14, 15), gestasyonel diyabet taramasında yüksek pozitiflik oranları (11), gebelikte düşük kilo alımı (16) ile ilişkili olduğunu öne süren çalışmalar mevcuttur. Bunun yanında HG ile gestasyonel diyabetin ilişkili olmadığını tespit eden çalışmalar da bulunmaktadır (16, 17).

Bu çalışmada, literatürde yer alan çelişkili sonuçlardan yola çıkarak, HG tanısıyla hospitalize edilmiş hastalarda, ilerleyen gebelik haftalarında GDM riskinin, ikinci olarak ise gebelik sonuçlarına etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, retrospektif olarak yapılmıştır. Çalışma grubuna 1 Mart 2015 ile 30 Eylül 2017 tarihleri arasında Konya Akşehir Devlet Hastanesi'nde doğum yapmış ve önceki takiplerinde en az bir kere HG tanısı nedeniyle yatışı yapılmış olan hastalar dahil edilmiştir. Kontrol grubuna ise aynı dönemlerde doğum yapmış, ek hastalığı olmayan, sağlıklı, takipli gebelikler alınmıştır. Çalışmada tüm veriler Konya Akşehir Devlet Hastanesi veri tabanı ve hasta kayıt defterleri ile dosyalarından elde edilmiştir. Çalışmaya 46 HG tanısı olan hasta ile 54 kontrol hastası alınmıştır. Çalışmaya katılan tüm hastalardan onam alınmıştır.

Hiperemesis gravidarum tanısı; gebeliğin birinci üç ayında, dirençli kusması ve yeme-içme açısından ciddi intolerans olması, dehidratasyon gelişmesi, elektrolit imbalansı veya metabolik bozukluk saptanması veya en az %5 ve üzeri kilo kaybı olması ile konulmuştur.

Dışlanma kriterleri; 18 yaş altı ve 35 yaş üstü gebelikler, OGTT testini yaptırmak istemeyen hastalar, hastanemiz dışında doğum yapan hastalar, gestasyonel diyabet açısından risk faktörü olan hastalar, herhangi bir sistemik enfeksiyon varlığı, üriner sistem enfeksiyonları, gastrointestinal sistem enfeksiyonları, gastroenterit, akut batın oluşturabilecek jinekolojik ve jinekoloji dışı durumlar, hipertiroidi, diyabetes mellitus gibi endokrin hastalıklar, gebeliğin indüklediği hipertansiyon dışındaki hipertansiyon nedenleri, 24 haftadan önce doğum veya abortus ile sonuçlanmış gebelikler olarak belirlenmiştir. Hastane kayıtlarında ve hasta dosyalarında eksik bilgi olan hastalar ile çalışmaya katılmayı istemeyen hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Önceki gebeliğinde GDM öyküsü, ileri maternal yaş, makrozomik doğum öyküsü (>4000gram), obezite (VKİ>30 kg/m²), birinci derece akrabada diyabet öyküsü, önceki gebelikte fetüste malformasyon öyküsü, bozulmuş glukoz toleransı, glikozüri ve diyabete yatkınlık yaratabilecek diğer endokrin hastalık durumları, GDM açısından risk faktörleri olarak belirlenmiştir.

Tüm hastalara tek sefer 24-28. gestasyonel haftalar arasında 75 gram oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılmıştır. 75 gram OGTT sonuçlarında GDM tanısı; açlık, 1. saat ve 2. saat serum glukoz seviyelerinden en az birinin yüksek olması ile konulmuştur. Cut off değerleri; açlık serum glukozu ≥ 92 mg/dL, 1. saat 180mg/dL, 2. saat 153 mg/dL olarak alınmıştır (18). Gebeliğin indüklediği hipertansiyon her muayenede tansiyon ölçülerek taranmıştır. 20. gebelik haftasından sonra, en az 4 saat ara ile ölçülen iki ölçümde tansiyon değerleri $\geq 140/90$ mmHg olan hastalara gebeliğin indüklediği hipertansiyon tanısı konulmuştur.

Hastaların ek olarak yaş, parite, vücut kitle indeksi (ilk poliklinik muayenesinde, OGTT sırasında ve doğumda), gebeliğin indüklediği hipertansiyon varlığı, fetal doğum ağırlığı, düşük doğum ağırlığı (<2500g), doğum şekli, doğumdaki gestasyonel hafta verileri, preterm doğum (<37 hafta) ve fetal cinsiyet kayıt edilmiştir.

İstatistiksel analizler için SPSS 15 programı kullanılmıştır. P değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmanın sonuçlarında, hastaların yaşları, başvuru sırasındaki ve OGTT sırasındaki vücut kitle indeksleri, pariteleri, gruplar arasında benzerlik göstermiştir. Doğum için başvuruda yapılan değerlendirmede, vücut kitle indeksleri HG grubunda anlamlı olarak düşük izlendi (Tablo 1).

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri.

	HG (n:46, %)	Kontrol (n:54, %)	p
Yaş	25.84±6.21	26.43±6.07	0.08
Parite			
Primipar	26 (56.5)	24 (44.4)	0.33
Multipar	20 (43.5)	30 (55.6)	0.56
İlk başvuru VKİ	26.54±4.7	26.97±4.2	0.10
OGTT sırasında VKİ	27.18±3.41	28.97±4.12	0.06
Doğumda VKİ	27.42±2.97	29.81±3.22	0.02

HG: Hiperemesis gravidarum, **VKİ:** vücut kitle indeksi, **OGTT:** oral glukoz tolerans testi. **P<0.05** istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. **Bağımsız gruplar t testi** yapılmıştır

Gestasyonel diyabet, gebeliğin indüklediği hipertansiyon, doğum şekli, doğumdaki gebelik haftaları, preterm doğum, fetal cinsiyet açısından gruplar arası anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 2).

Tablo 2: Gebelik ve doğum sonuçları.

	Hiperemesis gravidarum (n:46, %)	Kontrol (n:54, %)	p
Gestasyonel diyabet	4 (8.7)	4 (7.4)	0.24
Gebeliğin indüklediği hipertansiyon	3 (6.5)	3 (5.6)	0.48
Doğum haftası	39,1±2.2	38.9±2.4	0.79
Doğum şekli			
Normal doğum	33 (71.7)	38 (70.4)	0.29
Sezaryen	13 (28.3)	16 (29.6)	
Fetal cinsiyet			
Kız	24 (52.2)	28 (51.9)	0.18
Erkek	22 (47.8)	26 (48.1)	0.55
Ortalama fetal ağırlık (kg)	2.85±0.98	2.90±0.87	0.32
Düşük doğum ağırlığı	5(10.9)	6(11.1)	0.40
Preterm doğum	2 (4.3)	3 (5.6)	0.33

P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. **Bağımsız gruplar t testi** yapılmıştır

TARTIŞMA

Hiperemesis gravidarumun neden olduğu metabolik problemlerin bazen çok ciddi dehidratasyona, elektrolit bozukluklarına yol açabileceği bilinmektedir. Hiperemesis gravidarumun da neden olabileceği açlık durumlarında selüler metabolik yolak glikolizis yönünden glikogenezise dönüşmektedir.

Bu süreçte yağ dokusundan elde edilen yağ asitleri glikoz üretiminde kullanılmaktadır. Bu yolakta eş zamanlı olarak üretilen ketona ve yağ asitlerine uzun süreli maruziyetin pankreasta bulunan β hücrelerine inhibe edici etki oluşturduğu ve bunun sonucunda glikoz intoleransı gelişebileceği öne sürülmüştür (19, 20). Bundan yola çıkarak hiperemesis gravidarumun gestasyonel diyabete yatkınlık oluşturabileceği düşünülebilir.

Bu çalışmada her iki grup arasında GDM tanısı açısından anlamlı fark izlenmemiştir. Ohara ve ark. (11) yapmış oldukları çalışmalarında, birinci trimesterde GDM taramasında hiperemesis grubunda pozitiflik oranları anlamlı olarak yüksek iken, 24-28. gestasyonel haftalar arası yaptıkları 75g OGTT testinde bizimle benzer olarak gruplar arası GDM açısından fark bulmamışlardır. Bizim çalışmamızda birinci trimesterde GDM tarama testi yapılmamıştır. Hastaların hepsine hiperemesis tedavisi verilmesi nedeniyle, 75g OGTT test sonuçlarında gruplar arası farklılık saptanmamış olabilir. Ayrıca HG semptomlarının birinci trimesterden sonra azalmaya başlaması ve birçok hastada tamamıyla geçmesi nedeniyle açlığın neden olduğu metabolik yolak değişiklikleri normale dönmesi, bu sonucun elde edilmesinde etkili olabilir.

Madendağ ve ark. çalışmalarında (21) hiperemesis grubunda bizim çalışmamızla benzer şekilde GDM açısından risk artışı saptamamışlardır. Hatta bu çalışmada hiperemesis grubunda 1. ve 2. saat kan şekeri değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu gözlemlemişlerdir. Kilo vermenin GDM ve tip 2 diyabet açısından koruyucu etkisinin olduğu düşünüldüğünde, bu sonucun HG sırasında hastaların kilo kaybetmesine bağlı olabileceği öne sürülebilir (22, 23). Bizim çalışmamızda da HG grubunda, ilerleyen gebelik haftasıyla birlikte, kontrol grubuna kıyasla VKİ değerlerinin daha düşük olduğu ve doğumda bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Doods ve ark.'da çalışmalarında hiperemesis tanısı olan hastalarda gebelik boyunca alınan kilonun daha az olduğunu saptamışlardır (16). HG hastalarında daha az kilo alımı olması, açlığın yarattığı insülin dirençli durumu nötralize ediyor olabilir. Bu konudaki belirsizlik ve çelişkilerin netleştirilebilmesi için geniş katımlı prospektif çalışmaların yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda hiperemesis gravidarumun, gebeliğin indüklediği hipertansiyon üzerine etkisinin olmadığını saptadık. Bu bulgu literatür ile uyumlu görünmektedir (14, 17). Literatürde hiperemesis gravidarumun gebelik sonuçları üzerine etkisini

araştıran yayınlarda birbiriyle çelişen, farklı sonuçlar elde edildiği izlenmiştir. Kuru ve ark. hiperemesis gravidarumun gebelik sonuçları üzerine etkisinin olmadığını göstermiştir (17). Doods ve ark., özellikle gebeliği boyunca 7 kg'dan az kilo artışı olan HG hastalarında, sezaryen oranlarının bir miktar daha yüksek, 5. dakika APGAR skorunun 7'den az, preterm doğum ve düşük doğum ağırlığının daha sık olduğunu belirtmişlerdir (16). Biz çalışmamızda APGAR skorunu incelemedik. Ancak doğum şekli, preterm doğum, fetal doğum ağırlığı ve doğum haftası açısından bizim çalışmamızda herhangi bir anlamlı değişiklik görülmemiştir.

Kuru ve ark.'nın (17) çalışmalarında tespit ettiği gibi, bizim çalışmada da, HG ile fetal cinsiyet ilişkisinde anlamlı farklılık izlenmemiştir. Ancak, literatürde bunun tersini iddia eden çalışmalar mevcuttur (14, 24, 25). Bu durum, hasta sayısının göreceli olarak az olmasından kaynaklanabilir.

Bu çalışmanın kısıtlılıkları; retrospektif oluşu, hasta sayısının göreceli olarak az olması, hastaların uzun dönem sonuçlarının incelenmemesi, hastaların aldıkları tedavilerin süresinin ve çeşitlerinin bilinmemesidir.

SONUÇ

Hiperemesis gravidarum, gebeliğin ilk trimesterinde en sık görülen hastaneye yatış endikasyonlarından biridir. Bu durumun gebelik ve fetus üzerine olası etkilerini araştıran çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bulgularımız, hiperemesis gravidarumun, gestasyonel diyabet ve diğer gebelik sonuçları üzerine olumsuz etkisinin olmadığını göstermiştir. Ancak literatürde birçok farklı sonuç olması ve bizim çalışmamızın kısıtlılıkları nedeniyle prospektif, geniş tabanlı ve uzun dönem sonuçların da incelendiği çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Jarvis S, Nelson-Piercy C. Management of nausea and vomiting in pregnancy. *BMJ* 2011;342:d3606.
2. Bailit JL. Hyperemesis gravidarum: Epidemiologic findings from a large cohort. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Sep;193(3 Pt 1):811-4.
3. Helseth R, Ravlo M, Carlsen SM, Vanky EE. Androgens and hyperemesis gravidarum: a case-control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;175:167-71.
4. Fell DB, Dodds L, Joseph KS, Allen VM, Butler B. Risk factors for hyperemesis gravidarum requiring hospital admission during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2006; 107(2 Pt 1):277-84.
5. Goodwin TM, Hershman JM, Cole L. Increased concentration of the free beta-subunit of human chorionic gonadotropin in hyperemesis gravidarum. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1994;73:770-772.
6. Depue RH, Bernstein L, Ross RK, Judd HL, Henderson BE. Hyperemesis gravidarum in relation to estradiol levels, pregnancy outcome, and other maternal factors: a seroepidemiologic study. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;156:1137-1141.
7. Tan PC, Jacob R, Quek KF, Omar SZ. The fetal sex ratio and metabolic, biochemical, haematological and clinical indicators of severity of hyperemesis gravidarum. *BJOG* 2006; 113:733-737.

8. Vikanes A, Skjaerven R, Grjibovski AM, Gunnes N, Vangen S, Magnus P. Recurrence of hyperemesis gravidarum a cross generations: population based cohort study. *BMJ*. 2010;340:c2050.
9. Ismail S.K.,Kenny L. Review on hyperemesis gravidarum. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2007;21:755–69.
- 10.Fejzo MS, MacGibbon KW, Romero R, Goodwin TM, Mullin PM. Recurrence risk of hyperemesis gravidarum. *J Midwifery Women Health*. 2011;56:132–6.
11. Ohara R, Obata-Yasuoka M, Abe K, et al. Effect of hyperemesis gravidarum on gestational diabetes mellitus screening. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016;132:156–158.
12. Ayyavoo A, Derraik JG, Hofman PL, et al. Severe hyperemesis gravidarum is associated with reduced insulin sensitivity in the off spring in childhood. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:3263–3268.
13. Koffler M, Kisch ES. Starvation diet and very-low-calorie diets may induce insulin resistance and overt diabetes mellitus. *J Diabet Complicat*. 1996;10(2):109–12.
14. Petry CJ, Ong KK, Beardsall K, Hughes IA, Acerini CL, Dunger DB. Vomiting in pregnancy is associated with a higher risk of low birth weight: a cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018 May 4;18(1):133. doi: 10.1186/s12884-018-1786-1.
15. Hastoy A, LienTran P, Lakestani O, Barau G, Gérardin P, Boukerrou M. Hyperemesis gravidarum and pregnancy outcomes. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2015;44:154–63.
16. Dodds L, Fell DB, Joseph KS, Allen VM, Butler B. Outcomes of pregnancies complicated by hyperemesis gravidarum. *Obstet Gynecol*. 2006 Feb;107(2 Pt 1):285-92.
17. Kuru O, Sen S, Akbayır O, Goksedef BP, Ozsürmeli M, Attar E, Saygılı H. Outcomes of pregnancies complicated by hyperemesis gravidarum. *Arch Gynecol Obstet*. 2012 Jun;285(6):1517-21.
18. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, Dyer AR, Leiva Ad, Hod M, Kitzmiller JL, Lowe LP, McIntyre HD, Oats JJ, Omori Y, Schmidt MI. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*. 2010 Mar; 33 (3): 676-82. doi: 10.2337/dc09-1848.
19. Zhou YP, Grill V. Long term exposure to fatty acids and ketones inhibits B-cell functions in human pancreatic islets of Langerhans. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80(5): 1584–90.
20. Duska F, Andel M, Kubena A, Macdonald IA. Effects of acute starvation on insulin resistance in obese patients with and without type 2 diabetes mellitus. *Clin Nutr* 2005; 24(6):1056–64.
21. Madendag Y, Sahin E, Madendag Col I, Eraslan SM, Tayyar AT, Ozdemir F, Acmaz G, Senol V. The effect of hyperemesis gravidarum on the 75 g oral glucose tolerance test screening and gestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018 Aug;31(15):1989-1992.
22. Bennett CJ, Walker RE, Blumfield ML, Gwini SM, Ma J, Wang F, Wan Y, Dickinson H, Truby H. Interventions designed to reduce excessive gestational weight gain can reduce the incidence of gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018 Jul;141:69-79.
23. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001; 344: 1343-1350.
24. Sørensen HT, Thulstrup AM, Mortensen JT, Larsen H, Pedersen L. Hyperemesis gravidarum and sex of child. *Lancet*. 2000 Jan 29;355(9201):407.
25. Basso O, Olsen J. Sex ratio and twinning in women with hyperemesis or pre-eclampsia. *Epidemiology*. 2001 Nov;12(6):747-9.

Normal Bone Mineral Density Measurements in Pubertal Males and Females: A Cross-Sectional DXA Study Abstract

Puberte Dönemindeki Erkeklerde ve Kızlarda Normal Kemik Mineral Yoğunluk Ölçümleri:
Kesitsel Bir Dxa Çalışması

Dr. Sevin AYZAZ, MD, Nuclear Medicine Specialist ¹

1. Department of Medical Imaging Techniques, Toros University, Vocational School; Department of Nuclear Medicine, Mersin City Training and Research Hospital, Mersin, Türkiye

ABSTRACT

Objective: Our main goal was to present normal BMD measurements in pubertal males and females in order to make contribution to the database of normative BMD values in our country.

Material and Methods: In this study 30 pubertal subjects (14 males, 16 females) with Tanner stage II-V having normal BMD values were enrolled. The mean ages of the male and female groups were 13.6±1.4 and 13.7±1.6 years, respectively ($P>0.05$). The BMD measurements of lumbar spine (L1-4) and femoral neck were done by dual x-ray absorptiometry (DXA). Lumbar and femoral BMD measurements of male and female subjects were compared. Lumbar and femoral neck BMD values were correlated with the age, weight, height and body mass index of the subjects within each gender groups.

Results: There was no significant difference between mean ages, mean weight, mean height and mean BMI of male and females ($P>0.05$). The mean lumbar BMD value was statistically higher in pubertal females compared to males ($P<0.05$). There was significant correlation between the mean age and the mean lumbar BMD measurements in female group ($P<0.05$). There was significant correlation between the mean weight and the mean BMD measurements (lumbar and femoral BMD) in male group ($P<0.05$).

Conclusion: In conclusion, DXA is a useful, fast and accurate diagnostic tool for performing BMD measurements of lumbar spine (L1-4) and femoral neck in pubertal males and females.

Keywords: bone density, femur neck, lumbar vertebrae, puberty

ÖZET

Amaç: Ülkemizdeki normal kemik mineral yoğunluğu (KMY) veritabanına katkıda bulunmak için puberte dönemindeki erkeklerde ve kızlarda normal kemik mineral yoğunluk (KMY) ölçümlerini sunmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmaya puberte döneminde olan, normal KMY değerlerine sahip, Tanner evre 2-5 arasındaki 30 olgu (14 erkek, 16 kız) dâhil edildi. Erkek ve kız gruplarının yaş ortalamaları sırasıyla 13.6±1.4 ve 13.7±1.6 yıl idi ($p>0.05$). Lomber (L1-4) ve femur boynu KMY ölçümleri dual enerji X-ışını absorptiyometri (DXA) ile yapıldı. Erkek ve kızların lomber ve femoral KMY ölçümleri karşılaştırıldı. Her cinsiyet grubu içinde lomber ve femoral KMY değerleri yaş, ağırlık, boy ve vücut kitle indeksi (VKİ) ile korele edildi.

Bulgular: Erkek ve kızların ortalama yaşları, ağırlıkları, boyları ve VKİ'leri arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($P>0.05$). Pubertal kızların ortalama lomber KMY değerleri erkeklerinkinden anlamlı olarak daha yüksekti ($P<0.05$). Kızların grubunda ortalama yaş ile ortalama lomber KMY ölçümleri arasında anlamlı korelasyon mevcuttu ($P<0.05$). Erkeklerin grubunda ortalama ağırlık ile ortalama KMY ölçümleri (lomber ve femoral) arasında anlamlı korelasyon mevcuttu ($P<0.05$).

Contact:

Corresponding Author: Sevin AYZAZ, MD.

Address: Toros Univ., Vocational School; Dept. of Nuclear Medicine, Mersin City Training and Research Hosp., Mersin, Türkiye
e-Mail: sevinayaz@yahoo.com

Phone: +90 (537) 763 9443

Submitted: 25.01.2019

Accepted: 06.02.2019

DOI: <http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.517609>

Sonuç: Sonuç olarak DXA, pubertal erkek ve kızlarda lomber (L1-4) ve femur boynu KMY ölçümlerinde yararlı, hızlı ve doğruluğu yüksek bir tanısal araçtır.

Anahtar Kelimeler: kemik dansitesi, femur boynu, lomber vertebra, puberte

INTRODUCTION

Osteoporosis can be a risk factor for health not only for the adult population but for the pediatric age group [1–3], as well. Actually, rather using osteopenia and osteoporosis based on bone mineral density (BMD) findings alone, the use of the term “low for age” was stated to be more proper in younger patients with a BMD which falls more than 2 standard deviations (SDs) under expected [4]. Proper diagnosis of osteoporosis in pediatric age group including pubertals is extremely important to avoid inappropriate treatment [3, 5]. Dual photon absorptiometry has been used to measure lumbar spine bone mineral density (BMD) in children for almost 30 years [6]. BMD measurements have always attracted attention clinically and many researches including different pediatric age and patient groups have been conducted [1, 6–12]. Today, dual x-ray absorptiometry (DXA) has become the the gold standard method for measuring BMD both in adults and children [13–17].

Relatively less ionizing radiation in DXA, besides its accuracy and short examination time which abolishes the need for sedation in younger children are the reasons for its being preferred also in pediatric age group [18]. However, reference-related errors such as using T-score to diagnose osteoporosis which is not suitable for pediatric age group, besides utilizing a reference BMD data pool that does not take gender or ethnic diversities into consideration constitute the most common reasons of misdiagnosis of osteoporosis in pediatric age group including pubertal subjects [5, 19]. Also the peripubertal period is a particular length of time having utmost significance for maintaining the present and future status of bone health [20]. So our main goal was to present normal BMD measurements (primarily the BMD values or bone mineral content as g/cm²) in pubertal males and females in order to make contribution to the the database of normative BMD values in our country. We also aimed to compare BMD measurements of pubertal male and female subjects, and wanted to evaluate the relationship between BMD measurements and age, weight, height and BMI of the subjects.

MATERIAL AND METHOD

Between years 2010 and 2011, 54 consecutive outpatient caucasian pubertal subjects who already underwent BMD measurements and who did not give any history of medications and chronic diseases that might affect bone turnover were recruited in the first selection in this cross-sectional retrospective study which conformed to the ethics granted by the institution. The present study was conducted in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki (revised in 2000, Edinburgh). All the subjects' parents were informed about BMD measurements and consent was obtained from them. Twenty-four patients were excluded either because their BMD measurements were low for age (consistent with osteoporosis/osteopenia) in lumbar/femoral neck measurements and/or because their percentiles regarding their weight and height were far beyond Turkish standards (under 3 percentile or over 97 percentile) [21]. The rest 30 pubertal subjects (14 males, 16 females) with Tanner stage II-V [22] having normal BMD values according to Gökşen at al [17] and to the data obtained from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2005–2008 [23], were enrolled in the study. With regard to above mentioned NHANES 2005–2008 data, the lumbar spine (L1-4) and femoral neck BMD of pubertal males were between 25–95 percentile and 15–95 percentile, respectively. According to the same NHANES 2005–2008 data, the lumbar spine (L1-4) and femoral neck BMD of pubertal females were between 25–95 percentile and 5–95 percentile, respectively. Chronological age was calculated as decimal age by means of years [16]. The mean ages of the subjects with standard deviations (SDs) in male and female groups were 13.6±1.4 and 13.7±1.6 years, respectively.

The BMD measurements of lumbar spine (L1-4) and femoral neck were accomplished in anteroposterior projection by a DXA device (Lunar Prodigy Advance; GE Medical Systems-Lunar, Madison, WI, USA). Quality control was done by using an approved phantom every day. For lumbar measurements the subjects were in supine position with the knees elevated and supported for minimizing lumbar lordosis. Lateral lumbar spine measurements were not performed in order to minimize the exposure to ionizing radiation. Femoral neck positioning and measurements were done in accordance with the instructions for proper use of device. For standardization, left femoral neck measurements were included in the study.

The DXA device in the study presented the BMD measurements of lumbar spine (L1-4) as BMD values (g/cm²) and as Z-scores. However, because of the software limitations of the device, we could not get Z-scores of femoral neck BMD but we rather obtained femoral neck BMD values as g/cm². We obtained height and weight of the subjects prior to BMD measurements, and calculated body mass index (BMI) as: weight (kg)/height (m)² [24, 25].

STATISTICAL ANALYSIS

The mean values, standard deviations and %95 confidence intervals (CIs) were calculated for all the quantitative variables. Lumbar BMD values besides Z-scores of male and female subjects were compared statistically by independent sample t-test. Femoral neck BMD values of male and female subjects were compared with each other statistically by independent sample t-test. Lumbar and femoral neck BMD values in male and female subjects were correlated with the age, weight, height and BMI of the subjects within each gender groups using Pearson correlation test. P values <0.05 were accepted as statistically significant. All analyses were done with SPSS software (version 16.0; SPSS Inc; Chicago, IL, USA).

RESULTS

The mean ages of pubertal males and females, their mean weight, mean height and mean BMI with their %95 CIs were given in Table 1.

Table 1: The mean ages of males and females, their mean weight, mean height and mean BMI with their standard deviations and %95 confidence intervals.

	Pubertal males (n=14)	Pubertal females (n=16)	P value*
Mean age ±SD with %95 CI (years)	13.6±1.4 (%95 CI: 12.4–14.8)	13.7±1.6 (%95 CI: 12.8–14.7)	0.882
Mean weight ±SD with %95 CI (kg)	51.1±12.4 (%95 CI: 40.7–61.4)	54.4±8.6 (%95 CI: 49.2–59.6)	0.477
Mean height ±SD with %95 CI (cm)	160.6±12.2 (%95 CI: 150.5–170.8)	159.2±7.2 (%95 CI: 154.8–163.5)	0.730
Mean BMI ±SD with %95 CI (kg/m) ²	19.9±4.7 (%95 CI: 16.1–23.6)	21.5±3.7 (%95 CI: 19.3–23.7)	0.360

*P-values < 0.05 are considered as statistically significant. BMI: Body mass index, SD: Standard deviation, CI: Confidence interval.

There was no significant difference between mean ages, mean weight, mean height and mean BMI of male and females (P>0.05). The mean lumbar and femoral BMD measurements for pubertal males and females with their SDs and %95 CIs were given in Table 2.

Table 2: The mean lumbar and femoral BMD measurements for pubertal males and females with their standard deviations and %95 confidence intervals.

BMD measurements	Pubertal males (n=14)	Pubertal females (n=16)	P value*
L1-4 (g/cm ²)	0.930±0.092 (%95 CI: 0.854–1.008)	1.022±0.079 (%95 CI: 0.975–1.070)	0.025
L1-4 (Z-score)	-0.1±0.8 (%95 CI: -0.8–0.6)	0.0±0.7 (%95 CI: -0.4–0.4)	0.811
Femoral neck (g/cm ²)	0.964±0.121 (%95 CI: 0.862–1.065)	0.960±0.088 (%95 CI: 0.907–1.013)	0.933

*P-values < 0.05 are considered as statistically significant. BMD: Bone mineral density, SD: Standard deviation, CI: Confidence interval.

The mean lumbar BMD value was statistically higher in pubertal females compared to males ($P<0.05$). The correlations between ages, BMI of pubertal groups (males and females) and their BMD measurements of lumbar and femoral neck regions were given in Table 3. There was significant correlation between the mean age and the mean lumbar BMD measurements in female group ($P<0.05$). There was significant correlation between the mean weight and the mean BMD measurements (lumbar and femoral BMD) in male group ($P<0.05$).

Table 3: The correlations between ages, BMI of pubertal groups (males and females) and their BMD measurements of lumbar and femoral neck regions.

	L1-4 (g/cm ²)	Femoral neck (g/cm ²)
Age of pubertal male group	r=0.473 P=0.236	r=-0.062 P=0.884
Age of pubertal female group	r=0.571 P=0.042	r=0.397 P=0.18
Weight of pubertal male group	r=0.739 P=0.036	r=0.755 P=0.030
Weight of pubertal female group	r=0.461 P=0.113	r=0.230 P=0.449
Height of pubertal male group	r=0.439 P=0.277	r=0.124 P=0.770
Height of pubertal female group	r=0.437 P=0.136	r=0.551 P=0.051
BMI of pubertal male group	r=0.410 P=0.313	r=0.649 P=0.082
BMI of pubertal female group	r=0.184 P=0.548	r=-0.093 P=0.764

*P-values <0.05 are considered as statistically significant. BMI: Body mass index, BMD: Bone mineral density.

DISCUSSION

In healthy individuals, bone mass shows a gradual increase during childhood years with its highest levels at the end of adolescent period or early adulthood [16]. Kröger et al. [7] reported that the annual increases of BMD and bone volumetric density, in both vertebrae and femoral neck were most marked in females at the time of menarche (during 11–13 years of age), and in males between 13–17 years of age. Puberty is of utmost significance in the developmental process of bone [12]. In the present study we did not obtain extreme lumbar and femoral BMD values in both of our male and female groups, and our results were quite close to those of other wide-scale nationwide studies including thousands of subjects such as NHANES 2005–2008 which was conducted in the United States [23].

In the present study, the mean lumbar BMD value was statistically higher in pubertal females compared to males which was consistent with the results of Hasanoğlu et al [18], due to the fact that puberty begins earlier in the former group as they stated.

Since Z-score represents the SDs from the mean for gender, age and height, the use of Z-scores for reporting BMD in children was stated as a must [20]. In the present study, besides obtaining lumbar BMD values as g/cm² we also obtained Z-scores for that region. there was no significant difference between their Z-scores which proved the reliability of Z-score in the diagnosis of osteoporosis in pediatric age group. DXA measurements of the femoral neck was stated to be unreliable in subjects younger than 13 years because of the obstacles in demonstrating the bony landmarks [26]. Since the mean ages of our subjects were higher than 13 years in both groups, we could reliably use femoral neck measurements in our study. We could not find statistically significant difference between femoral BMD of males and females in the present study which was consistent with the results of Hasanoğlu et al [18] who explained this by the abundance of cortical bone in femoral neck compared to lumbar vertebrae, causing slower bone turnover during puberty in the former region. The height adjustment of DXA data is also extremely important to abolish interpretation errors particularly in children with short stature [20]. Because of this we used standardized measuring devices which were recommended by the manufacturer, not only for recording the exact height of children but for precise measurement of their weight.

Though in several studies lumbar and femoral neck BMD of both males and females showed an increase by age, weight, height and BMI [12, 16, 17] in the present study only the mean age of pubertal female group showed positive correlation with lumbar BMD values and only the mean weight of pubertal male group showed positive correlation with lumbar and femoral BMD values (Table 3). We consider that this was the result of limited number of subjects and relatively lower mean age in both groups which was a limiting factor for the presence of enough time that is necessary for a sufficient increase in BMD of pubertal subjects for making positive correlations between BMD and age in males, between BMD of females and their weight, height, BMI, and between BMD of males and their height, BMI. In their study with 65 children and adolescents, Kröger et al [7] reported that their findings were consistent with the theory that the highest bone mass is dominantly acquired in late adolescence, which explained the scarceness of positive correlations between BMD measurements and age, weight, height, BMI in our subjects, most of whom were younger than late adolescents. Since the pubertal process starts earlier in females compared to males, we thought that age had more effect on the BMD of females compared to males in the present study. We believe that further studies with larger pubertal groups can provide more data about the relationship between BMD measurements of pubertal subjects and their age, weight, height and BMI. However we consider that we reached our main goal which was to present normal BMD values in pubertal males and females besides adding data to the pool of normative BMD values in our country.

We had some some limitations in the present study mostly because of its retrospective design. Firstly, we had a relatively smaller study population. Because of this we could not stratify our subjects according to their ages such as year by year. But since we included only the pubertal subjects, their ages were relatively closer to each other which was in favour of studying with a relatively homogeneous group, as compared to a heterogeneous group including subjects from whole childhood period. Secondly, we could not compare our results with those of pre-pubertal children which could help us understand BMD changes through pubertal period. And thirdly, due to the software limitations of the DXA device, we could not obtain Z-scores of femoral neck BMD, but we rather obtained BMD values as g/cm² which was also useful for calculating mean values and for statistical purposes. Nevertheless, we consider that the findings we obtained will add data to other studies performed in different regions in our country.

In conclusion, DXA is a useful, fast and accurate diagnostic tool for performing BMD measurements of lumbar spine (L1-4) and femoral neck in pubertal males and females. Regarding the same age group, the lumbar BMD tends to be higher in pubertal females compared to males since puberty begins earlier in females.

REFERENCES

1. Heilman K, Zilmer M, Zilmer K, Tillmann V. Lower bone mineral density in children with type 1 diabetes is associated with poor glycemic control and higher serum ICAM-1 and urinary isoprostane levels. *J Bone Miner Metab* 2009;27(5):598–604.
2. Tuna Kırsaçlıoğlu C, Kuloğlu Z, Tanca A, Küçük NÖ, Aycan Z, Öcal G, et al. Bone mineral density and growth in children with coeliac disease on a gluten free-diet. *Turk J Med Sci* 2016;46(6):1816–21.
3. Shaw NJ. Management of osteoporosis in children. *Eur J Endocrinol* 2008;159 Suppl 1:S33–9.
4. Bachrach LK, Gordon CM. Bone densitometry in children and adolescents. *Pediatrics* 2016;138(4). pii: e20162398.
5. Gafni RI, Baron J. Overdiagnosis of osteoporosis in children due to misinterpretation of dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA). *J Pediatr* 2004;144(2):253–7.
6. Ponder SW, McCormick DP, Fawcett HD, Palmer JL, McKernan MG, Brouhard BH. Spinal bone mineral density in children aged 5.00 through 11.99 years. *Am J Dis Child* 1990;144(12):1346–8.
7. Kröger H, Kotaniemi A, Kröger L, Alhava E. Development of bone mass and bone density of the spine and femoral neck—a prospective study of 65 children and adolescents. *Bone Miner* 1993; 23(3):171–82.
8. Ersoy B, Gökşen D, Darcan S, Mavi E, Öztürk C. Evaluation of bone mineral density in children with diabetes mellitus. *Indian J Pediatr* 1999;66(3):375–9.
9. Salvatori A, Mancassola G, Biasoli R, Cardani R, Salvatore S, Broggnini M, et al. Bone mineral density in diabetic children and adolescents: a follow-up study. *Bone* 2004;34(5):900–4.
10. Plaza-Carmona M, Vicente-Rodríguez G, Gómez-Cabello A, Martín-García M, Sánchez-Sánchez J, Gallardo L, et al. Higher bone mass in prepubertal and peripubertal female footballers. *Eur J Sport Sci* 2016;16(7):877–83.
11. Ko JH, Lee HS, Lim JS, Kim SM, Hwang JS. Changes in bone mineral density and body composition in children with central precocious puberty and early puberty before and after one year of treatment with GnRH agonist. *Horm Res Paediatr* 2011;75(3):174–9.
12. Yılmaz D, Ersoy B, Bilgin E, Gümüşer G, Onur E, Pinar ED. Bone mineral density in girls and boys at different pubertal stages: relation with gonadal steroids, bone formation markers, and growth parameters. *J Bone Miner Metab* 2005;23(6):476–82.
13. Buran T, Kasap E, Gökçe B, Gümüşer G. Ülseratif kolit hastalığı kemik mineral yoğunluğunu etkiler mi? *CBU-SBED: Celal Bayar University-Health Sciences Institute Journal* 2018;5(3):145–50.
14. Fountoulis G, Kerenidi T, Kokkinis C, Georgoulis P, Thrikos P, Konstantinos Gourgoulitanis, et al. Assessment of bone mineral density in male patients with chronic obstructive pulmonary disease by DXA and quantitative computed tomography. *Int J Endocrinol* 2016;2016:6169721. doi: 10.1155/2016/6169721.
15. Schnabel M, Eser G, Ziller V, Mann D, Mann E, Hadji P. Bone mineral density in postmenopausal women with proximal femoral fractures—comparative study between quantitative ultrasonometry and gold standard DXA. *Zentralbl Chir* 2005;130:469–75.
16. Doneray H, Orbak Z. Association between anthropometric hormonal measurements and bone mineral density in puberty and constitutional delay of growth and puberty. *West Indian Med J* 2010;59(2):125–30.
17. Goksen D, Darcan S, Coker M, Kose T. Bone mineral density of healthy Turkish children and adolescents. *J Clin Densitom* 2006;9(1):84–90.
18. Hasanoglu A, Tümer L, Ezgü FS. Vertebra and femur neck bone mineral density values in healthy Turkish children. *Turk J Pediatr* 2004;46(4):298–302.
19. Bachrach LK. Osteoporosis in children: still a diagnostic challenge. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(6):2030–2.
20. Titmuss AT, Biggin A, Korula S, Munns CF. Diagnosis and management of osteoporosis in children. *Curr Pediatr Rep* 2015;3:187–199.
21. Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F, et al. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Derg* 2008;51:1–14.
22. Tanner JM. Growth and adolescence. Physical growth and development. In: textbook of Paediatrics, 2nd ed, Blackwell Scientific, Oxford, 1962.
23. Looker AC, Borrud LG, Hughes JP, Fan B, Shepherd JA, Melton LJ 3rd. Lumbar spine and proximal femur bone mineral density, bone mineral content, and bone area: United States, 2005–2008. National Center for Health Statistics. *Vital Health Stat* 2012;11(251):1–132.
24. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2000; 894: i-xii, 1–253.
25. Bozan G, Doğruel N. Obez prepubertal ve pubertal çocuklarda serum leptin ve kemik mineral dansitometresi ilişkisinin incelenmesi. *Osmangazi Tıp Derg* 2017;39(3):27–34.
26. Bachrach LK, Gordon CM. Bone densitometry in children and adolescents. *Pediatrics* 2016;138(4). pii: e20162398.

I cordially thank Dr. Durmuş Zaimoğlu and Dr. Ümit Yaşar Ayaz for their kind efforts and contributions.

Annelerin Doğum Sonrası Depresif Duygusal Bozukluklar Açısından Değerlendirilmesi ve Emzirme Üzerine Etkilerinin Belirlenmesi

Evaluation of Maternal Postpartum Depressive Emotional Disorders and Determination of Their Effects on Breastfeeding

Sara EROL¹, Nilgün ALTUNTAŞ¹

1. Yıldırım Beyazıt Üniv., Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: Doğum sonrası süreçte annelerde gözlenen depresif duygu-durum değişiklikleri anne, bebek ve toplum sağlığı bakımından önemlidir. Postpartum depresyon için geliştirilen tarama testlerinin klinik kullanımları hastalığın önlenmesi, hasta bireylerin erken tanınması ve tedavi edilmesinin sağlanması için önerilmektedir. Bu çalışma ile annelerde postpartum depresif duygusal bozukluklar üzerine etki eden risk faktörlerini ve depresif duygusal bozuklukların emzirme üzerine etkilerini değerlendirmek amaçlanmaktadır.

Gereçler ve Yöntem: Çalışmaya Nisan 2018- Ekim 2018 tarihleri arasında hastanemizde doğum yapan ve çalışmaya katılmayı kabul eden anneler ve bebekleri dâhil edildi. Bu çalışma için yerel etik komiteden onay alındı. Çalışmaya katılan annelerin yaşları, gebelik ve doğum sayıları, doğum şekilleri, maddi durumları, eğitim düzeyleri, eş destekleri, bebeklerinin cinsiyetleri, doğum ağırlıkları ve gestasyon haftaları, bebeklerin başvuru sırasındaki vücut ağırlıkları, beslenme şekilleri ve hastane yatışlarının olup olmadığı kaydedildi. Tüm annelere EPDS testi ile postpartum depresyon taraması yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya 100 anne- bebek çifti katıldı. Annelerin yaşları median 29 (19-39) ve çalışmada spontan vajinal doğum oranı % 48 idi. Bebeklerin oğum ağırlıkları median 3300 gr (1700 gr – 4500 gr), gestasyon haftaları median 38 hafta (34 hafta-41 hafta) idi. EPDS skorunun 10'un üzerinde olması ile anne yaşının büyük olması, anne sütüne ek olarak mama verilmesi, gebelikte kayıp öyküsünün olması ve bebeğin hastanede yatışının olması arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki saptandı. EPDS skoru 10'un altında olan 58 annenin 48'inin (%82,7) bebeklerini sadece anne sütü ile beslediği, EPDS puanı 10 ve üzerinde olan 42 annenin 27'sinin (%64,2) bebeklerini sadece anne sütü ile beslediği saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,035$).

Sonuç: Postpartum depresyon açısından risk taşıyan bireylerin önceden belirlenmesi, bu anneler için psikososyal desteğin daha erken ve güçlü verilmesi bakımından önemlidir. Postpartum depresyon gelişiminin önlenmesi bebeklerin anne sütü ile beslenme oranlarını artıracaktır.

Anahtar Kelimeler: postpartum depresyon, anne sütü, edinburgh

ABSTRACT

Objective: Maternal depressive changes in postpartum period are important for mother, infant and community health. The clinical use of screening tests developed for postpartum depression is recommended for prevention of disease, early diagnosis and treatment of patients.

İletişim:

Sorumlu Yazar: Sara EROL

Adres: Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hast. Ana Bilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel: +90 (312) 906 10 00

E-Posta: sarasurmeli@gmail.com

Makale Geliş: 14.12.2018

Makale Kabul: 18.02.2019

DOI: <http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.527120>

The aims of this study are to evaluate the effective risk factors on postpartum depressive emotional disorders in mothers and to evaluate the effects of depressive emotional disorders on breastfeeding.

Material and Methods: Between April 2018 and October 2018, mothers who gave birth in our hospital and who agreed to participate in the study and their babies were included. Approval was obtained from the local ethics committee for this study. Age of mothers, numbers of pregnancies and births, forms of birth, financial conditions, education levels, partner supports, genders of infants, birth weights and gestational weeks, the body weight of infants at the time of application, feeding patterns and whether or not hospitalizations were recorded. All mothers were screened for postpartum depression by EPDS test.

Results: 100 mother-infant couples participated in the study. Median ages of mothers was 29 (19-39) and spontaneous vaginal birth rate was 48%. The median weight of the infants was 3300 g (1700 g - 4500 g) and gestational weeks were median 38 weeks (34 weeks - 41 weeks). There was a statistically significant positive correlation between the EPDS score of more than 10 and maternal age, feeding of breast milk, the history of loss of pregnancy and the hospitalization of the baby. It was found that 48 (82.7%) of 58 mothers with EPDS score less than 10 had only breast milk and 27 (64.2%) of 42 mothers with EPDS score of 10 or higher fed their babies only with breast milk. This difference was statistically significant ($p=0.035$).

Conclusion: The prediction of individuals at risk for postpartum depression is important for providing early and strong psychosocial support to these mothers. Prevention of postpartum depression will increase the feeding rate of infants with breast milk.

Keywords: postpartum depression, breast milk, edinburgh

GİRİŞ

Postpartum depresyon, doğum sonrası süreçte annede görülen depresif ataklar ile karakterize ciddi bir klinik tablodur (1). Farklı çalışmalarda sıklığı değişmekle birlikte doğum sonrası kadınların tahminen %13-19'unu etkilemektedir (2). Doğum sonrasında çoğu kadında irritabilite, anksiyete, uyku problemleri, değişken ruh hali, ağlama atakları gibi geçici duygusal değişiklikler gözlenmektedir. Bu duygusal değişiklikler 10 gün içerisinde çoğu kadında kaybolurken, postpartum depresyonlu annelerde üzüntü, karamsarlık ve umutsuzluk gibi depresif duygu-durum değişiklikleri ilerleyen günlerde de devam etmektedir (3).

Postpartum depresyon için çok sayıda risk faktörü tanımlanmıştır. Annede psikiyatrik hastalık öyküsü, yetersiz eş desteği, bağımlılık yapıcı madde kullanımı ve istismara maruz kalmak postpartum

depresyon riskini artıran faktörler arasındadır (4). Bunlara ek olarak adolesan anneler, düşük sosyo-ekonomik düzeyi olanlar, göçmenler ve babalar da postpartum depresyon için riskli grup içerisinde yer almaktadır (5).

Postpartum depresyonlu kadınların yaklaşık % 30'unda bu durum 2 yıldan uzun süre devam etmektedir (6). Obsesif-kompulsif bozukluk, anksiyete bozuklukları, kendine ve bebeğine zarar verme eğilimi ve intihar düşünceleri postpartum depresyonlu annelerde daha sık görülmektedir (7). Postpartum depresyon kadın sağlığı kadar, çocuk ve toplum sağlığı açısından da oldukça önemli bir sorundur. Postpartum depresyonlu annelerin bebeklerinin sosyal, duygusal, fiziksel ve bilişsel gelişim açısından uzun dönemde negatif etkilendikleri bilinmektedir (8). Bu nedenlerle birinci basamak hekimleri ve kadın doğum hekimleri tarafından doğum öncesi ziyaretlerde anne adaylarının psikolojik yönden iyi değerlendirilmeleri ve riskli grupların erken belirlenmesi oldukça önemlidir. Doğum sonrasında ise anne- bebek sağlığı ve bağlanması açısından çocuk hekimlerinin, kadın doğum ve aile hekimlerinin ziyaretlerinde mutlaka annelere, postpartum depresyon tarama testi yapmaları hastalığın önlenmesi, hasta bireylerin erken tanınması ve tedavi edilmesinin sağlanması için önerilmektedir (9).

Amerikan Jinekoloji ve Obstetrik Birliği postpartum depresyon taraması için perinatal dönemde Edinburgh Postpartum Depresyon Skalası (EPDS)'nin kullanılmasını önermektedir (10). Bu çalışmanın primer amacı pediatri ziyaretleri sırasında yapılan postpartum depresyon taraması ile postpartum depresif bozukluk gelişimi üzerine etkili faktörlerin belirlenmesidir. Sekonder amaç ise annede görülen depresif duygu-durum değişikliklerinin emzirme üzerine etkisini değerlendirmektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Postpartum depresyon, doğum sonrası süreçte annede görülen depresif ataklar ile karakterize ciddi bir klinik tablodur (1). Farklı çalışmalarda sıklığı değişmekle birlikte doğum sonrası kadınların tahminen %13-19'unu etkilemektedir (2). Doğum sonrasında çoğu kadında irritabilite, anksiyete, uyku problemleri, değişken ruh hali, ağlama atakları gibi geçici duygusal değişiklikler gözlenmektedir. Bu duygusal değişiklikler 10 gün içerisinde çoğu kadında kaybolurken, postpartum depresyonlu annelerde üzüntü, karamsarlık ve umutsuzluk gibi depresif duygu-durum değişiklikleri ilerleyen günlerde de devam etmektedir (3).

Postpartum depresyon için çok sayıda risk faktörü tanımlanmıştır. Annede psikiyatrik hastalık öyküsü, yetersiz eş desteği, bağımlılık yapıcı madde kullanımı ve istismara maruz kalmak postpartum depresyon riskini artıran faktörler arasındadır (4). Bunlara ek olarak adolesan anneler, düşük sosyoekonomik düzeyi olanlar, göçmenler ve babalar da postpartum depresyon için riskli grup içerisinde yer almaktadır (5).

Postpartum depresyonlu kadınların yaklaşık % 30'unda bu durum 2 yıldan uzun süre devam etmektedir (6). Obsesif-kompulsif bozukluk, anksiyete bozuklukları, kendine ve bebeğine zarar verme eğilimi ve intihar düşünceleri postpartum depresyonlu annelerde daha sık görülmektedir (7). Postpartum depresyon kadın sağlığı kadar, çocuk ve toplum sağlığı açısından da oldukça önemli bir sorundur. Postpartum depresyonlu annelerin bebeklerinin sosyal, duygusal, fiziksel ve bilişsel gelişim açısından uzun dönemde negatif etkilendikleri bilinmektedir (8). Bu nedenlerle birinci basamak hekimleri ve kadın doğum hekimleri tarafından doğum öncesi ziyaretlerde anne adaylarının psikolojik yönden iyi değerlendirilmeleri ve riskli grupların erken belirlenmesi oldukça önemlidir. Doğum sonrasında ise anne- bebek sağlığı ve bağlanması açısından çocuk hekimlerinin, kadın doğum ve aile hekimlerinin ziyaretlerinde mutlaka annelere, postpartum depresyon tarama testi yapmaları hastalığın önlenmesi, hasta bireylerin erken tanınması ve tedavi edilmesinin sağlanması için önerilmektedir (9).

Amerikan Jinekoloji ve Obstetrik Birliği postpartum depresyon taraması için perinatal dönemde Edinburgh Postpartum Depresyon Skalası (EPDS)'nin kullanılmasını önermektedir (10). Bu çalışmanın primer amacı pediatri ziyaretleri sırasında yapılan postpartum depresyon taraması ile postpartum depresif bozukluk gelişimi üzerine etkili faktörlerin belirlenmesidir. Sekonder amaç ise annede görülen depresif duygu-durum değişikliklerinin emzirme üzerine etkisini değerlendirmektir.

BULGULAR

Çalışmaya Nisan 2018- Ekim 2018 tarihleri arasında bebekleri için hastanemiz yenidoğan polikliniğine başvuran ve çalışmaya katılmayı kabul eden anneler dahil edildi. Çalışma için yerel etik komiteden onay alındı.

Çalışmaya katılan annelerin yaşları, gebelik ve doğum sayıları, doğum şekilleri, maddi durumları, eğitim düzeyleri, eş destekleri, emzirme eğitimi alıp almadıkları, bebeklerinin cinsiyetleri, doğum ağırlıkları ve gestasyon haftaları, bebeklerin başvuru sırasındaki vücut ağırlıkları, beslenme şekilleri ve hastane yatışlarının olup olmadığı kaydedildi. Tüm annelere EPDS testi ile postpartum depresyon taraması yapıldı. EPDS puanı 10 ve üzerinde olan anneler ve EPDS puanı 10'un altında olan anneler olmak üzere 2 grup oluşturuldu. Her iki grup arasında diğer değişkenler açısından fark ve ilişki olup olmadığı istatistiksel olarak değerlendirildi.

Edinburgh Postpartum Depresyon Skalası skoru 10 ve üzerinde olan annelere 1 ay sonra telefonla ulaşıldı. Bu görüşmede annelere tekrar EPDS testi uygulandı. Bu testlerin skorları, annelerin ilk test sonuçları ile karşılaştırıldı.

İstatistiksel yöntem: Verilerin istatistiksel analizinde SPSS for Windows 20 kullanıldı. Değişkenlerin dağılım formlarının belirlenmesi için Shapiro

Wilk's testi yapıldı. Verilerin özetlenmesinde normal dağılım gösteren değişkenlerde (parametrik) ortalama \pm SD, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde (nonparametrik) median değerler kullanıldı. Normal dağılım gösteren değişkenlerin gruplararası karşılaştırılmalarında Independent samples t test (Bağımsız örneklerde t testi, student t test), normal dağılım göstermeyen değişkenlerin gruplararası karşılaştırılmalarında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Nominal değişkenlerin grupları arasındaki ilişkiler incelenirken Ki-Kare analizi uygulandı. 2x2 tablolarda gözlemlenen beklenen değerlerin yeterli hacme sahip olmaması durumlarında Fisher's Exact Test, RxC tablolarda ise Monte Carlo Simülasyonu yardımıyla Pearson Ki-Kare analizi kullanıldı. $p < 0.05$ istatistiksel anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar:

Çalışmaya 100 anne- bebek çifti katıldı. Annelerin yaşları median 29 (19-39) , gebelik sayıları median 2 (1-5) idi. Çalışmada spontan vajinal doğum oranı % 48'di. Bebeklerin 38'i kız, 62'si erkekti. Doğum ağırlıkları median 3300 gr (1700 gr-4500 gr), gestasyon haftaları median 38 hafta (34 hafta-41 hafta) idi.

Çalışmaya katılan annelere EPDS testi median postpartum 15. (6 gün-40 gün) günde yapıldı. 42 annede skor 10 ve üzerinde bulundu. EPDS skoru 10'un altında olan annelerin yaşları median 26 (18-39) iken, EPDS skoru 10 ve üzerindeki annelerin yaşları median 31 (18-39) saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,008$). EPDS skoru 10 ve üzerinde olan annelerle, EPDS skoru 10'un altında olan annelerin bebeklerinin doğum ağırlıkları, cinsiyetleri, gestasyonel haftaları, kilo alım hızları, doğum şekilleri benzer bulundu. EPDS skoru 10'un altında olan 58 anneden sadece 5 (%8,6) 'inin gebelikleri sırasında kayıp yaşadığı, EPDS skoru 10 ve üzerinde olan 42 anneden 10 'unun (% 23,8) kayıp yaşadığı saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p= 0,037$) (Tablo 1).

Edinburgh Postpartum Depresyon Skalası skoru 10'un altında olan 58 annenin 48'inin (%82,7) bebeklerini sadece anne sütü ile beslediği, EPDS puanını 10 ve üzerinde olan 42 annenin 27'sinin (%64,2) bebeklerini sadece anne sütü ile beslediği saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p= 0,035$) (Tablo 1).

Sadece anne sütü ile beslenen 75 bebeğin 48'inin (%64) annesinin EPDS skoru 10'un altında iken, anne sütüne ek olarak mama da alan 25 bebeğin 10'unun (%40) EPDS skorları 10'un altında saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p= 0,035$).

Edinburgh Postpartum Depresyon Skalası skorunun 10'un üzerinde olması ile anne yaşının büyük olması, anne sütüne ek olarak mama verilmesi, gebelikte kayıp öyküsünün olması ve bebeğin hastanede yatışının olması arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki saptandı. Partner desteğinin, annenin eğitim ve maddi durumunun, gebelik ve doğum sayısının, bebeğin cinsiyetinin, doğum ağırlığının ve doğum şeklinin EPDS skorunun 10 ve üzerinde olması ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi saptanmadı.

Edinburgh Postpartum Depresyon Skalası skoru 10 ve üzerindeki 42 anneye bir ay sonra ikinci kez EPDS testi yapıldı. Annelerden 30 (%71,4)'unun EPDS skorlarının 10'un altında olduğu görüldü. EPDS skorları 10 ve üzerinde devam eden 12 annenin (%52,2) ise 7'sinin (%30,4) EPDS skorunun ilk teste göre en az 2 puan düştüğü ve bu 7 annenin tamamının EPDS puanlarının 13'ün altında olduğu görüldü. EPDS skoru 10 ve üzerindeki 5 annenin (%21,8) ikinci testinde ise ilk teste göre EPDS skorlarının yükselerek 13 ve üzerinde oldukları saptandı. Hastaların ilk testlerinin skorları, ikinci testlerinin skorlarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı ($p=,000$).

TARTIŞMA

Postpartum depresyon taramalarının tanınal performansları pek çok faktöre bağlı değişkenlik göstermektedir. Yapılan testin özellikleri, referans ve cut-off değerleri, yapılma zamanı ve sıklığı bunlardan sadece bir kısmıdır. Testin yapılacağı popülasyonun özellikleri de tanınal performans açısından oldukça önemlidir. Postpartum depresyonun daha sık görüldüğü obez hastalarda, adolesan annelerde, göçmenlerde, irksal ve etnik farklılık durumlarında testin değerlerdirilmesi, bu riskleri taşımayan popülasyonlara göre farklı olmalıdır (1, 5).

Postpartum depresyona yönelik tarama testlerinin sensitivite ve spesifite farklıdır (1). Bununla birlikte Amerikan Jinekoloji ve Obstetrik Birliği, perinatal depresyon açısından en az bir kere prenatal

Tablo 1: EPDS skorunun diğer değişkenlerle ilişkisi.

	EPDS skoru < 10 N=58	EPDS skoru \geq 10 N=42	p değeri
Anne yaşı (yıl)	26 (18-39)	31 (18-39)	0,008
Doğum ağırlıkları (ortalama-gr)	3290 (1700-4035)	3320 (2000-4500)	0,662
Cinsiyet (kız- %)	%39,7	%35,7	0,691
Doğum şekli (sezeryan-%)	%55,2	%47,6	0,461
Gestasyonel hafta (ortalama- hafta)	38,5 (35-41)	38 (34-41)	0,302
Kilo alım hızı (ortalama -gr/gün)	19 (-70-53)	15 (-47-60)	0,373
Gebelikte kayıp yaşama (adet-%)	5-%8,6	10-%23,8	0,037
Sadece anne sütü ile besleme (adet-%)	48-%82,7	27-%64,2	0,035

ya da postnatal dönemde EPDS testinin yapılmasını önermektedir (10). Amerikan Pediatri Akademisi de benzer şekilde pediatri vizitinin bir parçası olarak, postpartum dönemdeki annelerin depresyon açısından taranmasını önermektedir (9). Taramanın zamanı ve testlerin cut-off değerleri hakkında ise kesin öneri bulunmamaktadır. Tarama testi olarak sıklıkla kullanılan EPDS testi 1987’de geliştirilmiştir. Testin orijinalinde majör depresyon bulguları açısından uyarıcı cut-off skoru 13 ve üzeri olarak belirtilmiştir. Ancak toplum taramalarında postpartum depresyon potansiyeli olan tüm vakaları saptamak amacıyla cut-off skorunun 10 ve üzeri olarak alınması önerilmiştir (11, 12). EPDS testi kullanılarak yapılan sonraki çalışmalarda ise testin yapılış zamanı ve yapıldığı popülasyona göre farklı cut-off değerleri kullanılmıştır. Bu çalışmalar göstermiştir ki yanlış pozitiflikleri azaltmak için iki aşamalı bir tarama programı uygulandığında en uygun eşik 10 ve üzeridir (13). Çalışmamızda ülkemizde yapılan diğer çalışmalardan farklı olarak cut-off değeri 10 ve üzeri olarak belirlenmiş ve iki aşamalı tarama testi uygulanmıştır.

Tarama testlerinin doğru zamanlaması ile ilgili yapılan araştırmaların sonucunda postpartum ilk ayda yapılan tarama testlerinin sonraki aylarda yapılan testlere göre sensitivite ve spesiviteilerinin daha düşük olduğu görülmüştür. İlk 2 haftada yapılan tarama testlerindeki yanlış pozitiflik, bu haftalarda postpartum annelerin çoğunda görülen geçici duygusal dalgalanmalara bağlı olabilir (14). Nitekim çalışmamızda ortalama 15. günde yapılan ilk EPDS testine göre, 1 ay sonra telefonla ulaşılarak yapılan EPDS testinde skorların anlamlı şekilde düştüğü görülmektedir. Bununla birlikte tarama testlerini doğum sonrasında erken dönemde bir kere yapmak yavaş gelişen postpartum depresyon vakalarının atlanmasına neden olabilir (15).

Çalışmaların bir kısmında adölesan annelerin postpartum depresyon açısından risk grubu olduğu vurgulanırken (16), adölesan anne olmanın riski artırmadığı ancak anne yaşının 30’un üzerinde olmasının postpartum depresyon riskini artırdığını gösteren yayınlar da vardır (17). Bazı çalışmalarda ise maternal yaş faktörünün, önceden geçirilmiş depresyon öyküsü olan anneler için önemi vurgulanmıştır (18). Çalışmamızın sonuçları da anne yaşının depresif değişiklikler gösteren annelerde daha yüksek olduğu yönündeydi. Ancak araştırma grubumuzda adölesan dönemde ve 40 yaş üzerinde anne bulunmadığı için popülasyonu genelleyecek bir yorum yapılamamaktadır.

Kadınların önceki gebeliklerinin düşükle sonuçlanması sonraki gebelikler için psikolojik bir stres faktörüdür. 901 hamile kadın üzerinde bu konuyla ilgili yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada düşük yapan gebelerin depresyon ve anksiyete oranlarının diğer gebelere göre daha yüksek olduğu ve bu durumun düşük yapılan gestasyon haftasından ve gebelikler arası süreden bağımsız olduğu saptanmıştır (19). Çalışmamızda da daha önceden düşük öyküsü olan kadınlarda postpartum dönemde depresif bulguların

daha sık olduğu görülmektedir. Bu sonuç önceki gebeliği düşükle sonuçlanmış anneler için prenatal ve postnatal psikolojik desteğin çok daha önemli olduğunu göstermesi bakımından dikkat çekicidir.

Yenidoğan döneminde bebeği hastanede yatan annelerin stres ve anksiyete düzeyleri, sağlıklı bebeklerin annelerine göre daha yüksektir. Anne – bebek bağlanması için kritik bir dönemde bebeğinden ayrılan annenin kendiyile ilgili yetersizlik duyguları ve bebeğiyle ilgili endişeleri oldukça fazladır (20). Çalışmamızda bebeği yenidoğan döneminde hastanede yatan annelerde depresif duyguların, sağlıklı bebeklerin annelerine göre daha sık olduğu görülmektedir. Pediatri vizitlerinin de bir parçası olması gereken postpartum depresyon taraması özellikle yenidoğan yoğun bakımda yatan bebeklerin annelerine mutlaka uygulanmalı ve depresif bulgular erken tespit edilip yeterli destek sağlanmalıdır.

Emzirme ile postpartum depresyon arasındaki ilişkiyi iki yönlü olarak araştırılan çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Postpartum depresyonun düşük emzirme oranları ve emzirmenin erken kesilmesine neden olduğunu gösteren yayınların yanı sıra (21) emzirmenin postpartum depresyona karşı koruyucu olduğunu ve semptomların daha hızlı gerilediğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (22). Bunların aksine emziren annelerde postpartum depresyonun daha fazla görüldüğünü savunan yazarlar olmakla birlikte (23) son yıllarda yapılan araştırmaların çoğunda formula ile beslenen bebeklerin annelerinde postpartum depresyonun daha fazla olduğu ortaya konmuştur (24). Bizim çalışmamızda depresif bulgular bulunan annelerde formula verme sıklığının daha fazla olduğu, bunun yanında sadece anne sütü ile beslenen bebeklerin annelerinde depresif semptomların daha az görüldüğü saptanmıştır. Emzirmenin, strese yanıt olarak gelişen nöroendokrin değişiklikleri kontrol ederek annenin duygusal durumu üzerine olumlu etkiler yaptığı ileri sürülmektedir. Ayrıca laktasyonun strese karşı oluşan kortizol yanıtını azalttığı, oksitosin ve prolaktinin annenin duygu-durumu üzerine olumlu etkileri olduğu bilinmektedir (25). Bizim sonuçlarımızda da bebeği sadece anne sütü ile beslemenin anne açısından pozitif etkileri açıkça görülmektedir. Anne sütünün çok değerli olduğu gerçeği de göz önüne alındığında postpartum depresyonun önlenmesi hem anne sütü ile beslenme oranlarını artıracak, bu oran arttıkça da postpartum depresyon azalacaktır. Bu sonuç toplum sağlığı açısından oldukça önemlidir.

Çalışmamızın eksik yönleri, popülasyon büyüklüğünün yeterli olmaması, adölesan ve ileri yaş annelerin çalışma grubunda yer almamasıdır. Ayrıca tarama testinin tüm annelerde tekrar edilememesi geç başlangıç gösteren depresif semptomların ortaya konamaması nedeniyle çalışmanın gücünü azaltmaktadır. Ancak tüm bunlara rağmen, farklı bir cut-off değeri kullanılarak yapılmış olması, tekrarlanan test uygulaması, sadece annelerin değil bebeklerin de beslenme şekilleri, kilo alımları gibi fiziksel gelişim süreçlerinin izlendiği bir çalışma olması bakımından sonuçlarımız önemlidir.

Sonuç olarak önemli bir toplum sağlığı problemi olan ve oldukça sık görülen postpartum depresyonun erken tanınması ve tedavi edilecek olguların erken belirlenmesi açısından perinatal dönemde tarama testleri yapılmalıdır. Bu taramalar kadın doğum, pediatri ve aile hekimlerinin sorumluluğudur. Risk içeren grupların önceden belirlenmesi ise bu anneler için psikososyal desteğin daha erken ve güçlü verilmesi bakımından önceliklidir. Bebeklerin anne sütü ile beslenmesinin sağlanabilmesi açısından da, anneye verilecek bu destekler önemlidir. Konuyla ilgili çok daha kapsamlı ve geniş katılımlı çalışmaların yapılması, ülkemizdeki postpartum depresyon sıklığının ve tarama için kullanılacak toplumumuza özgü cut-off değerlerinin belirlenmesi açısından gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Ukatu N, Clare CA, Brulja M. Postpartum Depression Screening Tools: A Review. *Psychosomatics*. 2018 May;59 (3):211-19
2. O'Hara MW, McCabe JE. Postpartum depression: current status and future directions. *Annu Rev Clin Psychol*. 2013;9:379-407
3. Heron J, Haque S, Oyebode F, Craddock N, Jones I. A longitudinal study of hypomania and depression symptoms in pregnancy and the postpartum period. *Bipolar Disord*. 2009;11 (4):410-7
4. Bobo WV, Yawn BP. Concise review for physicians and other clinicians: postpartum depression. *Mayo Clin Proc*. 2014;89 (6):835-44
5. Clare CA, Yeh J. Postpartum depression in special populations: a review. *Obstet Gynecol Surv*. 2012;67 (5):313-23
6. Horowitz JA, Goodman J. A longitudinal study of maternal postpartum depression symptoms. *Res Theory Nurs Pract*. 2004;18 (2-3):149-63
7. Miller ES, Hoxha D, Wisner KL, Gossett DR. The impact of perinatal depression on the evolution of anxiety and obsessive-compulsive symptoms. *Arch Womens Ment Health*. 2015;18 (3):457-61
8. Field T. Postpartum depression effects on early interactions, parenting, and safety practices: a review. *Infant Behav Dev*. 2010 ;33 (1):1-6
9. Earls MF; Committee on Psychosocial Aspects of Child and Family Health American Academy of Pediatrics. Incorporating recognition and management of perinatal and postpartum depression into pediatric practice. *Pediatrics*. 2010;126 (5):1032-9
10. Committee on Obstetric Practice. The American College of Obstetricians and Gynecologists Committee Opinion no. 630. Screening for perinatal depression. *Obstet Gynecol*. 2015 May;125 (5):1268-71
11. Cox JL, Holden JM, Sagovsky R. Detection of postnatal depression. Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. *Br J Psychiatry*. 1987;150:782-6
12. Yawn BP, Pace W, Wollan PC, Bertram S, Kurland M, Graham D, Dietrich A. Concordance of Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) and Patient Health Questionnaire (PHQ-9) to assess increased risk of depression among postpartum women. *J Am Board Fam Med*. 2009;22 (5):483-91
13. Usuda K, Nishi D, Okazaki E, Makino M, Sano Y. Optimal cut-off score of the Edinburgh Postnatal Depression Scale for major depressive episode during pregnancy in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2017;71 (12):836-42
14. Owora AH, Carabin H, Reese J, Garwe T. Diagnostic performance of major depression disorder case-finding instruments used among mothers of young children in the United States: A systematic review. *J Affect Disord*. 2016;201:185-93
15. Wilkinson A, Anderson S, Wheeler SB. Screening for and Treating Postpartum Depression and Psychosis: A Cost-Effectiveness Analysis. *Matern Child Health J*. 2017;21 (4):903-14
16. Lanzi RG, Bert SC, Jacobs BK. Depression among a sample of first-time adolescent and adult mothers. *J Child Adolesc Psychiatr Nurs*. 2009;22 (4):194-202.
17. Salihu HM, Luke S, Alio AP, Deutsch A, Marty PJ. The impact of obesity on spontaneous and medically indicated preterm birth among adolescent mothers. *Arch Gynecol Obstet*. 2010;282 (2):127-34.
18. Silverman ME, Reichenberg A, Savitz DA, Cnattingius S, Lichtenstein P, Hultman CM, Larsson H, Sandin S. The risk factors for postpartum depression: A population-based study. *Depress Anxiety*. 2017;34 (2):178-87
19. Gravensteen IK, Jacobsen EM, Sandset PM, Helgaddottir LB, Rådestad I, Sandvik L, Ekeberg. Anxiety, depression and relationship satisfaction in the pregnancy following stillbirth and after the birth of a live-born baby: a prospective study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18 (1):41
20. Lefkowitz DSI, Baxt C, Evans JR. Prevalence and correlates of posttraumatic stress and postpartum depression in parents of infants in the Neonatal Intensive Care Unit (NICU). *J Clin Psychol Med Settings*. 2010;17 (3):230-7
21. Seimyr LI, Edhborg M, Lundh W, Sjögren B. In the shadow of maternal depressed mood: experiences of parenthood during the first year after childbirth. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2004;25 (1):23-34
22. Figueiredo B, Canário C, Field T. Breastfeeding is negatively affected by prenatal depression and reduces postpartum depression. *Psychol Med*. 2014;44 (5):927-36
23. Chaudron LH, Klein MH, Remington P, Palta M, Allen C, Essex MJ. Predictors, prodromes and incidence of postpartum depression. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2001;22 (2):103-12
24. Groër MW. Differences between exclusive breastfeeders, formula-feeders, and controls: a study of stress, mood, and endocrine variables. *Biol Res Nurs*. 2005;7 (2):106-17
25. Stuebe AMI, Grewen K, Pedersen CA, Propper C, Meltzer-Brody S. Failed lactation and perinatal depression: common problems with shared neuroendocrine mechanisms? *J Womens Health (Larchmt)*. 2012;21 (3):264-72.

Prematüre Retinopatisi Sıklığı ve Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of the Incidence and Risk Factors of Retinopathy of Prematurity

Selim SANCAK¹, Sevilay TOPÇUOĞLU², Gökhan ÇELİK³, Murat GÜNAY⁴
Güner KARATEKİN⁵

1. Dr., S.B.Ü., Zeynep Kamil Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğt. ve Arş. Hast., Neonatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
2. Doç. Dr., S.B.Ü., Zeynep Kamil Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğt. ve Arş. Hast., Neonatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
3. Op. Dr., S.B.Ü., Zeynep Kamil Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğt. ve Arş. Hast., Göz Hast. Kliniği, İstanbul, Türkiye
4. Op. Dr., S.B.Ü., Zeynep Kamil Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğt. ve Arş. Hast., Göz Hast. Kliniği, İstanbul, Türkiye
5. Prof. Dr., S.B.Ü., Zeynep Kamil Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğt. ve Arş. Hast., Neonatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Prematüre retinopatisi (PR) sıklığı ve risk faktörlerinin belirlenmesi.

Gereçler ve Yöntem: Dört yıllık sürede (1 Ocak 2011 - 27 Aralık 2014) yenidoğan yoğun bakım ünitemizde takip edilen, gebelik yaşı ≤ 32 hafta veya doğum ağırlığı ≤ 1500 g 888 preterm yenidoğanın PR tarama sonuçları geriye dönük olarak değerlendirildi. Tedavi alan ve almayan preterm verileri Student T ve Ki kare testleri ile karşılaştırıldı. PR tedavisi için anlamlı bulunan değişkenler bağımsız risk faktörleri açısından lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi.

Bulgular: PR saptanan 386 hastanın ortalama gebelik yaşı 28.6 ± 1.9 hafta ve doğum kilosu 1085 ± 287 g, PR olmayan 502 hastanın ise 30.3 ± 1.7 hafta ve 1413 ± 298 g bulundu. PR oranı % 43 saptandı. PR olan hastalar, tedavi alanlar ve almayanlar şeklinde incelendiklerinde; tedavi alan 114 (% 29.5) hastanın ortalama gebelik yaşı 27.43 ± 2.03 hafta ve doğum kilosu 969 ± 276 g, tedavi almayan 272 (% 70.5) hastanın ise 29.07 ± 1.73 hafta ve 1134 ± 278 g bulundu. Tekli oran karşılaştırılmalarında gebelik yaşı, doğum ağırlığı, erkek cinsiyet, antenatal steroid yokluğu, koryoamnionit, respiratuar distress sendromu, inotrop kullanımı, eritrosit transfüzyonu, sepsis, patent duktus arteriosus, intraventricüler kanama ve toplam oksijen verilme süreleri farklı bulundu. Lojistik regresyon analizinde ise gebelik yaşı [Relative risk (RR): 0.74, % 95 Confidence interval (CI): 0.63 - 0.87], erkek cinsiyet (RR: 1.9, % 95 CI: 1.14 - 3.17) ve eritrosit transfüzyonu (RR: 2.52, % 95 CI: 1.3 - 4.9) bağımsız risk faktörleri olarak tespit edildi.

Sonuç: Aşırı preterm yenidoğanların sağ kalımlarındaki artış nedeniyle prematüre retinopatisi sıklığı önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Etkili risk faktörlerinin azaltılması ile retinopati morbiditesi azaltılabilir.

Anahtar Kelimeler: prematüre retinopatisi, preterm yenidoğan

ABSTRACT

Objective: To evaluate the incidence and risk factors of retinopathy of prematurity.

Material and Methods: Results of ROP screening of the four years period (from 1 January 2011 to 27 December 2014) were assessed retrospectively. Data of preterm newborns with and without intervention for ROP were compared with statistics of Student T and Ki square tests. Variables that are found significant for ROP with intervention were examined with logistic regression analysis in term of independent risk factors.

İletişim:

Sorumlu Yazar: Selim SANCAK

Adres: Zeynep Kamil Kadın ve Çoc. Hastalıkları Eğt. ve Arş. Hast. Burhanettin Üstünel Cd. No:10, Üsküdar, İstanbul, Türkiye

Tel: +90 (535) 428 22 24

E-Posta: drselimsancak@gmail.com

Makale Geliş: 25.10.2018

Makale Kabul: 05.03.2019

DOI: <http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.474762>

Results: ROP was detected in 386 preterms with a mean gestational age of 28.6 ± 1.9 weeks and birth weight of 1085 ± 287 and patients without ROP with a mean gestational age of 30.3 ± 1.7 weeks and birth weight of 1413 ± 298 , respectively. The overall incidence of ROP was 43.4 %. Patients with ROP were grouped into with and without intervention; 114 preterms with intervention (29.5 %) had a mean gestational age of 27.43 ± 2.03 weeks and birth weight 969 ± 276 g and 272 preterms without intervention (70.5 %) had a mean gestational age of 29.07 ± 1.73 weeks and birth weight 1134 ± 278 g. Male gender, the absence of antenatal steroid, chorioamnionitis, respiratory distress syndrome, inotrope use, erythrocyte transfusion, sepsis, patent ductus arteriosus, intraventricular hemorrhage, and total oxygen use were found significantly higher in the preterms with intervention than the preterms without intervention. On the contrary, gestational age and birthweight birth weight were found significantly lower in the preterms with intervention. Gestational age, male gender, and erythrocyte transfusion were identified as independent risk factors.

Conclusion: ROP remains a crucial issue in excessively preterm newborns that have increased survival rates. Reduction of risk factors may decrease morbidity of ROP.

Keywords: retinopathy of prematurity, preterm newborn

GİRİŞ

Prematüre retinopatisi (PR) ilk kez 1942 yılında Terry tarafından bildirilmiş, prematüre yenidoğanların vaskülarizasyonu tamamlanmamış retinasında görülen gelişimsel, vasküler, proliferatif retinal bozukluktur (1). Amerika Birleşik Devletleri'nde kortikal körlüğün ardından çocukluk çağı körlüğünün 2. en sık nedenidir (2). PR dünya genelinde önemli miktarda preterm yenidoğanı etkilemektedir. Hastalığın sıklık ve ciddiyeti gebelik yaşı ve doğum ağırlığının azalmasıyla artmaktadır (3). Ciddi PR tedavi edilmediği takdirde retina dekolmanı ile sonuçlanabilmesi nedeniyle erken ve uygun tedavi hastalığın ilerleyişinin durdurulmasında çok önemlidir (4).

Düşük gelir seviyesine sahip ülkelerde gelişmiş ülkelere göre daha ileri doğum haftası ve doğum ağırlığındaki prematüre yenidoğanlarda da PR gelişebilmektedir (5). Bu nedenle batılı gelişmiş ülkelerdeki PR tarama yönergelerinin düşük gelir düzeyine sahip ülkelerde takip edilmesi durumunda, tedavi alması gereken hastalar gözden kaçırılma riski ile karşı karşıya kalırlar (6). Türkiye'de, PR ile ilgili çok sayıda taramada 32 - 37 gebelik haftası ve 1500 - 2000 g doğum ağırlığı olan daha matür ye-

nidoğanlarda da PR gelişebildiği gösterilmiştir (7-9). PR, gelişmiş ülkelerde ağırlıklı olarak 29 hafta altı preterm yenidoğanlarda gözlenirken gelişmekte olan ülkelerde ise 34 gebelik haftasına kadar uzanan daha geniş bir aralıkta gözlenmektedir.

PR patogenezinin iki aşamalı olduğu düşünülmektedir. Hipotansiyon, hipoksi ya da hiperoksi gibi faktörler tarafından başlatılan ilk hasar sonucunda serbest radikallerin oluşumu ile yeni gelişmekte olan kan damarları hasarlanır ve normal anjiyogenez bozulur. Bu hasarlanma sonrasında damarlar ya normal büyümeye devam ederler ya da yeni gelişen damarlar retinadan vitröz sıvı içerisine anormal şekilde büyürler. Neovaskülarizasyon sonucunda gelişen anormal damarlar retinal ödem ve hemoraji ve devamında gelişen anormal fibrovasküler doku retinal traksiyona neden olabilir ve hatta bazı ciddi vakalarda retinal ayrılma ile sonuçlanabilir. Çoğu olguda anormal fibrovasküler doku az miktarda rezidü bırakarak geriler. Vasküler endotelial growth faktör (VEGF) ve diğer sitokinler normal retinal damar gelişiminin yanı sıra anormal damar gelişiminde ve neovaskülarizasyonda da etkilidirler (10, 11). VEGF ile birlikte retinal anjiyogenezde önemli etkisi olan diğer bir faktör insülin benzeri büyüme faktörü - I (IGF-I)'dir. Azalmış IGF-I düzeyinin PR gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (12).

Düşük IGF-I düzeyinde damar gelişimi duraksar, avasküler retina hipoksik hale gelir, VEGF düzeyi artar, daha sonra matürasyonla birlikte IGF-I artmaya başlar ve kritik düzeye geldiğinde neovaskülarizasyon tetiklenir.

Bu çalışmada ünitemizdeki 32 gebelik haftası ya da 1500 g altında doğan preterm yenidoğanlarda PR sıklığını belirlemeyi ve tedavi gerektiren ciddi PR vakaları ile tedavisiz gerileyen PR vakalarının risk faktörleri açısından karşılaştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Zeynep Kamil Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesinde, 1 Ocak 2011 ve 27 Aralık 2014 tarihleri arasında PR risk grubunda olması nedeniyle taranan hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Hastaların antenatal ve klinik özellikleri ve PR tarama sonuçları SPSS 17.0 (Statistical Package for the Social Sciences 17) programına kaydedildi. Hastalar doğum ağırlığı ve gebelik haftasına göre sınıflandırılarak PR sıklığı belirlendi. Bilgilendirilmiş onam işlem öncesi her anne ve baba yazılı olarak alındı.

Ünitemizde PR muayenesi ≤ 32 gebelik haftası veya ≤ 1500 g doğum ağırlığı olan tüm yenidoğanlara ve > 32 gebelik haftası olan ancak uzun süreli oksijen kullanımı gibi risk faktörleri nedeniyle takip eden hekim tarafından PR muayenesi olması gerektiği düşünülen diğer yenidoğanlara yapılmaktadır. Bu çalışmada ise sadece ≤ 32 gestasyon haftası veya ≤ 1500 g doğum ağırlığı ile doğan preterm değerlendirilmiştir. 22-26 gebelik haftası arasında doğan-

larda postmenstrüel 30 haftada, ≥ 27 gebelik haftası ve sonrasında doğanlar da ise postnatal 4. hafta tamamlandığında PR taraması yapılmaktadır.

PR muayeneleri yenidoğan göz muayenesi konusunda uzmanlaşmış deneyimli bir oftalmolog tarafından indirekt oftalmoskop ile yapıldı. Pupillalar muayeneden en az yarım saat öncesinden fenilefrin ve siklopentolat damlalar ile dilate edildi. Ayrıca lokal anestetik damla ve periferik retinanın görülebilmesi için skleral depresör kullanıldı. Gözün manipülasyonu ve kullanılan göz damlaları bradikardi ve aritmiye neden olabileceğinden işlem sırasında ve sonrasında monitörize takip edildiler.

Uluslararası PR sınıflaması (International Classification for Retinopathy of Prematurity = ICROP) hastalığın yaygınlık ve ciddiyetini göstermede tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır (13). Bu sınıflamada dört özelliğe bakılmaktadır; 1. Zone (Bölge): hastalığın yerini optik diske göre retinal yüzeyde tanımlar, 2. Stage (Evre): Hastalık ciddiyetini en hafiften (Evre I, beyaz düz demarkasyon hattı) en ağıra (Evre V, total retinal ayrılma), 3. Extent (Yayılm): Retinal yüzeyi 12 saat dilimine ayırarak yayılımı saat kadranı olarak belirtir, 4. Plus hastalık (Artı hastalık); Ciddi hastalığı gösteren en önemli belirteç.

Eşik hastalık daha önceki yıllarda tedavi verilmesi gereken durum için kullanılırdı. Ancak şimdi yüksek ciddi hastalık riski taşıyan eşik öncesi PR'de (Tip I PR) tedaviye başlanmaktadır. Tip I PR; 1. Evreden bağımsız olarak Zon I'de plus hastalık olması, 2. Zon I'de plus hastalık olmaksızın evre III hastalık olması, 3. Zon II'de plus hastalık ile evre II ya da III PR, olarak tanımlanmaktadır (14). PR tedavisinde lazer fotokoagülasyon ya da intravitreal bevacizumab uygulandı.

PR nedeniyle tedavi gereksinimi olan ve olmayan vakalar PR şiddeti ile ilgili olduğu düşünülen risk faktörleri açısından karşılaştırıldılar. Sepsis tanısı klinik bulgular ya da kan kültür pozitifliği ile konuldu. Tansfüzyon risk faktörü iki veya daha fazla eritrosit süspansiyonu verilmesi olarak tanımlandı. Tüm bebeklere transfontanel ultrasonografi yapıldı ve intraventricüler kanama (İVK) Papile Sınıflaması'na göre sınıflandırıldı (15). Patent duktus arteriosus (PDA) tanısı ekokardiyografi ile konuldu. Nekrotizan enterokolit (NEK) tanısında Bell sınıflaması kullanıldı (16). Bronkopulmoner displazi (BPD) tanısında Bancalari Kriterleri kullanıldı (17).

İstatistiksel Analiz

SPSS 17.0 programı kullanılarak ciddi PR nedeniyle tedavi verilen vakalar ile tedavi gereksinimi olmayan vakalar risk faktörleri açısından tekli oran karşılaştırmaları (bağımsız gruplar Student T ve Ki-kare testleri) ile kıyaslandı. Anlamlı fark bulunan risk faktörleri lojistik regresyon analizi ile incelenerek bağımsız risk faktörleri saptandı.

BULGULAR

Ünitemizde 4 yıllık sürede gebelik yaşı ≤ 32 hafta ya da doğum ağırlığı ≤ 1500 g olan 1114 hastadan 210'u ilk PR muayenesi olmadan kaybedilirken 16 hasta ise PR muayenesi yapılmadan sevk edildi. PR muayenesi yapılamayan 226 hasta değerlendirme dışı bırakıldığında PR riski nedeniyle 888 hasta tarandı. Bu hastalardan PR saptanan 386 hastanın (% 43.5) ortalama gebelik yaşı 28.6 ± 1.9 hafta ve doğum kilosu 1085 ± 287 g iken PR saptanmayan 502 hastanın (% 56.5) ise 30.3 ± 1.7 hafta ve 1413 ± 298 g bulundu. PR saptanan hastaların % 50.3'ü, saptanmayanlarınsa % 50.6'sı erkekti. Gebelik haftası ve doğum ağırlığına göre PR insidansı Tablo 1'de gösterildi.

Tablo 1: Prematüre retinopatisi için taranan hastaların doğum ağırlığı ve gebelik haftasına göre dağılımı.

	PR (+) (n= 386, %43.5)	PR (-) (n= 502, %56.5)	Toplam (n= 888)
Doğum ağırlığı (n,%)	1085 \pm 287	1413 \pm 298	
500 - 750 gram	45 (72.6)	17 (27.4)	62
751 - 1000 gram	123 (75.9)	39 (24.1)	162
1001 - 1250 gram	115 (59.9)	77 (40.1)	192
1251 - 1500 gram	64 (29.8)	151(70.2)	215
1501 - 2000 gram	39 (15.2)	218 (84.8)	257
Gebelik haftası (n,%)	28.6 \pm 1.9	30.3 \pm 1.7	
23< - \leq 26 hafta	40 (75.5)	13 (24.5)	53
26< - \leq 28 hafta	120 (73.2)	44 (26.8)	164
28< - \leq 30 hafta	113 (57.4)	84 (42.6)	197
30< - \leq 32 hafta	113 (23.8)	361 (76.2)	474

PR: Prematüre retinopatisi.

PR saptanan 386 hastadan tedavi alan 114 (%29.5) hastanın ortalama gebelik yaşı 27.43 ± 2.03 hafta ve doğum kilosu 969 ± 276 g iken tedavi almayan 272 hastanın ise 29.07 ± 1.73 hafta ve 1134 ± 278 g bulundu (Tablo 2).

Tablo 2: Prematüre retinopatisi saptanan hastaların tedavi durumuna göre doğum ağırlığı ve gebelik haftasına göre dağılımı.

	Tedavi (+) (n= 114, %29.5)	Tedavi (-) (n= 272, %70.5)	Toplam (n= 386)
Doğum ağırlığı (n,%)	969 \pm 276	1134 \pm 278	
500 - 750 gram	25 (55.6)	20 (44.4)	45
751 - 1000 gram	45 (36.6)	78 (63.4)	123
1001 - 1250 gram	26 (22.6)	89 (77.4)	115
1251 - 1500 gram	11 (17.2)	53 (82.8)	64
1501 - 2000 gram	7 (17.9)	32 (82.1)	39
Gebelik haftası (n,%)	27.43 \pm 2.03	29.07 \pm 1.73	
23< - \leq 26 hafta	28 (70)	12 (30)	40
26< - \leq 28 hafta	45 (37.5)	75 (62.5)	120
28< - \leq 30 hafta	25 (22.1)	88 (77.9)	113
30< - \leq 32 hafta	16 (14.2)	97 (85.8)	113

PR: Prematüre retinopatisi.

PR için taranan hastalarımızda (n= 888) ciddi retinopati nedeniyle tedavi verilenlerin (n= 114) oranı % 12.8 olarak saptandı.

PR saptanan 386 hastanın 221 (%57.3)'inde Evre I, 118 (%30.6)'inde Evre II ve 46 (%11.9)'sında ise Evre III PR saptandı. Ünitemizde bu süre içerisinde Evre 4 ya da 5 PR saptanmadı. Doğum ağırlığı ve gebelik haftasına göre PR görülen yenidoğanların evrelere göre dağılımı Tablo 3'de gösterilmiştir. PR sıklığı <1000 g pretermelerde %75 ve <28 gebelik haftası pretermelerde ise %73.7 bulundu.

Tablo 3: Doğum ağırlığı ve haftasına göre prematüre retinopatisi saptanan preterm yenidoğanların evrelere göre dağılımı.

	Evre I	Evre II	Evre III	Toplam
Doğum ağırlığı (n,%)				
500 - 750 gram	16 (35.6)	20 (44.4)	9 (20)	45
751 - 1000 gram	60 (48.8)	45 (36.6)	17 (13.8)	123
1001 - 1250 gram	73 (63.5)	33 (28.7)	9 (7.8)	115
1251 - 1500 gram	46 (71.9)	13 (20.3)	5 (7.8)	64
1501 - 2000 gram	26 (66.7)	7 (17.9)	6 (15.4)	39
Gebelik haftası (n,%)				
23< - \leq 26 hafta	16 (40)	19 (47.5)	5 (12.5)	40
26< - \leq 28 hafta	56 (46.7)	44 (36.7)	19 (15.8)	120
28< - \leq 30 hafta	71 (62.8)	32 (28.3)	10 (8.8)	113
30< - \leq 32 hafta	78 (69)	23 (20.4)	12 (10.6)	113

PR saptanan 386 preterm yenidoğanın 114 (%29.5)'üne tedavi uygulandı. Tedavi alan pretermelerin 66 (%57.9)'sı erkekti. Bu pretermelerin ortalama gebelik yaşı 27.43 ± 2.03 hafta ve ortalama doğum ağırlığı ise 969 ± 276 g bulunurken tedavi almayanların ise gebelik yaşı 29.07 ± 1.73 hafta ve doğum ağırlığı 1134 ± 278 g bulundu. Tekli oran karşılaştırılmalarında gebelik yaşı, doğum ağırlığı, erkek cinsiyet, antenatal steroid yokluğu, canlandırma, koryoamniyonit, RDS, inotrop kullanımı, eritrosit transfüzyonu, sepsis, PDA, evre 3-4 İVK, evre 2-3 NEK ve toplam oksijen verilme süreleri istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu (Tablo 4). 28 hafta altı retinal girişim oranı %45.6 (73/160) iken, 28 hafta üstünde ise %18.1 (41/226)'e düştüğü görüldü. 1250 g altında doğan preterm yenidoğanlarda retinal girişim gereksinimi %33.9 (96/283)'iken, 1000 g altında bu oran %41.7 (70/168) saptandı.

Tek değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan değişkenlere lojistik regresyon analizi yapıldığında ise gebelik yaşı (RR: 0.74, % 95 Cİ: 0.63-0.87), erkek cinsiyet (RR: 1.9, % 95 Cİ: 1.14-3.17) ve eritrosit transfüzyonu (RR: 2.52, % 95 Cİ: 1.3-4.9) PR için bağımsız risk faktörleri olarak tespit edildi (Tablo 5).

Tablo 4: Ciddi prematüre retinopatisi nedeniyle tedavi uygulanan hastalar ile tedavi uygulanmayan prematüre retinopatili hastaların risk faktörleri açısından karşılaştırılması.

	Tedavi alan (n= 114, %29.5)	Tedavi almayan (n= 272, %70.5)	P
Gebelik yaşı (hafta)	27.43 ± 2.03	29.07 ± 1.73	<0.001
Doğum ağırlığı (gram)	969 ± 276	1134 ± 278	<0.001
SGA, n (%)	13 (11.4)	36 (13.2)	0.622
İUGR, n (%)	11 (9.6)	32 (11.8)	0.547
Erkek, n (%)	66 (57.9)	128 (47.1)	0.05
Prenatal bakım, n (%)	64 (56.1)	117 (43)	0.018
Çoğul gebelik, n (%)	20 (17.5)	59 (21.7)	0.357
Antenatal steroid yokluğu, n (%)	42 (36.8)	69 (25.4)	0.023
EMR, n (%)	40 (35.1)	74 (27.2)	0.121
Oligohidramniyoz, n (%)	11 (9.6)	38 (14)	0.245
Koryoamniyonit, n (%)	13 (11.4)	16 (5.9)	0.06
Preeklampsi, n (%)	28 (24.6)	72 (26.5)	0.566
Vajinal doğum, n (%)	19 (16.7)	30 (11)	0.129
Çoğul gebelik, n (%)	20 (17.5)	59 (21.7)	0.357
Doğumda canlandırma, n (%)	80 (70.2)	131 (48.2)	<0.001
RDS, n (%)	95 (83.3)	195 (71.7)	0.016
Sepsis, n (%)	95 (83.8)	173 (63.6)	<0.001
MV, n (%)	101 (84.9)	219 (70.6)	0.002
MV süresi, (gün)	13.7 ± 15.8	4.4 ± 8.8	<0.001
MV >7 gün, n (%)	57 (50)	42 (15.4)	<0.001
Noninvaziv ventilasyon, n (%)	106 (93)	252 (92.6)	0.908
Noninvaziv ventilasyon süresi, (gün)	15 ± 12.9	8 ± 9.2	<0.001
Toplam oksijen tedavi süresi, (gün)	39.4 ± 26.8	22.3 ± 17.1	<0.001
İnotrop kullanımı, n (%)	57 (50)	77 (28.3)	<0.001
Tam enteral beslenme geçiş süresi, (gün)	19.4 ± 12.3	14.2 ± 7.1	<0.001
Total parenteral beslenme süresi, (gün)	18.8 ± 14.5	13.1 ± 7.9	<0.001
PDA medikal tedavi gerektiren, n (%)	54 (47.4)	77 (28.3)	<0.001
PDA ligasyon, n (%)	7 (6.1)	7 (2.6)	0.087
İVK, n (%)	55 (48.2)	75 (27.6)	<0.001
Evre 3-4 İVK, n (%)	18 (15.8)	16 (5.9)	0.002
NEK evre 2-3, n (%)	4 (3.5)	3 (1.1)	0.106
BPD, n (%)	72 (63.2)	73 (26.8)	<0.001
Ağır BPD, n (%)	8 (7)	9 (3.3)	0.105
Eritrosit transfüzyon, n (%)	93 (81.6)	134 (49.3)	<0.001
Eritrosit transfüzyon sayısı	3.8 ± 3.8	1.2 ± 1.8	<0.001
Eritrosit transfüzyonu 2'den fazla, n (%)	82 (71.9)	77 (28.3)	<0.001
Trombosit transfüzyonu, n (%)	46 (40.4)	40 (14.7)	<0.001
Trombosit transfüzyon sayısı	1.2 ± 2.6	0.3 ± 0.90	<0.001

SGA: gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlığı, İUGR: intrauterine gelişme geriliği, EMR: erken membrane rüptürü, RDS: respiratuar distress sendromu, PDA: patent duktus arteriyozus, İVK: intraventriküler kanama, NEK: nekrotizan enterokolit, BPD: bronkopulmoner displazi.

Tablo 5: Prematüre retinopati tedavisinde etkili bağımsız risk faktörleri.

	OR	%95 Cİ	P
Gebelik yaşı	0.74	0.63-0.87	<0.001
Erkek cinsiyet	1.9	1.14-3.17	0.014
Eritrosit transfüzyonu	2.52	1.3-4.9	0.007

PR: Prematüre retinopatisi.

TARTIŞMA

PR tanısı alan yenidoğanların sayısı artmaktadır. Bir çalışmada, çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda herhangi bir evre PR insidansı 1990 yılında 12.8/1000 iken 2011 yılına gelindiğinde 125.5/1000'e yükseldiği bulunmuş (18). Çalışmacılar bu durumu pretermilerin sağ kalım oranlarının ve PR farkındalığının artması ve PR tarama programlarının uygulanmasına bağlamışlar.

Ünitemizde, ≤ 32 gebelik haftası ya da ≤ 1500 g doğum ağırlığı olan preterm yenidoğanlarda, 4 yıllık sürede PR sıklığı %43.5 saptandı. PR sıklığı ile ilgili farklı ülkelerden değişik oranlar açıklanmaktadır. 1989 - 1997 yılları arasında yapılmış olan tek merkezli bir çalışmada, 37 gebelik haftası altında doğan 951 preterm yenidoğan PR açısından değerlendirilmiş, %21'inde PR ve %5'inde ciddi (evre 3 ve üzeri) PR saptanmış. Gebelik yaşı 32 hafta üstü doğanlarda PR ve 28 hafta üstü doğanlarda ise retinal girişim gerektiren PR saptanmamış (19). Amerika Birleşik Devletlerinde, 2000-2002 yılları arasında yapılan çok merkezli bir çalışmada, 1251 g altında doğum ağırlığı ile doğan pretermelerde PR sıklığı %68 ve ciddi PR sıklığı %36 bulunurken, bizim çalışmamızda bu oranlar sırasıyla %68 ve %12.4 bulundu. Aynı çalışmada, PR sıklığı 32 hafta üstünde %8, 27-31 hafta arasında %19 ve 27 hafta ve altında ise %43 saptanmış (20). Yeni Zellanda ve Avustralya'dan yapılan bir kohort çalışmasında ise 32 gebelik haftası altında PR sıklığı %10 saptanırken ciddi PR sıklığı 27 gebelik haftasında %3 iken, 24 gebelik haftasında ise %34 olarak bulunmuş (21). CRYO-ROP çalışmasında PR sıklığı <1000 g %81.6, <28 gebelik haftası %80 bulunmuştur (3). Bizim çalışmamızdaki PR insidansı ise doğum ağırlığı <1000 g %75 ve doğum haftası <28 hafta %73.7 bulundu.

Gelişmiş ülkelerden verilen bu örneklerde 32 gebelik haftası üzerinde PR geliştirme riski olmadığı görülmektedir. Buna ek olarak 28 hafta üzerinde doğan hafif PR vakalarında retinal girişim gereksinimi olmamaktadır. Gelişmiş ülkelere göre kaynakları kısıtlı olan ülkelere, ciddi PR doğum ağırlığı ve haftası daha ileri olan yenidoğanlarda görülebilmektedir. Düşük, orta ve yüksek gelişmişlik düzeyine sahip ülkelerin oftalmologları tarafından yapılan gözlemsel bir çalışmada, ciddi PR olan yenidoğanların ortalama doğum ağırlığı gelişmekte olan ülkelere (900 g) gelişmiş ülkelere (750 g) göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (6). Bizim çalışmamızda retinal girişim gerektiren pretermilerin ortalama doğum ağırlığı 969 g olarak bulunmuştu. Benzer şekilde ciddi PR olan pretermilerin doğum haftası gelişmekte olan ülkelere göre daha ileri bulunmuştur.

Ülkemizden değişik merkezlerden yapılan çalışmalarda PR sıklığı %15.4-32.7-36.3 gibi farklılıklar göstermektedir (22-24). Kavurt ve arkadaşları (22) 2010 yılında PR sıklığını %15.4 bulurken (doğum ağırlığı; 1111 ± 251 g ve gebelik haftası; 28.8 ± 2.2 hafta), biz 4 yıllık süredeki PR sıklığını

%43.5 (doğum ağırlığı; 1085 ± 287 g ve gebelik haftası; 28.6 ± 1.9 hafta) olarak daha yüksek bulduk. Ciddi PR nedeniyle tedavi gereksinim oranlarına bakıldığında bizim çalışmamızda oran yine daha yüksek bulundu (%19.5'a karşı %29.5). Benzer zamanlarda aynı ülkeden yapılmasına rağmen, bu iki çalışmadaki PR sıklığının farklı olması bizim çalışmamızda BPD, İVK, sepsis, oksijen tedavi süresi gibi ilgili risk faktörlerinin daha yüksek oranda olmasına bağlı olduğunu düşündük.

PR gelişiminde en önemli risk faktörü prematüredir. Bununla birlikte çok sayıda başka risk faktörleri tanımlanmıştır. Çok değişkenli analizlerde; düşük doğum ağırlığı, düşük doğum haftası, bir haftadan uzun süren solunum desteği, sürfaktan kullanımı, fazla hacimli kan transfüzyonu, kümülatif hastalık ciddiyeti, düşük kalori alımı, hiperglisemi ve insülin tedavisi PR gelişimi için bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur (25-27). Ünitemizde PR nedeniyle tedavi edilen yenidoğanlarda düşük doğum haftası ve ağırlığı, erkek cinsiyet, antenatal steroid yokluğu, koryoamniyonit, RDS, sepsis, mekanik ventilasyon, toplam oksijen kullanım süresi, PDA, İVH, eritrosit ve trombosit transfüzyonu risk faktörleri olarak saptanırken lojistik regresyon analizi sonucunda ise düşük gestasyon haftası, erkek cinsiyet, eritrosit transfüzyonu ve antenatal steroid yokluğu bağımsız risk faktörleri olarak tespit edildi.

Diğer muhtemel etkili risk faktörleri olarak sepsis, kan gazı ölçümlerinde dalgalanmalar, İVK, BPD, sistemik fungal enfeksiyonlar ve prematüre anemisi için erken dönemde eritropoietin kullanımı gösterilmiştir. Postnatal büyümenin yavaş olması ve serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin yüksek olması PR riski yüksek olan yenidoğanların tanımlanmasında kullanılmaktadır (28).

Artmış arteriyel oksijen basıncının PR'ye katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte prematürelde hedef oksijen basıncının tayin edilmesinde PR tek etken değildir, hedef oksijen basıncının aşırı düşürülmesi durumunda mortalitenin arttığı gösterilmiştir. Enfeksiyonlar PR gidişatını kötüleştirebilir. Bir çalışmada, özellikle kandida enfeksiyonu geçiren yenidoğanların eşik hastalık ve cerrahi müdahale gerektiren PR geliştirme olasılığı daha yüksek bulunmuştur (29).

Sonuç olarak teknolojik gelişmeler ve yenidoğan bakımındaki iyileşmelere paralel olarak daha düşük doğum haftasındaki preterm yenidoğanların sağ kalım oranlarının artmasıyla PR sıklığında azalma sağlanamamıştır. Bu bağlamda PR'ye neden olan faktörlerin belirlenmesi ve bu faktörlerin azaltılmasına çalışılması gelecekte PR sıklığının azaltılmasını sağlayabilir. PR tarama programları, ailelerin bilinçlendirilmeleri ve preterm yenidoğan takibi yapan hekim ve oftalmologların birlikte çalışması sonucu etkin tedavinin zamanında sağlanmasıyla görme kayıpları önenebilir.

KAYNAKLAR

1. Terry TL. Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens. I. Preliminary report. *Am J Ophthalmol.* 1942;25:203-4.
2. Steinkuller PG, Du L, Gilbert C, et al. Childhood blindness. *JAAPOS.* 1999;3(1):26-32.
3. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, et al. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology.* 1991;98:1628-40.
4. Chawla D, Agarwal R, Deorari A, et al. Retinopathy of prematurity. *Indian J Pediatr.* 2012;79(4):501-9.
5. Gilbert C, Fielder A, Gordillo L, et al. ; International NO-ROP Group. Characteristics of infants with severe retinopathy of prematurity in countries with low, moderate, and high levels of development: implications for screening programs. *Pediatrics.* 2005;115(5):518-25.
6. Hungi B, Vinekar A, Datti N, et al. Retinopathy of Prematurity in a rural Neonatal Intensive Care Unit in South India-a prospective study. *Indian J Pediatr.* 2012;79(7):911-5.
7. Akçakaya AA, Yaylali SA, Erbil HH, et al. Screening for retinopathy of prematurity in a tertiary hospital in Istanbul: incidence and risk factors. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2012;49(1):21-5.
8. Küçükercilioğlu M, Mutlu FM, Sarıcı SU, et al. Frequency, risk factors and outcomes of retinopathy of prematurity in a tertiary care hospital in Turkey. *Turk J Pediatr.* 2013;55(5):467-74.
9. Bas AY, Demirel N, Koc E, et al. ; TR-ROP Study Group. Incidence, risk factors and severity of retinopathy of prematurity in Turkey (TR-ROP study): a prospective, multicentre study in 69 neonatal intensive care units. *Br J Ophthalmol.* 2018 Mar 8. pii: bjophthalmol-2017-311789. doi:10.1136/bjophthalmol-2017-311789. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29519879.
10. Young TL, Anthony DC, Pierce E, et al. Histopathology and vascular endothelial growth factor in untreated and diode laser-treated retinopathy of prematurity. *J AAPOS.* 1997;1:105-10.
11. Pierce EA, Foley ED, Smith LE. Regulation of vascular endothelial growth factor by oxygen in a model of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol.* 1996;114:1219-28.
12. Hellstrom A, Perruzzi C, Ju M, et al. Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001;98:5804-8.
13. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol.* 2005;123:991-9.
14. Early Treatment For Retinopathy Of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol.* 2003;121(12):1684-94.
15. Papile LA, Burstein J, Burstein R, et al. Incidence and evolution of the subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr.* 1978;92:529-34.
16. Walsh M, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am.* 1986;33:179-201.
17. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:1723-9.
18. Painter SL, Wilkinson AR, Desai P, et al. Incidence and treatment of retinopathy of prematurity in England between 1990 and 2011: database study. *Br J Ophthalmol.* 2015;99:807-11.
19. Hussain N, Clive J, Bhandari V. Current incidence of retinopathy of prematurity, 1989-1997. *Pediatrics.* 1999;104:e26.
20. Good WV, Hardy RJ, Dobson V, et al. The incidence and course of retinopathy of prematurity: findings from the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Pediatrics.* 2005;116:15-23.
21. Darlow BA, Hutchinson JL, Henderson-Smart DJ, et al. Prenatal risk factors for severe retinopathy of prematurity among very preterm infants of the Australian and New Zealand Neonatal Network. *Pediatrics.* 2005;115:990-6.
22. Kavurt S, Yücel H, Hekimoğlu E, et al. Prematüre retinopatisi gelişen olgularda risk faktörlerinin değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2012; 55:125-31.
23. Sarikabadayi YU, Aydemir Ö, Özen ZT, et al. Screening for Retinopathy of Prematurity in a Large Tertiary Neonatal Intensive Care Unit in Turkey: Frequency and Risk Factors. *Ophtalmic Epidemiology.* 2011;18(6):269-74.
24. Özbek E, Genel F, Atlıhan F, et al. Yenidoğan yoğun bakım ünitemizde prematüre retinopatisi insidansı, risk faktörleri ve izlem sonuçları. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast Dergisi.* 2011;1(1):7-12.
25. Seiberth V, Linderkamp O. Risk factors in retinopathy of prematurity. a multivariate statistical analysis. *Ophthalmologica.* 2000;214(2):131-5.
26. Hagadorn JI, Richardson DK, Schmid CH, et al. Cumulative illness severity and progression from moderate to severe retinopathy of prematurity. *J Perinatol.* 2007;27:502-9.
27. Kaempff JW, Kaempff AJ, Wu Y, et al. Hyperglycemia, insulin and slower growth velocity may increase the risk of retinopathy of prematurity. *J Perinatol.* 2011;31:251-7.
28. Löfqvist C, Hansen-Pupp I, Andersson E, et al. Validation of a new retinopathy of prematurity screening method monitoring longitudinal postnatal weight and insulin-like growth factor I. *Arch Ophthalmol.* 2009;127:622-7.
29. Bharwani SK, Dhanireddy R. Systemic fungal infection is associated with the development of retinopathy of prematurity in very low birth weight infants: a meta-review. *J Perinatol.* 2008;28:61-6.

Oftalmopleji ile Başvuran Pediatrik Olguda Nadir Bir Neden: İdiyopatik Orbital Miyozit

A Rare Cause Of Ophthalmoplegia in A Pediatric Case: Idiopathic Orbital Myositis

Emek Uyur YALÇIN¹, Nilüfer Eldeş HACİFAZLIOĞLU¹, Hatice AKAY², Hacer AKTÜRK³,
Gökhan ÇELİK⁴, Feyza Mediha YILDIZ¹

1. Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Bölümü, İstanbul, Türkiye
2. Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye
3. Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hast. Böl., İstanbul, Türkiye
4. Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Bölümü, İstanbul, Türkiye
5. Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZET

İdiyopatik orbital miyozit; çocuklarda oldukça seyrek görülen, nedeni tam olarak bilinmeyen, otoimmün olduğu düşünülen bir hastalıktır. Olguların çoğunda kortikosteroidler hızlı ve dramatik düzelme sağlamaktadır. Bu vaka takdiminde; baş ağrısı ve orbital ağrı yakınması ile başvuran, nörolojik incelemesinde sağ gözde dışa bakışta, sol gözde ise aşağı bakışta kısıtlılık saptanan, klinik izlemde nonsteroid antiinflamatuar tedavi ile düzelme gözlenen, idiyopatik orbital miyozit tanısı alan on bir yaşında bir çocuk olgu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: idiyopatik orbital miyozit, orbital ağrı, oftalmopleji, baş ağrısı

ABSTRACT

Idiopathic orbital myositis is a disease with unknown etiology, but it is thought to be an autoimmune disease, which is rarely seen among children. In most cases, corticosteroids provide a rapid and dramatic improvement. In this case report, we present an 11-year-old girl who admitted to our clinic with headache and orbital pain. Her neurologic examination revealed restriction of the outside glance on the right eye and restriction of the down glance on the left eye. Finally, she was diagnosed as idiopathic orbital myositis and improved with nonsteroidal anti-inflammatory treatment.

Keywords: idiopathic orbital miyozit, orbital pain, ophthalmoplegia, headache

GİRİŞ

İdiyopatik orbital miyozit; ilk kez 1903 yılında Gleason tarafından tanımlanmış olan, bir veya birkaç ekstra okuler kasın inflamasyonu ile karakterize otoimmün bir hastalıktır (1). İdiyopatik orbital miyozit, nonspesifik orbital inflamatuvar (NSOI) sendromun bir alt grubu olarak değerlendirilmekte ve çocuklarda seyrek olarak görülmektedir (2-4). Bu vaka takdiminde; baş ağrısı, orbital ağrı ve oftalmopleji nedeni ile başvuran, klinik ve radyolojik olarak idiyopatik orbital miyozit tanısı alan bir olgu sunulmaktadır.

İletişim:

Sorumlu Yazar: Emek Uyur YALÇIN

Adres: Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Arşt. Hastanesi, Çocuk Nöroloji Bölümü, 34668, Üsküdar İstanbul
Tel: +90 (216) 391 06 80

E-Posta: emekuyur@gmail.com

Makale Geliş: 26.01.2018

Makale Kabul: 30.07.2018

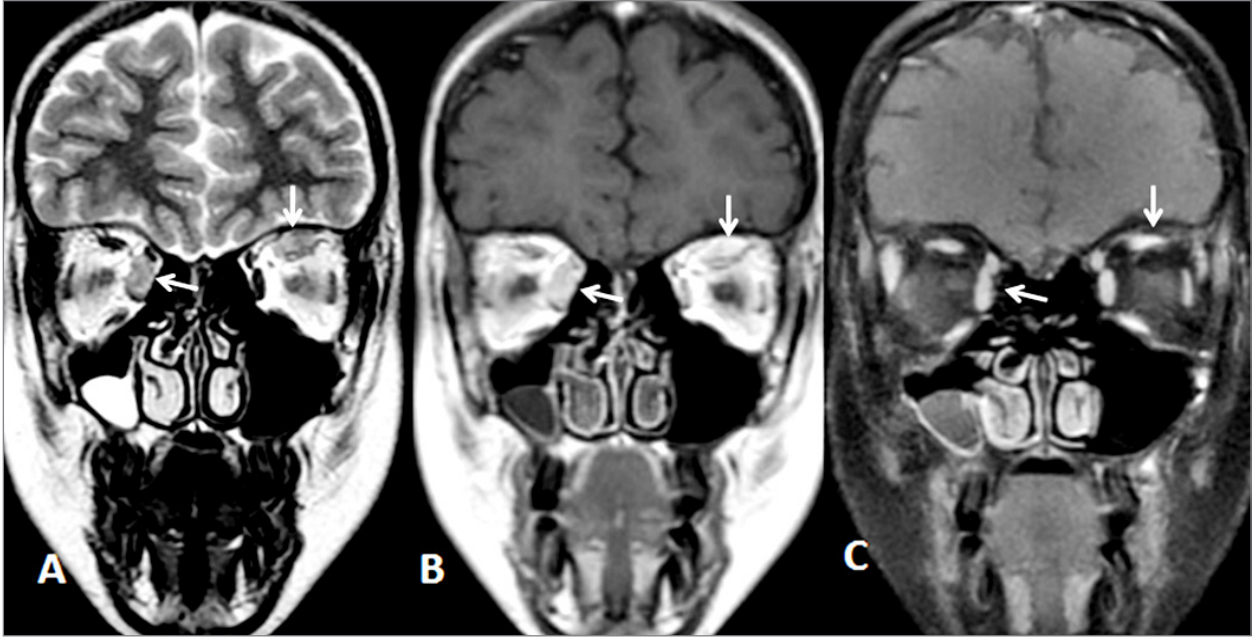
DOI: <http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.384700>

OLGU

On bir yaşında kız hasta; bir hafta önce başlayan baş ağrısı ve gözlerde ağrı yakınmaları ile Zeynep Kamil Kadın Doğum ve Çocuk hastanesi acil polikliniğine başvurdu. Başvurudan üç gün önce sağ gözde kızarıklık olduğu öğrenilen hastanın yapılan fizik incelemesinde, sağ gözde dışa bakışta, sol gözde ise aşağı bakışta kısıtlılık saptandı. Hastanın diplopi, görmede azalma gibi bir yakınması bulunmamaktaydı. Hastanın direkt ve indirekt ışık refleksi her iki gözde pozitif, anizokorisi yoktu. Oftalmolojik muayenesinde her iki gözde görme keskinlikleri tam, ön segment ve arka segment muayeneleri doğaldı. Diğer sistem incelemeleri normaldi. Öyküsünde yakın zamanda geçirilmiş travma, enfeksiyon, ilaç alımı ve sistemik hastalık öyküsü yoktu. Özgeçmişinde bir özellik bulunmayan hastanın, babasının erişkin yaşta başlayan nefrotik sendrom nedeni ile takipli olduğu öğrenildi.

Laboratuvar incelemelerinde; lökosit sayısı 8050/mm³, hemoglobin 14.9 gr/dl, trombosit sayısı: 412000/mm³ idi. Periferik yayması normal olarak değerlendirildi. Sedimentasyon hızı 52 mm/saat, C-reaktif protein ise 0.8 mg/dl olarak saptandı. Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, serum elektrolitleri, kreatin kinaz, laktat dehidrogenaz değerleri normal sınırlardaydı.

Akut ve ağrılı oftalmopleji ayırıcı tanısında yer alan intrakraniyal kitle, arteriovenöz fistül, anevrizma, kanama, kavernöz sinüstrombozu gibi nedenleri dışlamak amacı ile kranyal MRG (Magnetik Rezonans Görüntüleme) ve kraniyal MRVenografi yapıldı. İntrakraniyal ya da vasküler patoloji saptanmadı. Ancak kraniyal MRG'de sağ medial rektus ve sol superior oftalmik kas gruplarında kalınlaşma ve intravenöz kontrast madde sonrası boyanma izlendi. (Resim 1A ve B). Tiroid oftalmopatisini dışlamak amacıyla bakılan anti-TPO ve anti-TG antikoları negatif, tiroid fonksiyon testleri ve tiroid ultrasonografisi normal olarak değerlendirildi. Vaskülit ve kollajen doku hastalıklarıyla birliktelik gösteren sendromlar açısından bakılan antinükleer antikor, romatoid faktör, çift zincirli DNA antikoru negatif olarak saptandı. Toksoplazma, sitomegalovirüs, herpes virüs ve ebstein-barr virüs serolojileri negatif bulundu.



Tablo 1: A-B. Koronal T2A ve kontrastlı T1A görüntüde, sağ medial rektus ve sol superior oftalmik kas gruplarında (beyaz ok) kalınlaşma ve İVKM sonrası boyanma izlenmektedir. **C.** Antienflamatuar tedavi sonrası 1. ayda koronal yağ baskılı kontrastlı T1 A görüntüde tutulan kas gruplarında (beyaz ok) inflamasyon bulgularında belirgin gerileme izlenmektedir.

Yapılan bu tetkiklerin ışığında hastaya idiyopatik orbital miyozit tanısı konuldu. Hastaya 15 mg/kg/günden oral ibuprofen tedavisi başlandı, izlemin 3. gününde hastanın oftalmoparezisinde azalma olması nedeni ile steroid tedavisine başlanmadı ve non-steroid antiinflamatuvar tedaviye devam edildi. Tedavinin ikinci haftasının sonunda göz hareketleri tamamen normale döndü. Antienflamatuar tedavi sonrası 1. ayda çekilen orbital MRG'de inflamasyon bulgularında belirgin gerileme gözlemlendi (Resim-1C). Hasta rekürrens olasılığı nedeniyle kliniğimizde izlenmeye devam edilmektedir.

TARTIŞMA

İdiyopatik orbital miyozit, herhangi bir lokal veya sistemik neden olmaksızın ekstraoküler kasların inflamasyonudur (1). Çocukluk yaş grubunda seyrek görülen bir hastalık olup, 18 yaş altı olgular tüm vakaların %6-17'sini oluşturmaktadır (4). Kızlarda erkeklere oranla iki kat daha siktir (6-10). Orbital patolojiler arasında, lenfoproliferatif hastalık ve tiroid oftalmopatisinden sonra en sık görülen orbital patolojidir (5).

İdiyopatik orbital miyozit tanısı klinik ve radyolojik bulgular eşliğinde diğer nedenlerin dışlanması ile konulur. Hastalığın en önemli semptomu bu olguda da olduğu gibi göz hareketleri ile oluşan ağrıdır. Bunun dışında ptozis, diplopi, propitozis, oftalmopleji, konjunktival kızarıklık ve periorbital ödem saptanan diğer bulgulardır ®.

İdyopatik orbital miyozit bir veya birkaç ekstraoküler kası tutabilmektedir. Genel olarak tek taraflı tutulum daha sık olarak bildirilmekle birlikte, pediatrik idiyopatik orbital miyozit olgularında bilateral tutulum daha sık olarak gözlenmektedir (6-10). Bizim olgumuzda da literatürle uyumlu olarak bilateral ve asimetrik tutulum saptanmıştır.

Orbital miyozit sıklıkla idiyopatik olup, bilinmeyen bir nedenle ortaya çıkan orbital dokuya karşı gelişen otoimmün bir reaksiyondur (11). Seyrek olarak sistemik lupus eritemozus, romatoid artrit, sarkoidozis, Kawasaki Hastalığı, Wegener granulomatozis, skleroderma, poliarteritis nodosa gibi bazı otoimmün hastalıklarla birliktelik gösterebilmektedir (12-16). Ek olarak, herpes gibi bazı viral enfeksiyonların ve grip aşısının da orbital miyozite neden olabileceği bildirilmektedir (17, 18). Hastamızda yakın zamanda yapılmış bir aşı öyküsü bulunmamaktaydı ve adı geçen hastalıklar klinik ve laboratuvar bulguları ile dışlanmıştır.

Hastamızda tiroid hormon testlerinin normal olması, tiroid otoantikörlerinin negatif olması ve MRG bulgularının da eşliğinde tiroid oftalmopatisi tanısından uzaklaşıldı. Tiroid oftalmopatide, genellikle tiroid hormon testlerinde anormallikler tespit edilmesine rağmen, hastaların küçük bir kısmında laboratuvar bulguları normal olabilmektedir. Ayrıca bilateral kas tutulumu, idiyopatik orbital miyozite göre daha sık olarak gözlenmektedir. İki hastalığın ayırıcı tanısında, görüntüleme bulguları yol gösterici olabilmektedir. Kural olmamakla birlikte; tiroid oftalmopatide kas difüz ve düzenli tutulurken, tendon tutulmamaktadır. İdiyopatik orbital miyozitte ise kas tutulumu daha düzensizdir ve ek olarak tendon tutulumu da görülür (19). Ayrıca; tiroid oftalmopatisi olgularında alt rektus, orbital miyozit olgularında ise medial rektus kaslarında tutulum daha sık olarak bildirilmektedir. Olgumuzda ise literatürle uyumlu olarak, sağ gözde medial, sol gözde ise üst rektus kasında tutulum mevcuttu.

Kortikosteroid tedavisine dramatik cevap, idiyopatik orbital miyozit tanısı için patognomonik bir bulgu olarak kabul edilmektedir (11). Tedavide kortikosteroidlere hızlı ve iyi cevap alınmasına rağmen, rekürrens olasılığı hatta bazı olgularda steroid

bağımlılığı veya direnci görülebilmektedir. Ek olarak; hafif vakaların tedavisiz izlenebileceği veya nonsteroid antiinflamatuvar tedavinin de etkili olduğunu bildirilmektedir (20, 21). Steroid tedavisine yanıt alınamayan veya yan etkiler nedeniyle tolere edemeyen hastalarda, alternatif olarak radyoterapi kullanabilmektedir (2).

Bu bilgilerin ışığında, olgumuzda oral non-steroid antiinflamatuvar tedaviye başlandı. İzlemin 3. gününde hastanın oftalmoparezisinde azalma olması nedeni ile hasta steroid tedavisi başlanmadı ve izlemin ikinci haftasının sonunda ise oftalmoparezisin kaybolduğu gözlemlendi. Olgunun altı aylık takip sonrasında nüks görülmemiştir.

Orbital miyozit çocukluk çağında seyrek görülen bir hastalık olmakla birlikte; akut başlangıçlı ağrı, oftalmopleji ve konjunktival kızarıklık yakınmaları ile başvuran hastalarda ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Kortikosteroidler dışında, özellikle pediatrik olgularda oral nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar etkili bir tedavi seçeneği olabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Gleason JE. Idiopathic myositis involving the intraocular muscles. *Ophthalmol Rec*1903;12:471-478)
2. Yuen SJ, Rubin PA. Idiopathic orbital inflammation: distribution, clinical features, and treatment outcome. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 491-499.3.
3. Scott IU, Siatkowski RM. Idiopathic orbital myositis. *Curr Opin Rheumatol* 1997; 9: 504-512.
4. Dylewski JS, Drummond R, Townsend T. Orbital myositis complicating sinusitis: Case report and review. *Can J Infect Dis.* 2001; 12(1):51-3.
5. Weber AL, Romo LV, Sabates NR. Pseudotumor of the orbit. *Clinical, pathologic, and radiologic evaluation. Radiol Clin North Am* 1999; 37: 151-168.
6. Demirtaş E, Kanık A, Eliaçık K, Öztrük S, Çavuşoğlu D, Sarıoğlu B. Bir adolesan olguda idiyopatik orbital miyozit. *Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi dergisi*; 25(3):203-205.
7. Schoser B. Ocular myositis: diagnostic assessment, differential diagnoses, and therapy of a rare muscle disease- five new cases and review. *Clinical Ophthalmology.* 2007; 1: 37-42
8. Turkuoğlu P, Emre S, Fırat A, Bilak S. Bir çocuk olguda idiyopatik orbital miyozit. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi .* 2008; 15: 135-37.
9. Yazıcıoğlu T, Kutlutürk I. Idiopathic orbital myositis in a 9-year-old girl: a case report. *Iran J Pediatr.*2015; 25(3):375
10. Ülger Z, Tosun A, Rala S, Serdaroğlu G, Üretmen Ö, Darcana A, Tekgül H, Gökben S. Çocuklarda idiyopatik orbital miyozit: Bir vaka takdimi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2006;49:117-120
11. Rubin PA, Foster CS. Etiology and management of idiopathic orbital inflammation. *Am J Ophthalmol* 2004; 138: 1041-1043.
12. Lacey B, Chang W, Rootman J. Nonthyroid causes of extraocular muscle disease. *Surv Ophthalmol* 1999; 44: 187-213.10.
13. Serop S, Vianna RN, Claeys M, De Laey JJ. Orbital myositis secondary to systemic lupus erythematosus. *Acta Ophthalmol* 1994; 72: 520-523.
14. Nabili S, McCarey DW, Browne B, Capell HA. A case of orbital myositis associated with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 938-939.
15. Arnett FC, Michels RG. Inflammatory ocular myopathy in systemic sclerosis (scleroderma): a case report and review of the literature. *Arch Intern Med* 1973; 132: 740-743.
16. Lin H, Burton EM, Felz MW. Orbital myositis due to Kawasaki's disease. *Pediatr Radiol* 1999; 29: 634-636.
17. Volpe NJ, Shore JW. Orbital myositis associated with herpes zoster. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 471-472.15.
18. Thurairajan G, Hope-Ross MW, Situnayake RD, Murray PI. Polyarthropathy, orbital myositis and posterior scleritis: an unusual adverse reaction to influenza vaccine. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 120-123.
19. Rothfus WE, Curtin HD. Extraocular muscle enlargement: A CT review. *Radiology.* 1984;151:677-81
20. Pelit A, Ulaş B, Alkan Ö. Pediatrik olguda idiyopatik orbital miyozit. *Turk J Ophthalmol.* 2013; 43(5):362-364
21. Bowling B. *Kanski's Clinical Ophthalmology.* Elsevier; 2016. Syf 77-117.

Fertilite Hemşireliğinde Güncel Uygulamalar: Dünya'dan Örnekler

Current Practices in Fertility Nursing: Examples from the World

Merlinda Aluş TOKAT ¹, Sevcan FATA ²

1. Dokuz Eylül Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi, İzmir, Türkiye, Doç.Dr.

2. Dokuz Eylül Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi, İzmir, Türkiye, Arş.Gör.

Makale 16-18 Kasım 2016 tarihinde İzmir'de düzenlenen "IV. Hemşirelikte Güncel Yaklaşımlar ve Sorunlar Kongresi"nde poster bildiri olarak sunulmuştur ve "İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi", "Hemşirelikte Güncel Yaklaşımlar Kongresi Ek Sayısı"nda poster bildiri başlığı altında yer almıştır

ÖZET

Son yıllarda infertilitenin tedavi ve bakımında psikososyal yaklaşımlar giderek önem kazanmaktadır. Ülkemizde bu konuda önemli gelişmeler olsa da, kurumlarda psikososyal yaklaşımlar çok sistematik ve belli standartlar doğrultusunda uygulanmamaktadır. Dünya'da fertilite sorunu olan çiftlerle çalışan bazı kurumlar tedaviyi destekleyen benzer hemşirelik girişimlerini kurum politikası haline getirmiş ve her çifte uygulamaktadır. Royal College of Nursing (RCN)'de fertilite hemşireleri tanı ve tedavi sürecinde çiftlere düzenli psikososyal destek girişimleri uygulamaktadır. Boston In Vitro Fertilizasyon (IVF) merkezinde hemşireler fertilite desteği alan çiftlere tedavi ile paralel beyin-beden programı uygulamaktadır. Canada'da International Federation of Gynecologic and Obstetrics (FIGO) tarafından sağlık profesyonellerinin fertilite sorunu olan çiftlerde yaklaşımda izleyecekleri sistematik basamaklar geliştirilmiştir. Bunun dışında bazı kurumlarda hemşireler hipnofertilite ve fertilite yogası gibi yöntemler de uygulamaktadır. Bu gibi standartların bulunması çiftlerin kendilerine özgü bakım almasını sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: hemşire, fertilite, güncel uygulamalar, uygulama örnekleri

ABSTRACT

In recent years, psychosocial approaches in the treatment and care of infertility have become increasingly important. Although important developments are being made in this issue in our country, psychosocial approaches in institutions are not implemented systematically and in line with certain standards. Some institutions working with couples with fertility problems around the world have made similar nursing interventions supporting the treatment as institutional policy and have implemented each couple. In Royal College of Nursing, fertility nurses practice regular psychosocial support interventions for couples during the diagnosis and treatment. In Boston In Vitro Fertilization center, nurses have implemented brain-body program couples receiving fertility support to parallel treatment. In Canada, International Federation of Gynecologic and Obstetrics has developed systematic steps for health professionals to follow in couples with fertility problems. Nurses also apply methods such as hypnofertility and fertility yoga in some institutions. These standards will allow couples to take individual care.

Keywords: nurse, fertility, current practices, practice pattern

Sorumlu Yazar: Sevcan FATA

Adres: Dokuz Eylül Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi, Bahçeleraerası Mahallesi, Haydar Aliyev Bulvarı, Balçova, 35340, İzmir
Tel: +90 (232) 412 69 75

E-Posta: sevcan_fata@hotmail.com

Makale Geliş: 08.01.2018

Makale Kabul: 07.04.2018

DOI: http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.376189

GİRİŞ

Sıklığı giderek artan infertilite, çiftlerin biyopsikososyal sağlığını bozan bir tablodur (1-8). Uzun yıllardır infertilitenin tedavi ve bakımında özellikle ülkemizde temel odak noktası fizyolojik kısmı olsa da, artık psikososyal yönü de giderek önem kazanmaktadır.

Ülkemizde bu konuda önemli gelişmeler mevcut, fakat kurumlarda psikososyal yaklaşımlar çok sistematik ve belli standartlar doğrultusunda uygulanmamaktadır. Bu alanda çalışan hemşirelerin güncel bilgi ve donanımını sağlamak için "Üreme Sağlığı ve İnfertilite Hemşireliği Derneği" ve "İnfertilite Hemşireliği Derneği" tarafından sempozyumlar/ eğitimler düzenlenmektedir. Fakat eğitimler tüm fertilite hemşirelerine ulaşmamakta, ulaştığı durumlarda da merkezin veya kurumun politikası nedeniyle hemşirelerin girişimleri her çifte uygulaması mümkün olmamaktadır. Çiftlere bütüncül yaklaşımı sağlamak için dünyada bazı kurumlar hemşirelik girişimlerini kurum politikası haline getirmiş ve her çifte uygulamaktadır.

Bu derlemenin amacı Dünya'dan örneklerle fertilite hemşireliğine ilişkin güncel uygulamaları incelemektir.

Dünya'dan Fertilite Hemşireliği Uygulamalarına İlişkin Güncel Örnekler

Bu derlemede "Royal Hemşirelik Koleji (Royal College of Nursing) (RCN)", "Boston In Vitro Fertilizasyon (IVF) Merkezi", "Uluslararası Obstetri ve Jinekoloji Birliği Uluslararası Obstetri ve Jinekoloji Birliği (International Federation of Gynecologic and Obstetrics) (FIGO)" gibi kuruluşların örnekleri ile "Hipnofertilite" ve "Fertilite Yogası" uygulama örnekleri incelenmiştir.

Royal Hemşirelik Koleji Örneği

RCN'de Ebeler ve Fertilite Hemşireleri grubu tarafından geliştirilen kavramsal çerçeve ile İngiltere çapındaki, farklı yetkinlik düzeyleri olan fertilite hemşirelerinin fertilite desteği alan çiftlere psikososyal yaklaşımda görev ve sorumlulukları standardize edilmiştir.

Bu çerçeve fertilitte hemşireliğinde yüksek bir bakım standardı sağlamak için hemşirelerin gerekli beceri ve bilgiye ulaşmalarını sağlamaktadır.

Yetkinlik düzeyleri; sağlık destek görevlileri, lisanslı, kayıtlı mezun hemşire (registered nurse), uzman hemşire, yüksek lisans/doktora düzeyinde hemşire ve danışman/lider hemşire şeklinde sınıflandırılmıştır (9) (Tablo 1).

Boston In Vitro Fertilizasyon Merkezi Örneği

Boston IVF merkezinde çalışan hemşirelerin rolleri arasında çiftlerin psikolojik sorunlarını anlama, fertilitte sorunu yaşayan çiftlerde en sık rastlanan psikolojik sorunları bilme, bireysel bakım sağlama gibi roller yer almaktadır. Merkezde hemşireler tarafından beden-beyin programı yürütülmektedir (10). Beyin-beden programı 10 bölümden oluşmaktadır (11) (Tablo 2).

Uluslararası Obstetri ve Jinekoloji Birliği (FIGO) Örneği

Kanada’da FIGO tarafından sağlık profesyonellerinin fertilitte sorunu olan çiftlere psikososyal yaklaşımda izleyecekleri sistematik basamaklar geliştirilmiştir. Psikososyal yaklaşımlar aşamasında çiftlerin fertilitte desteği gereksinimini saptamak, kişisel ve sosyal sınırlarını belirlemek gibi aşamalar oluşturulmuştur (12) (Tablo 3).

Hipnofertilite Örneği

Bazı kurumlarda hemşireler hipnofertilite yaklaşımı kullanarak fertilitte sorunu yaşayan çiftleri tanı ve tedavi sürecinde desteklemektedir (13, 14). Temel ilkesi, doğurganlığın doğal bir işlev olduğudur (15). Hipnofertilite güçlü ve etkili beyin-beden etkileşimine dayanmaktadır. Beyin bilinçli ya da bilinçsiz, küçüklüğümüzden bu yana tüm deneyimlerimizi ve dışarıdan alınan mesajları kaydetmektedir.

Tablo 1: Farklı Düzeylerdeki Fertilitte Hemşirelerinin Psikososyal Destek Rollerini.

Hemşire Yetkinlik Düzeyi	Psikososyal Destek Rollerini
Sağlık Destek Görevlileri (Health Care Support Worker) Bağımsız rol almayan, eğitimleri ve aldıkları süpervizyonun derecesine göre sınıflandırılan hemşire	<ul style="list-style-type: none"> Tüm hasta etkileşimlerinde mahremiyeti ve gizliliği sağlamak, Duygusal desteğin ne zaman gerekli olduğunu saptamak ve gerekirse bir üst düzeydeki yetkiliye yönlendirmek.
Yetkili Hemşire (Competent Nurse, Registered Nurse) Lisanslı, kayıtlı mezun hemşire	<p>“Sağlık Destek Görevlileri” rollerine ek;</p> <ul style="list-style-type: none"> Çiftlerin ihtiyaç ve bakımlarına uygun temel duygusal destek sağlamak, İnsan Fertilizasyonu ve Embriyoloji Kurumu tarafından organize edilen danışmanlık kurslarından sertifika almak, Fertilitte danışmanlığı ile ilgili olarak yerel ve ulusal destek kuruluşlarından haberdar olmak.
Tecrübeli/Yetkin Hemşire (Experienced/Proficient Nurse) Lisans mezuniyeti sonrası alana ilişkin sertifika programı, 6-12 aylık eğitim veya yüksek lisans programı tamamlamış hemşire	<p>“Yetkili Hemşire” rollerine ek;</p> <ul style="list-style-type: none"> Tanı, tedavi ve takipler sırasında çiftleri duygusal olarak desteklemede uygun kişilerarası iletişim becerilerini kullanmak, Diğer sağlık ekibi üyelerinden danışmanlık almayı gerektiren durumları fark etmek, Yönlendireceği kurumlara karar vermek.
İleri Uygulama/Uzman Hemşire (Senior Practitioner/Expert Nurse/Advanced Nurse Practitioners) Yüksek lisans/doktora derecesi olan hemşire	<p>“Tecrübeli / Yetkin Hemşire” rollerine ek;</p> <ul style="list-style-type: none"> Karmaşık durumlarda kendinden alt düzeydeki hemşirelere destek sağlamak, En üstü düzeydeki kurumlardan tanınmış danışmanlık belgesine sahip olmak.
Danışman/Lider Hemşire (Consultant Nurse) Kritik analiz, problem çözme, stratejik karar verme becerisi ve otonomi sahibi hemşire	<p>“İleri Uygulama/Uzman Hemşire” rollerine ek;</p> <ul style="list-style-type: none"> Birincil, ikincil ve üçüncül bakım verirken stratejik yönü belirlemek, Bakıma özgü fırsatları ve eksiklikleri belirlemek, Nitelikli ve yetkin bir işgücünü sağlamak için eğitim ve öğretim fırsatlarını (danışmanlık becerileri ile bağlantılı) belirlemek, İnfertilitede psikoloji/danışmanlık ile ilgili araştırmaları takip etmek, Yerel araştırma fırsatlarını desteklemek, Standart tedavi protokollerine ilişkin bağımsız danışmanlık hizmetlerini yönetmek.

Tablo 2: Domar Beyin-Beden Programının İçeriği.

Bölüm	İçeriği
1.	Bireyleri tanımak, stres-infertilite ilişkisi ile ilgili çalışmalarını sunmak, bireylerin gevşemeye uygunluğunu değerlendirmek, fertilité sorunu yaşayan çiftlerin aynı sorunu yaşayan çiftlerle duygu, düşünce ve deneyimlerini paylaşmasını sağlamak, programın içeriğini açıklamak.
2.	Diyafram solunumu, gevşeme egzersizleri, beyni olumlu etkileme yollarını öğretmek.
3.	Kişinin kendi kendini olumlu etkilemesini, yaşama sevinci fark etmesini sağlamak.
4.	Yaşam tarzının fertilité üzerindeki etkisini açıklamak; kilo, beslenme, sigara içme, alkol, kafein ve egzersizin fertilité üzerindeki etkisini açıklamak, alternatif tıp yaklaşımlarının yarar ve zararlarını açıklamak.
5.	Yogaya giriş, yoga hareketlerini yaptırmak.
6.	Bilişsel Terapi: Olumsuz düşüncelerin, kelimelerin vücutta etkisini fark etmek ve olumlu kelime ve düşüncelere dönüştürmek.
7.	Stresi azaltmak için mizahı kullanmak, ikili gruplar oluşturup birbirlerini dinlemelerini sağlamak, görselleştirme kullanmak, kişinin yaşam tarzı haritasını oluşturmak.
8.	Bilişsel terapiye devam etmek.
9.	Suçluluk, utanç, kızgınlık gibi duyguları kontrol altına almayı öğretmek, fertilité sorunu yaşayan çiftlerin evlat edinen ya da donör oosit ile gebe kalan bireylerle duygu, düşünce ve deneyimlerini paylaşmasını sağlamak.
10.	Kendine güvenmeyi, hedef belirlemeyi öğretmek, programı özetlemek, öneriler almak, programı bitirmek.

Beyin işlevsel olarak bilinç, bilinçaltı ve eleştirel faktörden oluşmaktadır. Bilinç, analiz yapan, mantık yürüten, gerçekliğin yer aldığı bölümdür. Bilinçte; kişisel sınırlar, tutumlar, inançlar, kararlar, gelecek umudu ve düşünceler yer almaktadır. Fertilité problemi yaşayan kadınlar infertil, başarısız, steril, tamamen başarısızlık, karmaşık, zor, disfonksiyon, bozukluk, hasar, eksiklik, çok geç gibi kelimeleri sık duymaktadırlar.

Bilinçaltı, bilgisayar gibi doğru ya da yanlış ayırmadan kabul eden, mantıklı düşünmeyen, yaratıcı, duygusal bölümdür. Bilinçaltımızda, duygular, davranışlar, deneyimler ve düşünce biçimi yer almaktadır. Fertilité problemi yaşayan kadınların bilinçaltında sıklıkla verimsiz, yetersiz, mutsuz gibi duygular yer almakta, tanı ve tedavi sürecinde olumsuz düşünce biçimini benimsemekte ve davranış olarak stres yaşamaktadırlar. Eleştirel faktör ise bilinç ve bilinçaltı arasında yer almaktadır. Bilinçli halimiz mesajları yargılamadan kabul etmez.

Bilinçaltımız da bunun aksine olumlu veya olumsuz tüm mesajları kabul eder. Eleştirel faktör bariyeri, Hipnofertilité ile devreye girer ve olumsuz mesajların bilinçaltına yerleşmesini engellerken olumlu mesajların yerleşmesini sağlar.

Tablo 3: FIGO Sağlık Profesyonellerinin Fertilité Sorunu Olan Çiftlere Psikososyal Yaklaşımda İzleyecekleri Aşamalar.

Aşamalar	Girişimler
Fertilité Desteği Gereksinimini Saptamak	<ul style="list-style-type: none"> Yaşam kalitesinin etkileme durumunu değerlendirmek, İnfertilite durumunun bireye yükünü saptamak, Tedavi konusunda politik yaklaşımları ve bireyin durumunu değerlendirmek.
Kişisel Sınırları Belirlemek	<ul style="list-style-type: none"> Bakımı etkileyebilecek bireysel engelleri fark etmek, Maliyet açısından sınırları detaylı öğrenmek, Tedavi merkezine ulaşma engellerini kaldırmaya yardımcı olmak, Ailesel/toplumsal engelleri tanımlamak, Ulaşılabilir teknolojik hizmetleri tanımlamak, Ulaşılabilir uygun fiyatlı tedavi seçenekleri ve yardım kuruluşlarını tanımlamak, Testler ve tedavi için en uygun seçenekleri belirlemek, Bireyleri eğitmek.
Sosyal Sınırları Belirlemek	<ul style="list-style-type: none"> Sosyo-ekonomik, demografik, dini ve kültürel engelleri belirlemek ve azaltmak, Fertilité sorununun diğer cinsel sağlık ve üreme ile olan ilişkisini tanımlamak ve yönetmek, Düşük eğitim düzeyi ve yetersiz eş desteğini belirlemek ve geliştirmek, İnfertilitenin aile içindeki psikososyal etkisini değerlendirmek.

Bilinci olumlu etkilemek için olumlu kelimeler kullanılmalıdır. Hipnofertilite yönteminde fertil, fertilite, üretken, verimli, yetenekli, sürdürülebilir, bol, olası, gelişen, iyileşen, umutlu gibi kelimeler yer almaktadır. Bunlar Hipnofertilite’de fertilitenin dili olarak geçmektedir. Bilinçaltı ise görselleştirme, gevşeme ve hayal etme gibi yöntemlerle olumlu etkilenebilmektedir (15).

Görselleştirme, kişinin, zihninde bir görsel yaratması ve isterse buna tat, koku ve sesi eklemesidir (16). Hayal etme, kişinin kendini, sakin, gevşemiş ve huzurlu hissedebileceği yer, olay ve zamanı hayal etmesidir (17). Gevşeme, kişinin vücudunu rahatlatmasıdır. Gevşemeler sırasında nefes egzersizleri, hayal kurma, görselleştirme, zihin alanı oluşturma ve müzik kullanılabilir (16).

Fertilite Yogası Örneği

Hemşireler tarafından da uygulanan fertilite yogası oldukça stresli bir süreç olan infertilitede kadının rahatlamasını sağlamaktadır. Duygusal stres anında otonom sinir sistemi devreye girer ve sempatik sinir sistemi aktive olur, hipotalamusu baskılar. Kana salınan GnRH azalır, ön hipofizden de LH ve FSH salınımı, overlerden östrojen ve progesteron salınımı azalır, üreme organlarına giden kan miktarı azalır (18-21).

Fertilite yogası ile çiftler hem fizyolojik hem de psikososyal olarak olumlu etkilenmektedir. Fertilite yogasındaki fiziksel hareketlerle üreme organlarına giden kan akımı artırılarak hormon salgısı, ovulasyon ve endometriyum kalınlığı olumlu yönde etkilenmektedir. Ayrıca fertilite yogası çiftlerin gevşemesini sağlayarak parasempatik sinir sistemini aktive ederek fertilite hormonlarının salınımını artırmaktadır (22). Böylece fertilite yogası hem fizyolojik ve hem de psikolojik yönde çiftleri desteklemiş olmaktadır.

SONUÇ

Hemşirelerin fertilite sorunu yaşayan çiftlerin bakımında sistematik, bütüncül ve bilgiye dayalı yaklaşımları kullanmasının çiftlerin stresini azaltmada, gebelik sonuçlarını artırmada ve hemşireye olan güven ve bakış açısını değiştirmede etkili olacağı düşünülmektedir. Dünya örnekleri göz önüne alınarak ülkemizdeki infertilite merkezlerinde standart bakım protokolleri oluşturularak hem çiftlerin memnuniyetleri hem de tedavi sonuçları değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Klonoff-Cohen H, Chu E, Natarajan L & Sieber W. A Prospective Study of Stress Among Women Undergoing in Vitro Fertilization or Gamete Intrafallopian Transfer. *Fertility and Sterility* 2001; 76(4): 675-687.
2. Güz H, Özkan A, Sarısoy G, Yanık F, Yanık A. Psychiatric symptoms in Turkish infertile women. *Journal of Psychosomatic Obstetrics Gynaecology* 2003; 24: 267-271.

3. Jedrzejczak P, Luczak-Wawrzyniak J, Szyfyer J, Przewoźna J, Taszarek-Hauke G, et al. Feelings and emotions in women treated for infertility. *Przegląd Lekarski* 2004; 61: 1334-1337.

4. Schmidt L, Holstein BE, Christensen U & Boivin J. Communication and Coping as Predictors of Fertility Problem Stress: Cohort Study of 816 Participants Who Did Not Achieve A Delivery After 12 Months of Fertility Treatment. *Human Reproduction* 2005; 20(11): 3248-3256.

5. Morreale M, Balon R, Tancer M & Diamond M. The Impact of Stress and Psychosocial Interventions on Assisted Reproductive Technology Outcome. *Journal of Sex & Marital Therapy* 2010; 37(1): 56-69.

6. Matthiesen SMS, Frederiksen Y, Ingerslev HJ & Zachariae R. Stress, Distress and Outcome of Assisted Reproductive Technology (ART): A Meta-Analysis. *Human Reproduction* 2011: 1-14.

7. Keskin G, Gümüş AB. İnfertilite: umutsuzluk perspektifinden bir inceleme. *Psikiyatri Hemşireliği Dergisi* 2014; 5(1): 9-16.

8. Karaca A, Ünsal G. İnfertil kadınların infertiliteye bağlı yaşadıkları stres düzeyi ve etkileyen faktörler. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi* 2015; 12(2): 126-132.

9. Competences: specialist competences for fertility nurses [Internet]. Royal College of Nursing; 2011; Erişim tarihi: 25.12.2017; Erişim adresi: www.rcn.org.uk/direct, London, UK.

10. Boston IVF Body-mind program [Internet]. Erişim tarihi: 25.12.2017; Erişim adresi: <https://www.bostonivf.com>.

11. Domar AD. The mind/body program for infertility. *Fertility Today Magazine* 2008; 3(1): 20.

12. The FIGO fertility tool box [Internet]. International Federation of Gynecologic and Obstetrics. Erişim tarihi: 25.12.2017; Erişim adresi: http://www.figo.org/news/resources/FIGO_Fertility_Tool_Box

13. Infertility counseling and fertility hypnosis [Internet]. Corpus Christi Counseling and Life Coaching. Erişim tarihi: 25.12.2017; Erişim adresi: <http://www.cathymstronglpc.com/InfertilityCounselingandFertilityHypnosis>.

14. Eastburn Hypnotherapy Center [Internet Erişim tarihi: 25.12.2017.]; Erişim adresi: <http://hypnodenver.com>.

15. Gilbert S. Fertility Support Program. Scottsdale, Arizona, USA; 2013.

16. Köroğlu E. Bilişsel-Davranışçı Terapiler/Temel Kavramlar, Temel Yaklaşımlar. HYB Yayıncılık, 2.Baskı. Ankara; 2011.

17. Brahm JB. Managing Stres/Keeping Calm Under Fire. (Çeviren: V.G., Diker). Stres Yönetimi/Ateş Altında Sakin Kalabilmek. 2.Baskı. Hayat Yayıncılık: İstanbul; 2002.

18. Campagne DM. Should fertilization treatment start with reducing stress? *Human Reproduction* 2006; 21(7): 1651-1658.

19. Gordon JD & Speroff L. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. (Çeviren: A.Z., Işık & K, Vicdan.) Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite. Nobel Matbaacılık: İstanbul; 2003.

20. Strauss JF & Barbieri RL. Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology. (Çeviri editörü: S, Günalp.) Yen&Jaffe Üreme Endokrinolojisi. Güneş Kitabevi: Ankara; 2006.

21. Whirledge S, Cidlowski JA. Glucocorticoids, Stress, and Fertility. *Minerva Endocrinology* 2010; 35(2): 109-125.

22. Khalsa HK. Yoga: An adjunct to infertility treatment. *Complementary&Alternative Medicine* 2003; 1(1): 46-51.