

### ÖZGÜN ARAŞTIRMA - ORIGINAL ARTICLE

- ▶ **Antibiotics For Transient Tachypnea of Newborn; are Comorbidities Reasons or Results?**  
Yenidoğanın Geçici Takipnesinde Antibiyotikler; Komorbiditeler Sebep mi Sonuç mu?
- ▶ **Comparison of Different Fentanyl Doses in Spinal Anesthesia for Cesarean Delivery**  
Sezaryen Doğum için Spinal Anestezide Farklı Fentanil Dozların Karşılaştırılması
- ▶ **Comparison of PAMG-1 versus IGFBP-1 and Nitrazine in Diagnosis of Rupture of Membranes**  
Membran Rüptürü Tanısında PAMG-1 ile IGFBP-1 ve Nitrazinin Karşılaştırılması
- ▶ **Evaluation of Preoperative and Postoperative Endometrial/Uterine Histopathology Results in Patients With Uterine Prolapse**  
Uterin Prolapsusu Olan hastalarda Preoperatif ve Postoperatif Endometriyal / Uterin Histopatoloji Sonuçlarının Değerlendirilmesi
- ▶ **Fiziksel Aktivite ve Vücut Kitle İndeksi ile Menopozal Semptomların İlişkisi: Kesitsel Çalışma**  
The Relationship Between Physical Activity and Body Mass Index With Menopausal Symptoms: Cross-Sectional Study
- ▶ **Güncel Obstetride Alfa-Fetoprotein Hastane Tecrübelerimiz ve Literatürün Gözden Geçirilmesi**  
The Use of Alpha-Fetoprotein in Current Obstetrics; Our Hospital Experiences and Review of the Literature
- ▶ **İskemi/Reperfüzyon Hasarı Sonrası İloprost ile Tedavi Edilen Sıçanlarda Tuba Uterina Dokusunun Histopatolojik Değerlendirilmesi**  
Histopathological Evaluation of the Uterine Tube Tissue in Iloprost Treated Rats After Ischemia / Reperfusion Injury
- ▶ **Kliniğimizdeki Dört Yıllık Doğum Verileri ve Sezaryen Endikasyonlarının Değerlendirilmesi**  
Evaluation of Four Years Birth Data and Cesarean Indications in Our Clinic
- ▶ **Postmenopozal Kadınlarda Kemik Mineral Yoğunluğu ile Serum Lipid Düzeyleri Arasındaki İlişki**  
The Relationship Between Bone Mineral Density and Serum Lipid Levels in Postmenopausal Women

### DERLEME / REVIEW

- ▶ **Gestasyonel ve Pregestasyonel Diyabetli Gebe Kadınlarda Peripartum Dönemde Kan Glukoz Düzeyinin Kontrolü**  
Control of Blood Glucose Levels in Peripartum Period in Pregnant Women With Gestational and Pregestational Diabetes
- ▶ **Non-İnvaziv Prenatal Testlerde Güncel Yaklaşımlar: Hemşirelik, Danışmanlık ve Etik**  
Current Approaches in Non-Invasive Prenatal Tests: Nursing, Counseling and Ethics
- ▶ **Nonsteroid Antiinflamatuar İlaçların Kadın Üreme Sistemine Etkileri: Derleme**  
Effects of Nonsteroid Anti-Inflammatory Drugs on Female Reproductive System: Review
- ▶ **Preterm Doğum Riski Olan Gebeliklerin Yönetiminde Kanıta Dayalı Yaklaşımlar**  
Evidence Based Approaches in Managing Pregnancy With Preterm Birth Risk

### OLGU SUNUMU / CASE REPORT

- ▶ **Hipotermi Tedavisi Sonrası Subkutan Yağ Dokusu Nekrozu Gözlenen Bir Yenidoğan Olgusu**  
Subcutaneous Fat Tissue Necrosis After Therapeutic Hypothermia in Newborn Case
- ▶ **Meckel-Gruber Sendromu; Yenidoğan Olgu Sunumu**  
Meckel-Gruber Syndrome; Newborn Case Report
- ▶ **Nadir Bir Preeklampsia Nedeni: Komplet Tıp Mol Hidatiform ve Canlı Fetusun Birlikte Bulunduğu İkiz Gebelik Vaka Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi**  
A Rare Preeclampsia Condition: Twin Pregnancy With Complete Type Hydatidiform Mole and Coexisting Alive Fetus, Case Report and Review of the Literature

#### Özgün Araştırma

#### Original Article

##### Antibiotics For Transient Tachypnea of Newborn; are Comorbidities Reasons or Results?

Sayfa: 254

Yenidoğanın Geçici Takipnesinde Antibiyotikler; Komorbiditeler Sebep mi Sonuç mu?

Erbu YARCI, Aslıhan KÖSE ÇETİNKAYA, Fuat EMRE CANPOLAT

##### Comparison of Different Fentanyl Doses in Spinal Anesthesia for Cesarean Delivery

Sayfa: 258

Sezaryen Doğum için Spinal Anestezide Farklı Fentanil Dozların Karşılaştırılması

Fatma KAVAK AKELMA, Zahide Özlem ULUBAY, Sengül ÖZMERT, Betül GÜVEN AYTAÇ, Galip ÖZMERT

##### Comparison of PAMG-1 versus IGFBP-1 and Nitrazine in Diagnosis of Rupture of Membranes

Sayfa: 262

Membran Ruptürü Tanısında PAMG-1 ile IGFBP-1 ve Nitrazinin Karşılaştırılması

Alparslan DENİZ

##### Evaluation of Preoperative and Postoperative Endometrial/Uterine Histopathology Results in Patients With Uterine Prolapse

Sayfa: 266

Uterin Prolapsusu Olan Hastalarda Preoperatif ve Postoperatif Endometriyal / Uterin Histopatoloji Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Sema Baki Yıldırım, Özlem KOŞAR CAN, Burcu Yılmaz HANEĞE, Vehbi Yavuz TOKGÖZ

##### Fiziksel Aktivite ve Vücut Kitle İndeksi ile Menopozal Semptomların İlişkisi: Kesitsel Çalışma

Sayfa: 269

The Relationship Between Physical Activity and Body Mass Index With Menopausal Symptoms: Cross-Sectional Study

Vehbi Yavuz TOKGÖZ, Şebnem Alanya TOSUN

##### Güncel Obstetride Alfa-Fetoprotein Hastane Tecrübelerimiz ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

Sayfa: 275

The Use of Alpha-Fetoprotein in Current Obstetrics; Our Hospital Experiences and Review of the Literature

Ahmet EROL, Şule ÖZEL, Nağihan CENGAVER, Ayşe KIRBAŞ, Yaprak ENGİN ÜSTÜN

Sayfa: 280

**İskemi/Reperfüzyon Hasarı Sonrası İloprost ile Tedavi Edilen Sıçanlarda Tuba Uterina Dokusunun Histopatolojik Değerlendirilmesi**

Histopathological Evaluation of the Uterine Tube Tissue in Iloprost Treated Rats After Ischemia / Reperfusion Injury

Ebru ANNAÇ, Talip KARAÇOR, Zümrüt DOĞAN

Sayfa: 285

**Kliniğimizdeki Dört Yıllık Doğum Verileri ve Sezaryen Endikasyonlarının Değerlendirilmesi**

Evaluation of Four Years Birth Data and Cesarean Indications in Our Clinic

Kazım Uçkan, Taner Uçkan

Sayfa: 291

**Postmenopozal Kadınlarda Kemik Mineral Yoğunluğu ile Serum Lipid Düzeyleri Arasındaki İlişki**

The Relationship Between Bone Mineral Density and Serum Lipid Levels in Postmenopausal Women

Demet KOKANALI, Gülnur ÖZAKŞIT, Yaprak ÜSTÜN

Derleme

Review

Sayfa: 296

**Gestasyonel ve Pregestasyonel Diyabetli Gebe Kadınlarda Peripartum Dönemde Kan Glukoz Düzeyinin Kontrolü**

Control of Blood Glucose Levels in Peripartum Period in Pregnant Women With Gestational and Pregestational Diabetes

Hüsnüye BAŞER, Salih BAŞER, Bekir ÇAKIR

Sayfa: 301

**Non-İnvasiv Prenatal Testlerde Güncel Yaklaşımlar: Hemşirelik, Danışmanlık ve Etik**

Current Approaches in Non-Invasive Prenatal Tests: Nursing, Counseling and Ethics

Nuran Nur AYPAR AKBAĞ, Merlinda ALUŞ TOKAT, Özlem ÇİÇEK

Sayfa: 305

**Nonsteroid Antiinflatuvar İlaçların Kadın Üreme Sistemine Etkileri: Derleme**

Effects of Nonsteroid Anti-Inflammatory Drugs on Female Reproductive System: Review

Neşe ÇÖLÇİMEN

Sayfa: 309

**Preterm Doğum Riski Olan Gebeliklerin Yönetiminde Kanıta Dayalı Yaklaşımlar**

Evidence Based Approaches in Managing Pregnancy With Preterm Birth Risk

Tuba AKTEPE, Nuriye BUYUKKAYACI DUMAN

**Sayfa: 315** | **Hipotermi Tedavisi Sonrası Subkutan Yağ Dokusu Nekrozu Gözlenen Bir Yenidoğan Olgusu**  
Subcutaneous Fat Tissue Necrosis After Therapeutic Hypothermia in Newborn Case  
Demet ÇAM, Handan Bezirganoğlu, Fatma Nur SARI, Şerife SUNA OĞUZ, Cüneyt TAYMAN

**Sayfa: 318** | **Meckel-Gruber Sendromu; Yenidoğan Olgu Sunumu**  
Meckel-Gruber Syndrome; Newborn Case Report  
N.Bengü KARAÇAĞLAR, Dilek DİLLİ

**Sayfa: 320** | **Nadir Bir Preeklampsi Nedeni: Komplet Tıp Mol Hidatiform ve Canlı Fetusun Birlikte Bulunduğu İkiz Gebelik Vaka Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi**  
A Rare Preeclampsia Condition: Twin Pregnancy With Complete Type Hydatidiform Mole and Coexisting Alive Fetus, Case Report and Review of the Literature  
Ahmet EROL, Filiz HALICI ÖZTÜRK, Ayşe KIRBAŞ, Şevki ÇELEN, Turhan ÇAĞLAR

# Editörden Size/ Editorial

Değerli Bilim İnsanları; Sizlerin desteği ve katkılarıyla, Ankara Şehir Hastanesi himayesindeki ikinci sayımızı çıkarmanın gurur ve mutluluğunu yaşıyoruz. 2004 yılından bu yana seçilmiş makaleler paylaşmaya devam eden Jinekoloji Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergimizin bu sayısında birbirinden değerli 9 araştırma, 4 derleme ve 3 olgu sunumuna yer verilmiştir.

Her bir yazının büyük bir emeğin ve alın terinin eseri olduğunun bilincindeyiz. Bu nedenle hakettiği gibi okuyuculara ulaşması ve gerekli değeri görmesi için editoryal kurul ve hakemlerimiz tüm birikimiyle yoğun olarak çalışmaktadır. Tüm bu süreçte emeği geçen yayın kurulu ve hakemlerimize ve özellikle araştırmaları ile bize destek veren siz değerli meslektaşlarımıza teşekkürü bir borç bilirim.

Dergimiz yayına girdiği tarihten günümüze düzenli olarak yayımlanmıştır. 2012 yılından itibaren Ulakbim Türk Tıp Dizini ve Türkiye Atıf Dizini tarafından indekslenmektedir. 2013 yılından beri Google Scholar'da yer almaktadır. H-5 indeksi 4 ; H5 Ortanca değeri 5 dir. 2018 itibarıyla de DRJI indeksinde yer almış bulunmaktayız.

Günümüzde değişim kaçınılmazdır. Bilişim çağında bilimsel araştırma ve okuma yöntemlerinin hızla değişiyor olması ile yayın sürecinin de bu değişimlere ayak uydurması gerekliliği aşikardır. Dergimizin bundan sonraki sayıları sadece elektronik ortamda çıkacaktır. Bu şekilde kağıt israfının da önüne geçilecektir ve yayın süreci daha hızlı ve özgür olacaktır. Aralık 2019 itibarıyla web sitemizi de Dergipark alt yapısına taşımış bulunmaktayız. Gelecek sayılarımızda çok daha güzel gelişmelerle karşınıza çıkmayı planlamaktayız.

Son günlerde yaşadığımız Covid 19 pandemisi nedeniyle, tüm dünyada ve ülkemizde geçirdiğimiz zor günlerin bir an önce bitmesi umuduyla herkese sağlıklı ve mutlu günler diliyoruz.




Sevgi ve saygılarımızla. İyi okumalar...

**Op.Dr. Aziz Ahmet SÜREL**  
Jinekoloji - Obstetrik ve Neonatoloji  
Tıp Dergisi İmtiyaz Sahibi

**Prof.Dr. Özlem Moraloğlu TEKİN**  
Jinekoloji - Obstetrik ve Neonatoloji  
Tıp Dergisi Baş Editörü

**Antibiotics For Transient Tachypnea of Newborn; are Comorbidities Reasons or Results?****Yenidoğanın Geçici Takipnesinde Antibiyotikler; Komorbiditeler Sebep mi Sonuç mu?**

Erbu YARCI<sup>1</sup>  
Aslıhan KÖSE ÇETİNKAYA<sup>1</sup>  
Fuat EMRE CANPOLAT<sup>1</sup>

 orcid id:0000-0003-4434-0958  
 orcid id:0000-0003-0265-0229  
 orcid id:0000-0001-9307-3003

<sup>1</sup> Division of Neonatology, Zekai Tahir Burak Women's Health Training and Research Hospital, Faculty of Medicine, University of Health Sciences, Ankara, 06230, Turkey

**ÖZ**

**Amaç:** Yenidoğanın geçici takipnesi(YDGT) tanısı alan, antibiyotik tedavisi verilen ve konservatif tedavi uygulanan geç pematüre ve term yenidoğanların, enfeksiyöz komplikasyonlar, pulmoner hava kaçağı ve hastanede kalış süresi açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu prospektif çalışma, Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde yürütüldü. İki yüz doksan bir bebek çalışmaya dahil edildi ve 101'ine (% 34.7) antibiyotik tedavisi verildi ve 190' ına (% 65.3) konservatif tedavi uygulandı.

**Bulgular:** Antibiyotik ile tedavi edilen bebeklerde, konvansiyonel tedavi ile izlenen bebeklerle karşılaştırıldığında daha fazla non-invaziv solunum desteği gereksinimi (% 57 -% 21, p <0.0001), daha uzun hastanede kalış süresi (7.8 ± 3.6 ve 5.5 ± 3.1 gün, P <0.0001), daha fazla enfeksiyöz komplikasyon (%16.8 ve -% 0.5, p <0.0001) ve pulmoner hava kaçağı komplikasyonları (% 8.9 -% 0.5, p <0.01) olduğu görüldü.

**Sonuç:** Antibiyotik ile tedavi edilen YDGT'li bebeklerde enfeksiyöz komplikasyonlar ile birlikte pulmoner hava kaçağı komplikasyonu da daha fazla olduğu görülmüştür. Antibiyotik tedavisi görmeyen YDGT'li bebeklerin hastanede yatış sürelerinin daha kısa olması nedeni ile hastanede uzun süre yatış nedeni ile ortaya çıkabilecek komplikasyonların da önüne geçmesini sağlamıştır. Elde ettiğimiz sonuçlar ışığında, YDGT'li bebeklerin çoğunun gereksiz antibiyotik aldığını düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Geçici takipne, yenidoğan, antibiyotik, komplikasyon

**ABSTRACT**

**Aim:** To compare late preterm and term newborns administered antibiotic treatment and conservative management with the diagnosis of TTN including infectious complications, pulmonary air leak and length of hospital stay.

**Materials and methods:** This prospective study was carried out at Zekai Tahir Burak Women's Health Training and Research Hospital, Faculty of Medicine, University of Health Sciences. Two hundred and ninety one infants were included in the study and 101 (34.7%) were given antibiotic treatment and 190 (65.3%) were followed with conservative treatment.

**Results:** Infants treated with antibiotics required more noninvasive respiratory support (57% vs 21%, p<0.0001), had a longer duration of hospital stay (7.8±3.6 vs 5.5±3.1 days, P<0.0001), more infectious complications (16.8% vs 0.5%, p<0.0001) and pulmonary air leak complications (8.9% vs 0.5%, p<0.01) than untreated infants.

**Conclusions:** Infants with TTN treated with antibiotics have not only more infectious complications but also more pulmonary air leak than untreated infants. Infants with TTN not treated with antibiotics have a shorter length of hospital stay possibly preventing complications related to longer hospital stay. In the light of our results we emphasize that most infants with TTN receive unnecessary antibiotics.

**Keywords:** Transient tachypnea , newborn, antibiotics, complications

**Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:**

ErbuYarci, MD  
Zekai Tahir Burak Women's Health Training and Research Hospital,  
Faculty of Medicine, University of Health Sciences, Ankara, 06230, Turkey  
E-mail: erbuyarci@yahoo.com

Başvuru tarihi: 09.04.2019 8

Kabul tarihi: 03.05.2019

## INTRODUCTION

Transient tachypnea of the newborn (TTN) is a common self-limited respiratory disorder of the term and late preterm newborns(1). Newborns with TTN develop respiratory distress soon after birth, due to inadequate pulmonary fluid clearance related to immature epithelial sodium channel function and/or lack of intrapartum mechanical forces aiding lymphatic drainage(2,3). Supportive care with close monitoring of these infants in the neonatal intensive care unit (NICU) is important for resolution of the symptoms and preventing complications.

Transient tachypnea of newborn is presented at or shortly after birth with grunting, retractions, and an increased respiratory rate. The symptoms of TTN are nonspecific and can be seen in many neonatal disorders including, pneumonia, sepsis, surfactant deficiency and meconium aspiration. Consequently most infants with TTN are evaluated for infection and are treated with broad-spectrum antibiotics pending a definitive diagnosis. Although short-term antibiotic therapy does not pose obvious morbidity to neonates, the provision of any unnecessary treatment should be avoided.

Based on these reasons we have conducted a prospective study to compare late preterm and term newborns administered antibiotic treatment and conservative management with the diagnosis of TTN including infectious complications and length of hospital stay.

## METHODS

Newborns having a diagnosis of TTN with a gestational age (GA) 34-0/7 and 41-6/7 weeks who were delivered in Zekai Tahir Burak Women's Health Training and Research Hospital, Faculty of Medicine, University of Health Sciences (Ankara, Turkey) between January 2014 and December 2014 were enrolled in the study. Parental informed consent was obtained from all individual participants included in the study. The study was approved by Ethics committee at Zekai Tahir Burak Maternity Teaching Hospital.

Gestational age was based on the menstrual dating. 34-0/7 weeks was chosen to exclude lung immaturity as being a potential cause of respiratory distress. The diagnosis of TTN was established based on the following clinical and laboratory criteria: (1) onset of tachypnea (respiratory rate exceeding 60/min) within 6 hours after birth; (2) persistence of tachypnea for at least 12 hours; (3) chest X-ray indicating at least one of the following: prominent central vascular markings, widened interlobar fissures of pleural fluid, symmetrical perihilar congestion, hyperaeration as evidenced by flattening and depression of the diaphragmatic domes or increased anteroposterior diameter, or both and (4) exclusion of all other known respiratory disorders (meconium aspiration, respiratory distress syndrome, pneumonitis, congenital cardiac disease) and non-respiratory disorders (metabolic disorders, polycythemia) likely to cause tachypnea, based on radiologic and laboratory findings(4). Patients with transient respiratory distress of <6 hours duration were classified as having a delayed transition and were excluded.

Maternal and newborn demographics, clinical characteristics and details were extracted from the medical record between 1 January 2014 and 31 December 2014 prospectively. Newborns who received antibiotics during hospital stay were recorded for the type of antibiotics used, length of treatment, perinatal risk factors. Determination of treatment and evaluation of chest X-rays were made by a single experienced neonatologist. Perinatal risk factors for sepsis included: maternal urinary infection, premature rupture of membranes (PROM), preterm premature rupture of membranes (PPROM), preterm labor and maternal intrapartum antibiotic prophylaxis. PROM was defined as membrane rupture >18 hours prior to delivery.

All newborns included in the study were evaluated for maternal diseases, complications including early-onset sepsis, late-onset sepsis, pneumonia, and air leak. Air leaks were right pneumothorax, left pneumothorax and pneumomediastinum. Type of respiratory support used were either supplemental oxygen therapy or nasal continuous positive airway pressure (nCPAP). Neonatal blood C-reactive protein(CRP) and interleukin-6(IL-6) levels at 6 hours postdelivery were analyzed. Enzyme-linked immunosorbent assay kits were used to measure IL-6 (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA) and levels of IL-6 >50 pg/ml was considered elevated. CRP was measured with the Behring BN II Nephelometer (Dade Behring, Marburg, Germany) and levels of CRP > 5 mg/dl was considered elevated.

## STATISTICAL ANALYSIS

All data was analyzed using SPSS Statistics version 20 (IBM, Armonk, N.Y., USA). Group comparisons between patients who did and did not receive antibiotics were made by t-test and chi-square test. Data were expressed as mean  $\pm$  SD. Differences in the means of variables were tested using both parametric and non-parametric tests depending on the distribution of the variables. A probability value of less than 0.05 was considered significant. T-test, Mann-Whitney U and chi-square tests were used for comparing indexes between groups. All data was analyzed using SPSS Statistics version 20 (IBM, Armonk, N.Y., USA).

## RESULTS

Two hundred and ninety one infants were included in the study and 101 (34,7%) were given antibiotic treatment and 190 (65,3%) were followed with conservative treatment. Maternal and newborn demographics and clinical characteristics are shown in table 1.

**Table 1.** Characteristics of the study population

Variables	Received antibiotics (n=101)	Did not receive antibiotics (n=190)	p value
Gestational age, weeks	36.1 $\pm$ 1.6	36.2 $\pm$ 1.7	0.50
Birth weight, g	2654 $\pm$ 527	2714 $\pm$ 626	0.054
Male	48	101	0.9
Median Apgar score,IQR			
1 min	7 (7, 8)	7 (7, 8)	0.4
5 min	9 (8, 9)	9 (9, 9)	0.17
Cesarean section	74 (73)	154(81)	0.125
Multiple gestation	11 (10)	29 (15)	0.495
Use of ART (IVF)	2 (2)	2 (1)	0.518
Respiratory support			
Low flow O <sub>2</sub>	21 (21)	110 (57)	< 0.0001
nCPAP	80 (79)	80 (42)	< 0.0001
WBC, /mm <sup>3</sup>	14940 $\pm$ 6035	14500 $\pm$ 5048	0.511
CRP <sup>a</sup> , mg/dl	2.99 $\pm$ 8.7	0.82 $\pm$ 1.2	< 0.001
IL-6 <sup>b</sup> , IU/ml	56 $\pm$ 71	23 $\pm$ 23	< 0.0001
Hospital stay, days	7.8 $\pm$ 3.6	5.5 $\pm$ 3.1	< 0.0001

Values are means  $\pm$  SD or n (%), unless otherwise indicated. IQR = interquartile range; ART = artificial reproductive technique; IVF = in vitro fertilization; NCPAP = nasal continuous positive airway pressure.

a: Values > 5 mg/dl is abnormal; b: Values > 50 IU/ml is abnormal.

Only 1/3 of the patients were treated with antibiotics during the hospitalization period. There was no significant difference in gender, GA, birth weight, parity, multiple gestation, or maternal disease between the treated and untreated groups (p=0.054-0.805).

APGAR scores at 1 min and 5 min did not significantly differed between treated and untreated infants (p>0.05 and p>0.1 respectively).

There was a statistically significant difference in laboratory parameters including C-reactive protein (CRP) and interleukin-6 (IL-6) levels (2.99  $\pm$  8.74 mg/dl vs 0.82  $\pm$  1.19 mg/dl; p<0.001 and 56.5  $\pm$  71IU/L vs 23.4  $\pm$  23IU/L; p=0.0001 respectively), while white blood cell (WBC) did not significantly differ between the groups (p=0.51).

There was a statistically significant difference in length of hospital stay between the treated and untreated groups (7.7  $\pm$  3.6 vs 5.5  $\pm$  3.1 days; p<0.0001).

There was no significant difference in the mode of delivery between the groups (cesarean section vs. spontan vaginal delivery, 81% vs 73%; p=0.125). A greater degree of noninvasive respiratory support was used in the care of the treated infants when compared to untreated infants (p < 0.001), while the untreated group had a greater degree of low flow O<sub>2</sub> (p<0.0001). In the untreated group, indications for preterm delivery were; abnormality in fetal well-being, multiple gestation, plasental abruptio, umbilical cord prolapsus, preterm labor, maternal health problems such as preeclampsia, plasental insertion abnormalities, and elective delivery.

Of the 101 newborns treated with antibiotics, 26(25.7%) preterm labor, 14 (13.9%) PROM, 9(9.9%) PPRM, 5(5%) had maternal urinary tract infection, and 5 (5%) intrapartum antibiotic treatment in maternal obstetric history.

2 newborns out of 101 treated patients had blood culture proven sepsis, one

with *Escherichia coli* and the other with *Klebsiella pneumoniae*.

Of the 101 infants treated with antibiotics 26 (25.7%) developed a complication including 7 with pneumonia, 5 with early-onset sepsis, 4 with late-onset sepsis, 9 with pulmonary air leak and 1 with sellulitis. Sellulitis was associated with the intravenous access and treated with vancomycin and amikasin. In 190 untreated infants, 2 (1%) infants had a complication, one having late-onset sepsis and one with pulmonary air leak. One patient was placed on antibiotics for urinary tract infection prophylaxis based on an ultrasound finding of hydronephrosis. According to this findings, statistically the two groups differed significant on developing complications (Table 2).

**Table 2.** Infectious outcomes and pulmonary air leak complications among neonates with TTN

Variables	Received antibiotics (n=101)	Did not receive Antibiotics (n=190)	p value
Death	0	0	1
Positive culture result	2	0	0.01
Early-onset sepsis	5	0	< 0.001
Late-onset sepsis	4	1	< 0.001
Other <sup>a</sup>	1	0	
Pulmonary air leak			
Right pneumothorax	2	0	< 0.001
Left pneumothorax	6	0	< 0.001
Pneumomediastinum	1	1	1

Values are n (%). a: Sellulitis on the intravenous line access.

In the treatment group, 9 infants having an air leak; 2 had right pneumothorax, 6 had left pneumothorax and 1 had pneumomediastinum. On the other hand, only 1(0.5%) infant had pneumomediastinum which was spontaneously resolved. According to this finding, there was a statistically significant difference between treated and untreated newborns on development of pulmonary air leak ( $p=0.001$ ).

We identified a rate of coexisting culture-proven early-onset infection of 0.6% and codiagnosis of culture-positive or -negative infection of 3% in our population of 291 patients with TTN. All patients in the treatment group were treated with antibiotics based on risk factors or supporting laboratory findings and clinical course individually.

## DISCUSSION

TTN, also known as wet lung is one of the most frequent causes of respiratory distress in term and late preterm infants and delayed resorption of fetal lung fluid is thought to be underlying cause(5,6). The incidence is reported to be 14-18 per 1000 live births in the USA. Risk factors for TTN are prematurity, cesarean delivery without labor, small for gestational age, large for gestational age, male gender, infants of diabetic mothers, and maternal asthma(7-12). Clinical signs of TTN are not specific and can be presentation of other neonatal disorders such as pneumonia and sepsis which must be treated with antibiotics. So it is a clinical practice to initiate empiric antibiotics for suspected pneumonia in newborns presenting with respiratory distress(13-15). However this is not evidence-based and has a potential risk of emergence of resistant organisms, exposure to ototoxic and nephrotoxic drugs and alteration of the normal immune maturation developed and induced by intestinal microbiota(12). As a consequence of these factors, the patients in the study were given antimicrobial therapy according to perinatal risk factors and on the basis of abnormal laboratory tests such as elevated CRP and IL-6 levels. Of the 291 infants included in the study, 101 (34.7%) were given antibiotic treatment and 190 (65.3%) were followed with conservative treatment. In 2013, Weintraub et al. reported a percentage of 34% and 66% for the treated and untreated groups in their study including 745 infants. Although prescribing intravenous antibiotics in the treatment course of TTN changes from centre to centre it is possible to say that there is a tendency to give less antibiotics and for shorter durations of courses(12).

Weintraub et al. reported culture-proven early-onset infection of 0.4% and codiagnosis of culture-positive or culture negative infection of 1.1% in patients with TTN, while our finding was 0.6% for culture-proven early-onset infection and 3% for codiagnosis of culture-positive or culture negative infection(12).

Although the treatment group had a greater degree of low flow oxygen and noninvasive respiratory support in their care compared to untreated infants, we do not think that use of supplemental oxygen or noninvasive support is a

marker or predictor of infection and complications. We speculate that not only perinatal risk factors but also abnormal laboratory tests such as CRP and IL-6 levels must be evaluated when initiating antibiotic treatment.

As we were not focused on the cut-off levels for CRP and IL-6, it is difficult to state the cut off values for initiation of antibiotics.

Weintraub et al. reported no difference in median length of hospital stay between the treated and untreated groups. Similarly, in 2015, Li et al reported no difference between the control and treated groups. In contrast to literature, in our study duration of hospital stay was longer in the treatment group compared to untreated group(12,16).

Pulmonary air leak, being discovered more frequently in the newborn period than at any other time of life is associated with significant morbidity and mortality in newborns(17). In our study, 10 infants had an air leak; 2 had right pneumothorax, 6 had left pneumothorax and 1 had pneumomediastinum in the treatment group. On the other hand, only one infant had pneumomediastinum which was spontaneously resolved in the untreated group. It is important to be aware of this potential complication and at the beginning the infant must be evaluated for pulmonary air leak as this can be the cause of respiratory distress rather than TTN and in the follow up of TTN patients it will be helpful keeping in mind pulmonary air leaks so that the infant can be handled with good care.

This study has several limitations, first this is a single center study, as there is no recommended treatment guidelines, in different hospitals and localizations prescribing intravenous antibiotics is usually decided by the treating physician. Second, the total number of cases examined was not sufficient to generalize the conclusion. As the data was obtained from the medical records, incorrect or absent data may have failed to identify potential eligible subjects. Third, since we investigated the treatment outcomes that developed in the early period, we could not demonstrate long-term serious complications and outcomes. Although its limitations our study documents not only infectious complications but also pulmonary air leak complications which is not included in many studies on TTN.

The reasons considered to initiate antibiotics such as elevated infectious markers may cause not only longer hospital stay but also long hospital stay related possible complications such as nosocomial infections. Besides, with the results of our study it is not possible to make the distinction; we believe that these observations will inspire new clinical trials in the future and lead to clinicians question themselves while initiating antibiotics. In the light of our results we emphasize that most infants with TTN receive unnecessary antibiotics.

In our study we tried to make a risk factor based-approach to antibiotic use in late preterm and term neonates with TTN. A more judicious approach to the use of postnatal antibiotics in infants with TTN may be beneficial and warranted. To achieve this aim, larger and multi-center studies are needed to help characterize TTN infants for better management of TTN with or without antibiotics and prevention of long term antibiotic treatment related.

Funding: None

Conflict of interest: The authors declare that they have no conflict of interest.

Ethical approval: All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. This study was approved by the Research Ethics committee at Zekai Tahir Burak Women's Health Training and Research Hospital, Faculty of Medicine, University of Health Sciences. Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.






Authors' contribution: Erbu Yarci and Fuat Emre Canpolat performed this study. Erbu Yarci wrote the manuscript and was responsible for critical review and approval of the manuscript. Aslihan Kose Cetinkaya was responsible for the patients follow up. Fuat Emre Canpolat revised the intellectual content and performed the statistical analysis.

## KAYNAKLAR

1. Avery ME, Gatewood OB, Brumley G: Transient tachypnea of newborn. Possible delayed resorption of fluid at birth. *Am J Dis Child* 1966;111:380-385.
2. Helve O, Janer C, Pitkanen O, Andersson S: Expression of the epithelial sodium channel in airway epithelium of newborn infants depends on gestational age. *Pediatrics* 2007;120:1311-1316.
3. te Pas AB, Davis PG, Hooper SB, Morley CJ: From liquid to air: breathing after birth. *J Pediatr* 2008;152: 607-611.



4. Kasap B, Duman N, Özer E, Tatli M, Kumral A, Özkan H: Transient tachypnea of the newborn: predictive factor for prolonged tachypnea. *Pediatr Int* 2008;50:81-4.
5. Jain L, Eaton DC: Physiology of fetal lung fluid clearance and the effect of labor. *Semin Perinatol* 2006;30:34-43.
6. Miller MJ, Fanaroff AA, Martin RJ: Respiratory disorders in preterm and term infants. in: Fanaroff AA, Martin RJ, (eds) *Neonatal-Perinatal Medicine. Diseases of the fetus and infant*, 7th edition. Mosby, St Louis, 2002, pp 1025-1049.
7. Birnkrant DJ, Picone C, Markowitz W, El Khwad M, Shen WH, Tafari N: Association of transient tachypnea of the newborn and childhood asthma. *Pediatr Pulmonol* 2006;41:978.
8. Demissie K, Marcella SW, Breckenridge MB, Rhoads GG: Maternal asthma and transient tachypnea of the newborn. *Pediatrics* 1998;102:84.
9. Kolås T, Saugstad OD, Daltveit AK, Nilsen ST, Oian P: Planned cesarean versus planned vaginal delivery at term: comparison of newborn infant outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1538-43.
10. Levine EM, Ghai V, Barton JJ, Strom CM: Mode of delivery and risk of respiratory diseases in newborns. *Obstet Gynecol* 2001;97:439.
11. Persson B, Hanson U: Neonatal morbidities in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998;21 Suppl 2:B79.
12. Weintraub AS, Cadet CT, Perez R, DeLorenzo E, Holzman IR, Stroustrup A: Antibiotic Use in Newborns with Transient Tachypnea of the Newborn. *Neonatology* 2013;103:235-240.
13. Costa S, Rocha G, Leitao A, Guimaraes H: Transient tachypnea of the newborn and congenital pneumonia: a comparative study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25: 992-994.
14. Hermansen CL, Lorah KN: Respiratory distress in the newborn. *Am Fam Physician* 2007;76: 987-994.
15. Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC: *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant*, ed 9. Philadelphia, Saunders/Elsevier, 2011.
16. Li J, Wu J, Du L, Hu Y, Yang X, Mu D, Xia B: Different antibiotic strategies in transient tachypnea of the newborn: an ambispective cohort study. *Eur J Pediatr*. 2015;174(9):1217-23.
17. Madansky DL, Lawson EE, Chernick V, Taeusch HW Jr: Pneumothorax and Other Forms of Pulmonary Air Leak in Newborns *Am Rev Respir Dis*. 1979;120(4):729-37.

**Comparison of Different Fentanyl Doses in Spinal Anesthesia for Cesarean Delivery****Sezaryen Doğum için Spinal Anestezide Farklı Fentanil Dozların Karşılaştırılması**<sup>1</sup> Fatma KAVAK AKELMA<sup>2</sup> Zahide Özlem ULUBAY<sup>3</sup> Sengül ÖZMERT<sup>1</sup> Betül GÜVEN AYTAÇ<sup>1</sup> Galip ÖZMERT [orcid.org/0000-0003-3647-7516](https://orcid.org/0000-0003-3647-7516) [orcid.org/0000-0003-0203-1495](https://orcid.org/0000-0003-0203-1495) [orcid.org/0000-0001-9545-5283](https://orcid.org/0000-0001-9545-5283) [orcid.org/0000-0003-4787-9350](https://orcid.org/0000-0003-4787-9350) [orcid.org/0000-0002-9077-8742](https://orcid.org/0000-0002-9077-8742)

<sup>1</sup> University of Health Sciences, Ankara Zubeyde Hanım Etlik Maternity and Gynecology Teaching and Research Hospital, Department of Anaesthesiology, Ankara, Turkey

<sup>1</sup> University of Health Sciences, Istanbul Mehmet Akif Ersoy Thoracic and Cardiovascular Surgery Training and Research Hospital, Department of Anesthesiology, Istanbul, Turkey

<sup>1</sup> University of Health Sciences, Ankara Child and diseases Haematology Oncology Training and Research Hospital, Department of Anesthesiology, Ankara, Turkey

**ÖZ**

**Amaç:** Bu çalışmada sezaryen doğum için spinal anestezide bupivakain yanısıra 10 veya 25 mcg fentanilin spinal bloğun klinik etkinliği ve özelliklerini karşılaştırmayı amaçladık. Maternal ve neonatal hemodinamik üzerindeki etkilerini de ek olarak değerlendirmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Amerikan Anestezistler Derneği (ASA) Skoru I-II olan, elektif sezaryen için spinal anestezi uygulanan, 18-45 yaş arası gebe kadınlar çalışmaya dahil edildi. Doğumda yaş, ağırlık, boy, gebelik haftaları. Hastalar üç gruba ayrıldı: Sadece hiperbarik bupivakain alan hastalar Grup I, hiperbarik bupivakain artı 10 mcg fentanil alan hastalar Grup II ve hiperbarik bupivakain artı 25 mcg fentanil alan hastalar Grup III olarak sınıflandırıldı. Hemodinamik verilerin yanı sıra blok özellikleri de kayıtlardan alındı. Ayrıca yenidoğanın kalp atım hızı, 5-10 ve 10 dakikada SpO2 okumaları ve 1- ve 5- dakikalık Apgar skorları kaydedildi.

**Bulgular:** Demografik özellikler üç grup arasında benzerdi. T10 dermatomunda duyu bloğunun başlaması için ortalama süre ve Modifiye Bromage skalası 3 için ortalama süre Grup III'de diğer iki gruba göre anlamlı olarak daha kısaydı ( $p < 0,05$ ). İlk analjezik gereksinim süresi Grup II ve III'te Grup I'e göre daha uzun bulundu ( $p = 0,05$ ). Üç dakikada SBP ve DBP değerleri her üç grupta da anlamlı olarak azaldı ( $p < 0,05$ ). Bununla birlikte, üç grup arasındaki fark anlamlı değildi. Bir ve 5 dakikalık Apgar skorları gruplar arasında benzerdi. 5- ve 10 dakikalık kalp atım hızları ve yenidoğanların doyma hızları gruplar arasında farklılık göstermedi. Ameliyat sonrası baş ağrısı, kusıntı, bulantı, kusma ve idrar retansiyonu görülme sıklığı da gruplar arasında benzerdi.

**Sonuç:** Anestezi başlangıcını kısaltır, intraoperatif analjezi kalitesini artırır, duysal blok süresini uzatır ve postoperatif ağrının başlamasını geciktirir, çünkü intratekal fentanil kullanılmasını öneririz.

**Anahtar Kelimeler:** Spinal anestezi, Fentanil, Sezaryen doğum, Bupivakain

**ABSTRACT**

**Objective:** We aimed to compare the clinical efficacy and characteristics of bupivacaine spinal block when combined with either 10 or 25 mcg fentanyl in spinal anesthesia for Cesarean delivery. We also sought to evaluate its effects on maternal and neonatal hemodynamics.

**Methods:** American Society of Anesthesiologists (ASA) Score I-II pregnant women aged 18-45 years who received spinal anesthesia for elective Cesarean section were included in the study. Age, weight, height, weeks of gestation at delivery. Patients were divided into three groups: Patients who received hyperbaric bupivacaine alone were classified as Group I, those who received hyperbaric bupivacaine plus 10 mcg fentanyl were classified as Group II and those who received hyperbaric bupivacaine plus 25 mcg fentanyl were classified as Group III. Block characteristics, as well as hemodynamic data, were retrieved from records. Additionally, heart rate, SpO2 readings at 5- and 10- minute and 1- and 5- minute Apgar scores of the newborn were noted.

**Results:** Demographic properties were similar among the three groups. Mean time to onset of sensory block at T10 dermatome and mean time to Modified Bromage scale 3 was significantly shorter in Group III compared to the other two groups ( $p < 0,05$ ). The first analgesic requirement time was found to be longer in Group II and III compared to Group I ( $p = 0,05$ ). SBP and DBP values at 3-minute were significantly decreased in all three groups ( $p < 0,05$ ). The difference in-between the three groups, however, was not significant. One- and 5-minute Apgar scores were similar among groups. 5- and 10-minute heart rates and saturation rates of the newborns did not differ among groups. The incidence of postoperative headache, pruritus, nausea, vomiting and urinary retention was also similar among the groups.

**Conclusion:** We recommend the use of intrathecal fentanyl because it shortens the onset time of anesthesia, increases the quality of intraoperative analgesia, prolongs the duration of sensorial block and delays the onset of postoperative pain.

**Keywords:** Spinal anesthesia, Fentanyl, Cesarean delivery, Bupivacaine

**Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:**

Fatma KAVAK AKELMA

Anesthesiology and Reanimation Clinique, University of Health Sciences Diskapi Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Sehit Omer Halisdemir

Str. No: 12 Altında /Ankara, TURKEY

E-mail: fatmakavak@yahoo.com

Başvuru tarihi: 22.07.2019

Kabul tarihi: 14.10.2019

## INTRODUCTION

Owing to its rapid onset of action and short-duration of procedure, spinal anesthesia is the most frequently used technique for Cesarean delivery (1). The combination of intrathecal opioids with low dose local anesthetics for spinal anesthesia provides greater hemodynamic stability and more efficient anesthesia without pushing the block level higher (2). Intrathecal fentanyl shortens the onset of anesthesia, improves the quality of intraoperative analgesia, prolongs the duration of sensorial block and delays the onset of postoperative pain (3).

The most commonly used local anesthetic and opioid in spinal anesthesia for Cesarean section are intrathecal hyperbaric bupivacaine and fentanyl, respectively. Intrathecal hyperbaric bupivacaine is a potent local anesthetic with slow onset (5- 8 minutes) and long duration of action (1.5-2 hours). The use of this anesthetic reduces the incidence of intraoperative visceral pain related to the traction of peritoneum and retraction of intraperitoneal organs during Cesarean delivery (4).

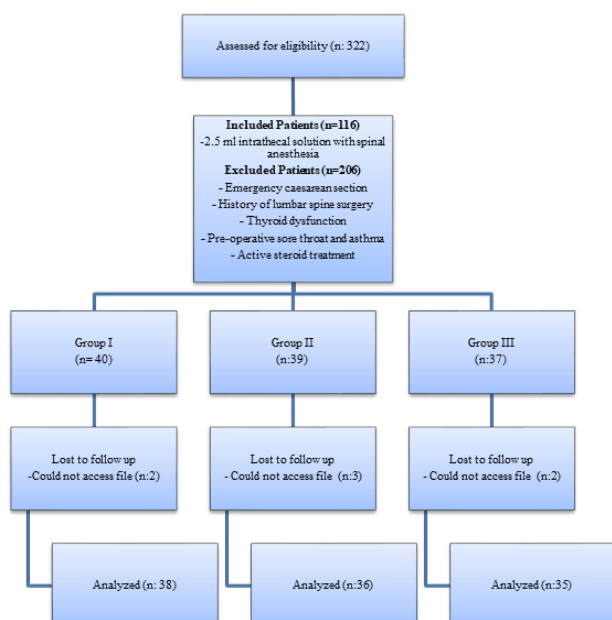
Fentanyl is a potent synthetic opioid derivative with rapid onset, short duration of action and early postoperative analgesic effect (5). The combination of low-dose opioids reduces the need for high-dose local anesthetics and, hence, the incidence of local anesthesia-related side effects accelerates the onset of anesthesia and improves the quality of intraoperative and postoperative analgesia (6).

The aim of this study was to compare the clinical efficacy and characteristics of bupivacaine spinal block when combined with either 10 or 25 mcg fentanyl. We also sought to evaluate its effects on maternal and neonatal hemodynamics.

## MATERIAL AND METHODS

After we obtained ethical approval from The Ethics Committee of Ankara, Turkey Etlik Zubeyde Hanim Maternity and Gynecology Training and Research Hospital (No: 2018/7, 04.04.2018), we reviewed records of ASA I-II pregnant women aged 18-45 years who received spinal anesthesia for elective Cesarean section, between January 2016-December 2016. Eligibility of 322 files was evaluated. Patients who underwent an emergency cesarean section, those with a history of lumbar spine surgery, patients with thyroid dysfunction and those with pre-operative sore throat and asthma, patients on active steroid treatment, and those who received endotracheal intubation were excluded from the study. A total of 116 patients who received a total of intrathecal 2.5 ml solution were included in the study and were stratified into three groups (Figure 1). Accordingly, patients who received 2.5 ml (12.5 mg) 0.5% hyperbaric bupivacaine alone were classified as Group I, those who received 2 ml (10 mg) 0.5% hyperbaric bupivacaine plus 0.3 ml saline plus 0.2 ml (10 µg) fentanyl were classified as Group II and those who received 2 ml (10 mg) 0.5% hyperbaric bupivacaine plus 0.5 ml (25 µg) fentanyl were classified as Group III. A total of 109 patients were included in the study because the file information of 7 patients in 3 groups could not be reached (Figure 1).

Figure 1: Flow diagram of patient distribution. Group I: Hyperbaric bupivacaine only group, Group II: Hyperbaric bupivacaine plus 10 mcg fentanyl, Group III: Hyperbaric bupivacaine plus 25 mcg fentanyl.



Patients undergoing spinal anesthesia in our clinic are routinely placed in the 10 to 15-degrees left lateral decubitus position to reduce aorta-caval pressure. They receive 4 lt / min O<sub>2</sub> through a face mask and are closely monitored using non-invasive blood pressure, electrocardiography (ECG) and oxygen saturation (SpO<sub>2</sub>). All patients receive intravenous (IV) ringer lactate solution at the rate of 15 ml/kg/minute, 15 min before the spinal block. Afterward, the interspaces of L3-4 or L4-5 are identified and the skin is prepared with an appropriate antiseptic solution. Spinal anesthesia is performed with a 25-G pencil-point spinal needle. During the procedure 8 ml/kg/hour IV ringer lactate solution is administered. During the first 10 minutes, sensorial and motor block is assessed every minute until complete block is established, which was defined as obtaining similar data on three consecutive assessment.

Time to onset of sensory block at T10 (thoracic 10) dermatome and time to complete motor block (Modified Bromage scale: 0=no motor block, 1=Able to flex knees, but unable to flex the hip, 2=Unable to flex knees, but with free movement of feet, 3=Unable to move any of the lower extremity joints) were recorded (6). The degree of motor block, total ephedrine and atropine dose used were also recorded. Surgery commenced following the establishment of sensory block at T4 using the pinprick test. The time of skin and uterus incision, time of umbilical cord clamping, as well as the duration of surgery were noted. Blood pressure was measured at baseline, following spinal anesthesia, at 5-minute and thereafter at 5-minute intervals. Hypotension was defined as a mean blood pressure less than 90 mm Hg or a decrease of 20% or more from the baseline. Hypotension was treated with rapid fluid infusion and IV bolus of ephedrine 10 mg. Ephedrine treatment was repeated every 2-minute if hypotension persisted or recurred. If hypotension still persisted on two consecutive blood pressure measurements, IV bolus of ephedrine 10 mg was repeated. The number of hypotension episodes was recorded. We defined bradycardia as a heart rate of less than 45 beats per minute (BPM) and treated with 0.01 mg/kg I.V. atropine. After delivery of the neonate and clamping of the umbilical cord, i.v. oxytocin 5 i.u. was given.

Hemodynamic parameters, time to regression of motor block and time to the first request for analgesia were documented. The need for analgesia was assessed using the visual analog scale (VAS) and patients with a score higher than 4 were treated with intramuscular 75 mg diclofenac sodium. We also documented the weight, sex, 1- and 5-minute Apgar scores, 5- and 10-minute SpO<sub>2</sub> and heart rate values of neonates. Neonates who required free flow oxygen support due to cyanosis were also noted. The presence of adverse effects such as nausea, vomiting, pruritus, and headache occurring in the first 24h was documented from patients' notes.

All statistical analyses were carried out using SPSS for Windows, version 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Results are expressed as the mean ± SD. A t-test and Mann-Whitney U test were used for comparison of quantitative variants. Qualitative variants were compared using a chi-square test. A p<0.05 was considered statistically significant.

## RESULTS

Groups were similar in regard to age, weight, height, the number of Cesarean section deliveries, ASA classification, weeks of gestation at delivery (p> 0.05) (Table 1).

Table 1. Demographic data

	Group I n= 38	Group II n= 36	Group III n=35	P
Age (year)	29.89 ±5.53	30.08±5.59	29.68±6.84	0.962
Weight (kg)	75.07±7.28	77.47±10.69	80.31±10.69	0.073
Height (cm)	159.44±3.86	162.08±7.08	161.60±5.16	0.092
Gestational age (wk)	39.11±0.98	39.03±0.97	39.03±0.95	0.91
Hb (gr/dl)	11.37±1.31	11.23±1.60	11.32±1.73	0.924
Mcv (%)	85.88±7.56	85.55±8.79	87.86±8.34	0.33

The duration of surgery, time from skin incision to uterine incision, and from uterine incision to cord clamping were also similar among the groups (Table 2).

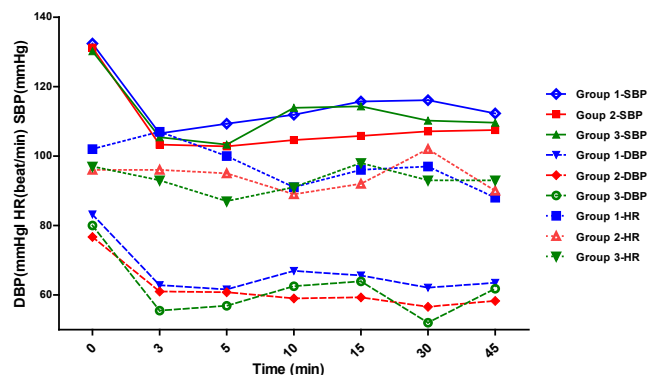
Table 2: Block characteristics

	Group I n= 38	Group II n= 36	Group III n=35	P
Duration of surgery (min)	34.15±8.47	33.58±10.25	35.11±9.81	0.63
Skin incision–uterine incision (min)	3.5 (1-9)	3.5 (1-9)	4 (1-10)	>0.05
Uterine incision–Delivery time (min)	1 (0-2)	1 (0-2)	1 (0-2)	>0.05
Duration of motor block Bromage 3 (min)	4 (2-5) <sup>a</sup>	4(2-4) <sup>b</sup>	3 (2-4) <sup>c</sup>	a-b:0.002 a-c:<0.001 b-c:0.084

Time to T10 sensory block (min)	4 (2-5) <sup>a</sup>	3 (1-6) <sup>b</sup>	3 (2-4) <sup>c</sup>	a-b:0.856 b-c:0.011 a-c:0.000
Time to resolution of motor blockade (min)	179.47±43.86	183.61±47.27	193.42±43.65	>0.05
Time to first analgesic request (min)	200 (130-260) <sup>a</sup>	210 (140-300) <sup>b</sup>	240 (150-330) <sup>c</sup>	a-b:0.098 a-c:0.02 b-c:0.15
Ephedrine dose (mg)	6.84±7.01	6.97±8.19	7.42±8.16	0.81

Time to onset of sensory block at T10, as well as time to Grade 3 motor block was shorter in Group III compared to the other two groups ( $p=0.001$ ,  $p<0.001$ ; respectively) (Table 2). Mean time to first request for analgesia was 200 (130-260) minute in Group I, 210 (140-300) minute in Group II, and 240 (150-330) minute in Group III ( $p<0,05$ ) (Table 2). Mean time to complete regression of motor block was 179,47±43,86 minute in Group I, 183,61±47,27 minute in Group II, and 193,42±43,65 minute in Group III ( $p>0,05$ ) (Table 2). All groups had similar baseline SBP, DBP, and HR values. Three-minute SBP and DBP values were significantly lower than baseline values ( $p<0,05$ ) but the level of decrease was similar among groups ( $p>0,05$ ) (Figure 2).

Figure 2. Maternal Hemodynamic Variables



\* 15 minutes was lower in SBP group 2 (p: 0.026)  
# 3 minutes HR was low in group 2 and group 3 (p: 0.036)  
δ 30 minutes DBP was higher in group 1 (p: 0.005)

While 3-minute HR was similar between Group 2 and 3, it was significantly lower in both groups as compared to Group 1 ( $p=0,036$ ) (Figure 2). Change in MBP was similar among groups ( $p>0,05$ ). One patient in Group I and three in Groups II and III required atropine infusion following spinal anesthesia. Mean ephedrine requirement did not significantly differ among groups ( $p=0,81$ ); it was the highest in Group III (7,42±8,16 mg) followed by Group II (6,97±8,19 mg) and Group I (6,84±7,01mg).

One- and 5-minute Apgar scores were similar among groups. One-minute Apgar score was less than seven in one patient in Group I and in two patients in Group III. Among these, only one in Group III had a 5-minute Apgar score less than seven. Five- and 10-minute heart rates and saturation levels of the newborns did not differ among groups (Table 3). Following delivery seven of the newborns; three in Group III and two in Groups I and II, required free-flow oxygen delivery ( $p=0,816$ ) (Table 3).

Table 3. Neonatal condition

	Group I n= 38	Group II n= 36	Group III n=35	P
Apgar Score				
1. min	8.55±0.82	8.41±0.80	8.42±1.44	0.47
5. min	9.42±0.59	9.52±0.60	9.40±1.14	0.37
Apgar score < 7 (n)				
1. min	1	0	2	0.145
5. min	0	0	1	0.116
5. min values of neonate				
Heart rate (bpm)	156.3±13.6	147.8±17.40	151.8±24.60	0.059
SpO <sub>2</sub> (%)	86.02±3.11	84.6±6.40	87.3±5.52	0,11
5. min values of neonate				

Heart rate (bpm)	157.07±9.47	148.11±12.32	151.57±16.83	<0.05
SpO <sub>2</sub> (%)	93.2±3.4	92.4±4.6	93.5±3.6	0.55
Requirement of respiratory support (n/%)	2 (5.3)	2 (5.6)	3 (8.6)	0.816

One patient in Group III developed nausea and vomiting. The rate of postoperative headache was similar among groups: two patients in Group I, three in Group II and one in Group III. One patient in Group I and two in Group II developed pruritus. Urinary retention was observed in two patients in Group I, in one patient in Group II and in two patients in Group III, with no significant difference among groups.

## DISCUSSION

We found that the time to onset of sensory and motor block during spinal anesthesia consistently decreased with increasing concentrations of intrathecal fentanyl. We also found that sensory and motor block onset was faster in patients who received either fentanyl 25 mcg or 10 mg heavy bupivacaine. Furthermore, although the duration of motor block was similar among the groups, intrathecal fentanyl prolonged time to first request for analgesia. Although ephedrine requirement increased with the use of higher concentrations of intrathecal opioid, the decrease in MBP values was not clinically significant. Finally, APGAR scores, saturation and heart rate values did not significantly differ among the groups.

The optimal dose for local anesthetics and intrathecal opioids in patients undergoing spinal anesthesia for elective and emergency Cesarean section has yet to be determined (7). The dosage of opioids used in combination with local anesthetics affects the quality of sensory and motor blockade, the quality and duration of postoperative analgesia, and also the incidence of maternal and neonatal adverse effects. The rapid penetration of lipophilic opioids, such as fentanyl, into the neuronal tissues, provides a fast onset of action (8).

Gandam, et al compared the hemodynamics and duration of analgesia between patients who received a combination of 25 µg fentanyl and 7.5 mg (0.5%) of hyperbaric bupivacaine and patients who received a conventional dose (10 mg; 0.5%) of hyperbaric bupivacaine for Cesarean section. They found that the mean time to onset of sensory block at T10 was significantly shorter and the duration of effective analgesia significantly prolonged in patients who received additional fentanyl ( $P < 0.001$ ) (5). Bozdoğan, et al. compared the quality of anesthesia in three groups of patients who received intrathecal 2.2 ± 0.2 mL 0.5% levobupivacaine, 2.2 ± 0.2 mL 0.5% levobupivacaine plus 2.5 mcg sufentanyl, and 2.2 ± 0.2 mL 0.5% levobupivacaine plus 10 mcg fentanyl, respectively. They found that mean time to onset of sensory block at T10 was significantly shorter in patients who received any of the two opioids as compared to those who did not, but was similar between patients who received additional sufentanyl or fentanyl (9). They also demonstrated that the onset of motor blockade was significantly faster in patients who received sufentanyl or fentanyl as compared to those who did not receive opioids. Consistently, we found that mean time to onset of sensory block at T10 was shorter in patients who received fentanyl as compared to those who did not. The difference was particularly significant in patients who received 25 mcg fentanyl. We also found that time to onset of complete motor block was shorter in patients who received 25 mcg fentanyl: 4 seconds (2-5) in Group I, 4 (2-4) in Group II, and 3 seconds (2-5) in Group III ( $p<0,001$ ).

Y. Demiraran et al. compared the effects of increasing doses of intrathecal sufentanyl (1.5, 2.5 and 5.0 mcg) when combined with hyperbaric bupivacaine 0.5% (12.5 mg) for spinal anesthesia for elective cesarean section. They showed that patients who received additional sufentanyl had significantly longer duration of analgesia as compared to patients who did not (10). Bozdoğan, et al, found that time to first request for analgesia was significantly longer in patients who received either sufentanyl (218.96 ± 52.76 min) or fentanyl (174.72 ± 25.16 min) as compared to those who did not receive opioids (141.11 ± 26.17) ( $P < 0.001$ ). Although not significant, they also found that the duration of motor block was longer in patients who received opioids (9). Our results are consistent with the literature, time to the first request for analgesia was prolonged in patients who received additional opioids. We also found that the duration of motor block was slightly longer in patients who received opioids, this increment, however, was not as significant as others reported (Table 2). This may relate to the reduced amount of hyperbaric bupivacaine (10 mg) in patients who received additional opioids as compared to patients in the no-opioid group who received 12,5 mg.

Hypotension is one of the most frequent and potentially serious complications of cesarean delivery under spinal anesthesia (11, 12). The density of the anesthetic solution and the patient's position are the most important factors affecting intrathecal drug spread. Compared with plain solutions, the use of hyperbaric local anesthetics prevents cephalad spread, prolongs block duration and provides a better recovery profile. The use of prophylactic vasoconstrictor agents, preoperative fluid loading and left lateral positioning have been recommended to prevent hypotension (13). Lee et al. compared 2.6 mL 0.5% levobupivacaine with 2.3 mL of 0.5% levobupivacaine plus fentanyl in spinal anesthesia for urological surgery and found a similar incidence of hypotension

(14). In a randomized study Gunusen et al. compared different doses of intrathecal levobupivacaine combined with fentanyl for elective Cesarean section. The first group included patients who received intrathecal 5 mg of levobupivacaine combined with 25 mcg fentanyl, the second included 7.5 mg of levobupivacaine and 15 mcg fentanyl and the third 10 mg of levobupivacaine combined with 10 mcg fentanyl. Patients in the latter group had the highest incidence of hypotension (13). Bozdoğan, et al, found that while SBP and DBP values at 3-minute were significantly lower than baseline values in all three groups, the decrease was more significant in patients who received sufentanyl as compared to those who did not receive opioids. Similarly, they found that patients who received sufentanyl required more ephedrine than those who received fentanyl or non-opioid solutions (9). Our results were comparable with those of Bozdoğan, et al. SBP and DBP values at 3-minute were significantly decreased in all three groups ( $p < 0.05$ ). The difference in-between the three groups, however, was not significant ( $p > 0.05$ ).

Although regional anesthesia is accepted to be safer than general anesthesia for the newborn, hypotension may reduce uterus perfusion and cause fetal acidosis (15, 16). In a large epidemiologic study, Mueller et al. showed that the incidence of fetal acidemia ( $pH < 7.10$ ) was significantly higher in patients who underwent spinal anesthesia (4.67%) or epidural anesthesia (2.39%) as compared with those who underwent general anesthesia (17). Patients receiving spinal anesthesia should be closely followed for hypotension and treated using vasoconstrictor agents and/or ephedrine. Dourado et al. compared the effects of sufentanyl combination with low-dose hyperbaric bupivacaine in spinal anesthesia for Cesarean section and found no difference at 1- and 5-minute Apgar scores (18). Gandam et al. compared the combination of low dose bupivacaine and 25 mcg fentanyl with a conventional dose of hyperbaric bupivacaine for Cesarean section and, similarly, found no difference at 1- and 5-minute Apgar scores (5). Apgar scores were also similar among groups in the study by Demiraran et al. who compared different doses of intrathecal sufentanyl for spinal anesthesia for elective cesarean section (10). Our results were in line with the literature, 1- and 5-minute Apgar scores, as well as 5- and 10-minute heart rates and saturation levels were similar among the groups.

Intrathecal opioids have been reported to cause maternal pruritus, nausea, vomiting and respiratory distress(1) and neuraxial opioid-induced pruritus is more frequent in parturients (60 -100 %) than in non-parturients (30-100%) (19). The mechanism of neuraxial opioid-induced pruritus is controversial. The cephalad spread of neuraxial opioids in cerebrospinal fluid and their influence on 5HT3 receptors, the increase in the release of prostaglandins (PGE1 and PGE2) and the likelihood of using the same sensory neurons with the pain pathway are some of the postulated mechanisms so far (19). Bozdoğan et al. reported more pruritus in patients who received sufentanyl as compared to those who received fentanyl, and no pruritus in patients who did not receive opioids (9). In the study by Wang et al., patients who received intrathecal sufentanyl, but not those who received intravenous sufentanyl, reported pruritus (1). Gandam, et al, however, reported only one case of pruritus in patients who received intrathecal fentanyl (5). In the current study, one patient in Group I and two in group III experienced pruritus. These patients, however, had elevated liver enzymes and had already pre-operative pruritus. Nausea and vomiting was observed in only one patient in Group III.

## CONCLUSION

To conclude, we believe that fentanyl combination should be considered for spinal anesthesia for Cesarean section and unless contraindicated, neuro-axial anesthesia should be preferred. The use of 25 mcg intrathecal fentanyl was not superior to 10 mcg intrathecal fentanyl. We recommend the use of intrathecal fentanyl because it shortens the onset time of anesthesia, increases the quality of intraoperative analgesia, prolongs the duration of sensorial block and delays the onset of postoperative pain.

### Study Limitations

Given the retrospective design, we were not able to report post-operative 24-hour pain scores. Instead, we reported data related with time to first request for analgesia.

### Ethics

**Ethics Committee Approval:** The study was approved by Ethics Committee of Ankara Etik Zubeyde Hanim Maternity and Gynecology Training and Research Hospital. (approval number: 2018/7, 04.04.2018).

**Informed Consent:** Consent form was filled out by all participants.

**Peer-review:** External and internal peer-reviewed.

### Authorship Contributions

**Surgical and Medical Practices:** F.K.A., Z.Ö.U, Concept: F.K.A., G.Ö., Design: F.K.A., B.G.A, G.Ö, Data Collection or Processing: F.K.A., Z.Ö.U, G.Ö, Analysis or Interpretation: F.K.A., S.Ö, Literature Search: F.K.A, B.G.A., Writing: F.K.A., S.Ö, G.Ö.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.


**Financial Disclosure:** The authors declared that this study received no financial support.

## REFERENCES

1. Wang LZ, Zhang YF, Tang BL, Yao KZ. Effects of intrathecal and i.v. small-dose sufentanil on the median effective dose of intrathecal bupivacaine for Cesarean section. *Br J Anaesth.* 2007;98(6):792-6.
2. Misirlioglu K, Sivrikaya G, Hanci A, Yalcinkaya A. Intrathecal low-dose levobupivacaine and bupivacaine combined with fentanyl in a randomised controlled study for caesarean section: blockade characteristics, maternal and neonatal effects. *Hippokratia.* 2013;17(3):262-7.
3. Greer KC, Terkawi AS, Tsang S, Singla P, Durieux ME, Tiourine M. The Effect of Ondansetron on Acute Opioid Tolerance in Patients Receiving Intrathecal Opioids Prior to Cesarean Delivery. *Reg Anesth Pain Med.* 2017;42(5):669-73.
4. Bogra J, Arora N, Srivastava P. Synergistic effect of intrathecal fentanyl and bupivacaine in spinal anesthesia for cesarean section. *BMC Anesthesiol.* 2005;5(1):5.
5. Venkata HG, Pasupuleti S, Pabba UG, Porika S, Talari G. A randomized controlled prospective study comparing a low dose bupivacaine and fentanyl mixture to a conventional dose of hyperbaric bupivacaine for cesarean section. *Saudi J Anaesth.* 2015;9(2):122-7.
6. Turkmen A, Molaral DG, Ali A, Altan A. Comparison of the anesthetic effects of intrathecal levobupivacaine + fentanyl and bupivacaine + fentanyl during caesarean section. *Middle East J Anaesthesiol.* 2012;21(4):577-82.
7. Shahriari A, Khooshideh M. Intrathecal fentanyl added to lidocaine for Cesarean delivery under spinal anesthesia—a randomised clinical trial. *Middle East J Anaesthesiol.* 2007;19(2):397-406.
8. Cowan CM, Kendall JB, Barclay PM, Wilkes RG. Comparison of intrathecal fentanyl and diamorphine in addition to bupivacaine for caesarean section under spinal anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2002;89(3):452-8.
9. Bozdogan Ozyilkam N, Kocum A, Sener M, Caliskan E, Tarim E, Ergenoglu P, et al. Comparison of intrathecal levobupivacaine combined with sufentanil, fentanyl, or placebo for elective caesarean section: a prospective, randomized, double-blind, controlled study. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2013;75:64-70.
10. Demiraran Y, Ozdemir I, Kocaman B, Yucel O. Intrathecal sufentanil (1.5 microg) added to hyperbaric bupivacaine (0.5%) for elective cesarean section provides adequate analgesia without need for pruritus therapy. *J Anesth.* 2006;20(4):274-8.
11. Loubert C, Gagnon PO, Fernando R. Minimum effective fluid volume of colloid to prevent hypotension during caesarean section under spinal anesthesia using a prophylactic phenylephrine infusion: An up-down sequential allocation study. *J Clin Anesth.* 2017;36:194-200.
12. Xu S, Wu H, Zhao Q, Shen X, Guo X, Wang F. The median effective volume of crystalloid in preventing hypotension in patients undergoing cesarean delivery with spinal anesthesia. *Rev Bras Anesthesiol.* 2012;62(3):312-24.
13. Gunusen I, Karaman S, Sargin A, Firat V. A randomized comparison of different doses of intrathecal levobupivacaine combined with fentanyl for elective cesarean section: prospective, double-blinded study. *J Anesth.* 2011;25(2):205-12.
14. Lee YY, Muchhal K, Chan CK, Cheung AS. Levobupivacaine and fentanyl for spinal anaesthesia: a randomized trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2005;22(12):899-903.
15. Ratcliffe FM, Evans JM. Neonatal wellbeing after elective caesarean delivery with general, spinal, and epidural anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol.* 1993;10(3):175-81.
16. Hu L, Pan J, Zhang S, Yu J, He K, Shu S, et al. Propofol in combination with remifentanyl for cesarean section: Placental transfer and effect on mothers and newborns at different induction to delivery intervals. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2017;56(4):521-6.
17. Mueller MD, Bruhwiler H, Schupfer GK, Luscher KP. Higher rate of fetal acidemia after regional anesthesia for elective cesarean delivery. *Obstet Gynecol.* 1997;90(1):131-4.
18. Dourado AD, Filho RL, Fernandes RA, Gondim MC, Nogueira EV. Sufentanil in combination with low-dose hyperbaric bupivacaine in spinal anesthesia for cesarean section: a randomized clinical trial. *Braz J Anesthesiol.* 2016;66(6):622-7.
19. Szarvas S, Harmon D, Murphy D. Neuraxial opioid-induced pruritus: a review. *J Clin Anesth.* 2003;15(3):234-9.

## Comparison of PAMG-1 versus IGFBP-1 and Nitrazine in Diagnosis of Rupture of Membranes Membran Ruptürü Tanısında PAMG-1 ile IGFBP-1 ve Nitrazinin Karşılaştırılması

<sup>1</sup> Alparslan DENİZ

 [orcid.org/0000-0003-1421-9962](https://orcid.org/0000-0003-1421-9962)

<sup>1</sup> Private Obstetrics and Gynecology Clinic, Manavgat, Antalya, Turkey

### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmada, rüptür durumu bilinen ve bilinmeyen kadınlarda membranrüptürünün (ROM) öngörülmesinde insülin benzeri büyüme faktörü bağlanma proteini-1 (IGFBP-1) ve nitrazin testi ile plasental alfa mikroglobülin-1 (PAMG-1) karşılaştırıldı.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu prospektif çalışmaya, Eylül 2006 ve Mayıs 2007 tarihleri arasında Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Doğum polikliniğine başvuran, rüptür durumu bilinen ve bilinmeyen, 24 ila 42. gebelik haftasında olan toplam 90 hasta alındı. Rüptür durumu bilinen hastalarda tanı konvansiyonel yöntemler ile konurken, rüptür durumu bilinmeyen hastalara PAMG-1, IGFBP-1 ve nitrazin testi yapıldı. Hastalar üç gruba ayrıldı: ROM bulgusu olmayan Grup 1 (n=30), tipik spontan ROM bulgusu olan Grup 2 (n=30) ve ROM şüphesi olup, konvansiyonel yöntemler ile tanı konulamayan Grup 3 (n=30). PAMG-1, IGFBP-1 ve nitrazin testlerinin performans ölçümü yapıldı ve karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Hastaların ortalama yaşı 26.1 yıl idi. Nitrazinin duyarlılığı, özgül-lüğü, pozitif prediktif değeri (PPV) ve negatif prediktif değeri (NPV) sırasıyla %94.4, %50.0, %73.9 ve %85.7 idi. Bu değerler IGFBP-1 testi için sırasıyla %77.8, %83.3, %87.5 ve %71.4 iken, PAMG-1 için sırasıyla %94.4, %100, %100 ve %92.3 idi. Bu sonuçlara göre, PAMG-1 genel popülasyonda ve ROM durumu bilinmeyen hasta grubunda en yüksek tanı değerine sahipti.

**Sonuç:** Bu çalışma, IGFBP-1 ve nitrazinin bilinmeyen ROM tanısında kullanışlı olmadığını ve PAMG-1 testinin rüptür durumu bilinen ve bilinmeyen hastalarda daha doğru bir biyobelirteç olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, PAMG-1 rüptür durumu bilinmeyen hastaların ROM tanısında basit ve etkili bir araçtır.

**Anahtar Kelimeler:** Erken membranrüptürü, plasental alfa mikroglobülin-1, insülin benzeri büyüme faktörü bağlanma proteini-1, nitrazin.

### ABSTRACT

**Objective:** This study aims to compare the placental alpha microglobulin-1 (PAMG-1) versus insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) and nitrazine test for the prediction of rupture of membranes (ROM) in women with known and unknown rupture status.

**Methods:** This prospective study included a total of 90 patients with known and unknown rupture status who were between 24 and 42 weeks of gestation at Okmeydanı Training and Research Hospital, Obstetrics and Gynecology outpatient clinics between September 2006 and May 2007. In patients with known rupture status, diagnosis was based on conventional methods, while the PAMG-1, IGFBP-1, and nitrazine tests were performed in patients with unknown rupture status. The patients were divided into three groups as Group 1 (n=30) without any signs of ROM, Group 2 (n=30) with typical signs of spontaneous ROM, and Group 3 (n=30) with symptoms suggestive of ROM who were unable to be diagnosed using conventional methods. Performance metrics of PAMG-1, IGFBP-1, and nitrazine tests were calculated and compared.

**Results:** Of the patients, the mean age was 28. The sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV) of nitrazine was 94.4%, 50.0%, 73.9%, and 85.7%, respectively. These values were 77.8%, 83.3%, 87.5%, and 71.4% for the IGFBP-1, respectively and 94.4%, 100%, 100%, and 92.3% for the PAMG-1, respectively. Accordingly, the PAMG-1 showed the highest diagnostic value in both the overall population and those with an equivocal status of ROM.

**Conclusion:** Our study results suggest that IGFBP-1 and nitrazine are not suitable for the diagnosis of unknown ROM and the PAMG-1 is a more accurate biomarker in patients with both known and unknown status of ROM. In addition, it is a simple and effective tool for the diagnosis of ROM in patients with unknown rupture status.

**Keywords:** Premature rupture of membranes, placental alpha microglobulin-1, insulin-like growth factor binding protein-1, nitrazine.

### INTRODUCTION

Premature rupture of membranes (PROM) is defined as rupture (amniorrhhexis) of fetal membranes before the onset of labor (1, 2). It can occur at term, defined as rupture after 37 weeks of gestation (GA), or in preterm patients, and preterm premature rupture of membranes (pPROM), occurring before 37 weeks of gestation. Currently, management of PROM is considered one of the most difficult dilemmas in the practice of obstetrics and the risks of prolonged latency must be balanced against the threat of prematurity, both of which carry significant risks associated with fetal mortality, morbidity, and maternal complications.

Preterm premature rupture of membranes occurs in 2 to 3% of all pregnancies and contributes to 30 to 40 % of pretermbirths (3), and more than double that in pregnancies with multiple gestations, leading to 20 to 40% of preterm births (4-7). During the latency period from rupture to delivery, the patient is more likely to experience complications associated with infections, such as maternal chorioamnionitis and fetal distress, respiratory distress syndrome, and fetal neonatal sepsis. In addition, pPROM is associated with a higher risk of cord compression, anhydramnios, prematurity, placental abruption, and amniotic infection syndrome. Also, pPROM<20

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:

Kazım Uçkan

Van Bölge Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, VAN

E-mail: druckan65@hotmail.com

Başvuru tarihi: 19.09.2018

Kabul tarihi: 21.09.2018

weeks of gestation may cause limb/face deformities, severe lung hypoplasia, and dry lung syndrome which is associated with a high mortality and long-term pulmonary complications (8-9-10-11). An epidemiologic analysis showed that infections of the genital area such as Group B streptococcus, chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoea, and anaerobic bacterial vaginosis, and colonization of genital mycoplasma increased the risk of incidence of PROM (1,12-13), indicating that one of the major threats to the patient is often already present from the moment of rupture.

Currently, the prevention of ROM is not a practical approach for reduced PROM and pPROM rates, mainly due to two reasons. First, many risk factors are related to the patient history or lifestyle, such as smoking, malnutrition, or prior multiple pregnancies (1,14,15,16,17). Second, the exact pathogenesis of ROM has not been elucidated yet (13) and, therefore, no preventive measures have been agreed. To date, only a few hypotheses have been proposed which suggest that sufficient endurance of the surface tension of the fetal membranes depends on a balanced synthesis and degradation of extracellular matrix components. In this context, reduction of the collagen content in membranes, changes in the structure, and increasing collagenolytic activity can be associated with PROM (18). More importantly, a timely and accurate diagnosis is critical for the management process.

Nitrazine, which is a pH indicator dye, is commonly used to evaluate PROM in pregnant women. However, it has high false negative and false positive rates (19). In addition, nitrazine test results are not reliable in patients with vaginal discharge or bleeding (19-21). In a comparative study, Gaucherand et al. (18) reported that the sensitivity and specificity of nitrazine test was 90.7% and 77.2%, respectively for the diagnosis of PROM.

Insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) is the major protein of amniotic fluid. The immunochromatographic dipstick method can be easily performed, yielding reliable and quick. In a study, Darj et al. reported the sensitivity and specificity of the IGBP-1 detection by dipstick method as 95% and 93%, respectively (22).

Placental alpha microglobulin-1 (PAMG-1) is also an ideal biomarker for PROM, as its concentration in the amniotic fluid is 1,000 to 10,000-fold higher than that in the cervicovaginal discharge with intact membranes (23). Also, it is not present in urine or semen and at low levels in the maternal blood, which reduces the probability of inaccurate results in the presence of other fluids (23).

Although several studies have investigated the diagnostic value of these biomarkers, there is no head-to-head study of these tests in patients with known and unknown ROM status. In the present study, therefore, we aimed to compare the PAMG-1 versus IGFBP-1 and nitrazine test for the prediction of ROM in women with known and unknown rupture status.

## MATERIAL AND METHODS

### Study Population

This prospective study included a total of 90 patients with known and unknown rupture status who were between 24 and 42 weeks of gestation at Okmeydani Training and Research Hospital, Obstetrics and Gynecology outpatient clinics between September 2006 and May 2007. Inclusion criteria were as follows: admission to hospital during the second or third trimester of a singleton pregnancy without any history of preterm labor or pPROM; having no uterine pathology or malformation; having normal ultrasound measurements of fetal biometry as of the last menstrual period. Exclusion criteria were as follows: having a diagnosis of placenta previa or having significant amount of vaginal bleeding. All patients were informed about the study in detail and a written informed consent was obtained from each patient. The study (14.08.2006 date 17 number) protocol was approved by the Okmeydani Training and Research Hospital Ethics Committee. The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

In patients with known rupture status, diagnosis was based on conventional methods, while the PAMG-1, IGFBP-1, and nitrazine tests were performed in patients with unknown rupture status. The patients were divided into three groups as Group 1 (n=30) without any signs of ROM, Group 2 (n=30) with typical signs of spontaneous ROM, and Group 3 (n=30) with symptoms suggestive of ROM including vaginal discharge, vaginal fluid drainage, and perineal wetness who were unable to be diagnosed using conventional methods. Then Group 3 was further divided into two subgroups as Group 3a (negative clinical findings for ROM) and Group 3b (positive clinical findings for ROM) and were followed until delivery.

### Procedures

Data including medical history, demographic characteristics, maternal age, gravidity, and parity were recorded. All patients who were admitted after GA Week 28 underwent non-stress test. All patients received a sterile speculum examination and were evaluated for liquid pooling, cervical fluid drainage during the Valsalva maneuver, cervical dilation, effacement, umbilical cord prolapse, cervicitis, vaginitis, blood, urine, meconium, and the presence of semen.

Samples for the nitrazine (Lackmuspapier rat™), PAMG-1 (AmniSure ROM Test, AmniSure International LLC, a QIAGEN Company, Boston, MA, USA), and IGFBP-1 (ActimProm, MedixBiochemica OY, Espoo, Finland) tests were obtained according to the manufacturers' instructions. Nitrazine test samples were collected with the litmus paper tape for 10 sec from the posterior fornix of the vagina. A positive result was recorded, when the color band changed from dark pink to green or blue. The IGFBP-1 test sample was collected by placing a sterile Dacron swab in the posterior vaginal fornix for 10 sec. The swab was, then, washed for 10 to 15 sec in the sample extraction solution. The lower end of the test strip was placed into the test solution for 20 to 40 sec and, then, removed and placed horizontally for 5 to 10 min. The test result was evaluated after five minutes. A positive result was interpreted, if two blue lines appeared on the strip, while a single blue line indicated a negative result, and the test application was deemed invalid if no lines appeared. As IGFBP-1 levels are affected by vaginal protease activity, occurrence of ROM and the time interval to collection of the sample is correlated. Hence, the amniotic fluid samples of ruptured membrane in patients in Group 2 were collected within eight hours after their arrival hospital.

The PAMG-1 test sample was obtained by inserting the test kit's sterile polyester swab into the patient's vagina 5 to 7 cm and holding it in place for one min. The polyester swab was, then, placed into the vial containing extraction buffer and washed for one minute. After the removal of the swab from the solution, the test strip was inserted into the vial such that the blue arrows pointed downward into the vial. The test strip was removed immediately after two lines appeared, or after a minimum of five min and a maximum of 10 min. The test strip was placed on a clean, dry, flat surface to read the results. Two lines indicated a positive result, while only one line indicated a negative result. No lines indicated an invalid result.

The patients in Group 1 and Group 2 were managed according to the established protocol of the hospital. For the patients in Group 3, the presence of vaginal pH via nitrazine test, as well as PAMG-1 and IGFBP-1 in the cervicovaginal fluid was determined. In case of discrepant results, a diagnosis was based on the two tests with the same results.

The test result was deemed a true positive (Group 3b), if term patients went into labor within 48 hours, if preterm patients delivered within two weeks, or if any patient developed an infection after sample collection. Cases presenting with maternal fever in patients above 38°C, leukocytosis (>20,000/mm<sup>3</sup>), uterine motion tenderness, and maternal and fetal tachycardia were classified as infected. All other cases were deemed a true negative (Group 3a).

Sensitivity, specificity, negative predictive value (NPV), and positive predictive value (PPV) of the PAMG-1, IGFBP-1, and nitrazine tests for the diagnosis of ROM at the time of diagnosis and after delivery were calculated.

### STATISTICAL ANALYSIS

Statistical analysis was performed using the Statistical Package for the Social Sciences for Windows version 10.0 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Descriptive statistics were expressed in mean ± standard deviation (SD), median (min-max) or number and frequency. The Student's t-test, Mann-Whitney U test, Kruskal-Wallis test, one-way analysis of variance (ANOVA), Fisher's exact test and chi-square test were used for the statistical analysis of the data. Sensitivity, specificity, NPV, PPV values were calculated. A p value <0.05 was considered statistically significant.

### RESULTS

All ROM-positive patients at term delivered within 48 hours or developed an infection, while all ROM-positive preterm patients delivered within two weeks or developed an infection. There was no significant difference in the standard clinical assessment of ROM at the time of presentation compared to the ultimate determination of the rupture status after follow-up. Therefore, the metrics calculated at the time of presentation were determined to be accurate.

Table 1 shows baseline demographic characteristics of the patients. The mean age of the patients was similar among all groups. While the mean GA was similar in Groups 2 and 3, the mean GA of Group 2 was significantly

higher than the other two groups. Similarly, Group 2 had a significantly higher effacement and dilation values. The patients in the suspected ROM group had significantly higher rates of vaginal infection than the other groups.

**Table 1.** Demographic and clinical characteristics of patients

	Group 1 (n=30)		Group 2 (n=30)		Group 3 (n=30)		p
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
Age, year	26.43	4.76	26.1	5.1	25.6	3.48	0.771
Gestational age, week	34.33	3.89	37.6	1.87	35.77	4.5	0.003**
Gravidity	1.7	1.02	1.93	0.94	1.73	1.11	0.638
Parity	0.4	0.62	0.63	0.76	0.5	0.86	0.49
Effacement	7	12.36	56.33	20.92	23.67	12.99	0.000**
Dilation	0.31	0.63	3.73	2.36	1.37	0.76	0.000**

n = total number, SS = Statistical Significance, SD = standard deviation. \*\* Significant at p<0.05.

The PAMG-1 test yielded statistically significantly higher positive results in the patients who presented with increased cervical dilation (Table 2).

**Table 2.** Distribution of patients according to PAMG-1 status

	PAMG-1 negative (n=43)		PAMG-1 positive (n=47)		p
	Mean	SD	Mean	SD	
Age, year	26.10	4.44	26.00	4.53	0.920
Gestational age, week	34.14	4.42	37.44	2.28	0.000**
Gravidity	1.71	1.13	1.85	0.92	0.520
Parity	0.48	0.80	0.54	0.71	0.683
Effacement	9.52	13.78	46.04	21.71	0.000**
Dilatation	0.43	0.63	3.00	2.10	0.000**

n = total number, SS = Statistical Significance, SD = standard deviation. \*\* Significant at p<0.05.

This difference was associated with positive PAMG-1 test results and higher cervical dilation rates in Group 2 who came to give birth and for whom labor started and PROM was detectable by conventional methods. Similarly, the PAMG-1 test also yielded statistically significant results for the cervical effacement. This effect was amplified by the PAMG-1-negative results in Group 1, who were naturally expected to be excluded from cervical effacement, as their pregnancies were uncomplicated, and as ROM was already ruled out by traditional methods. However, there was no significant difference between PAMG-1-positive and -negative results in terms of the gravidity, parity, the presence of vaginal infection, a history of coitus within the last 48 hours, or maternal age. The incidences of coitus, vaginal infection, and clinical chorioamnionitis of the patient groups are presented in Table 3.

**Table 3.** Incidence of coitus, vaginal infection, and clinical chorioamnionitis according to patient group.

	Group 1 (n=30)		Group 2 (n=30)		Group 3 (n=30)		X <sup>2</sup>	p	
	n	%	n	%	n	%			
Coitus	No	26	86.7	24	80.0	22	73.3	1.66	0.435
	Yes	4	13.3	6	20.0	8	26.7		
Vaginal infection	No	19	63.3	18	60.0	7	23.3	11.82	0.003**
	Yes	11	36.7	12	40.0	23	76.7		
Clinical chorioamnionitis	No	30	100	30	100	29	96.7	-	-
	Yes					1	3.3		

n = total number, \*\*Significant at p< 0.05.

**Table 4.** Results of nitrazine, IGFBP-1, and PAMG-1 tests versus clinical diagnosis at the time of presentation

		ROM positive patients	ROM negative patients	Total
Nitrazine	positive	47	17	64
	negative	1	25	26
IGFBP-1	positive	44	2	46
	negative	4	40	44
PAMG-1	positive	47	0	47
	negative	1	42	43
Total		48	42	90

PAMG-1 = Placental alpha microglobulin-1, IGFBP-1 = Insulin-like growth factor binding protein-1, ROM = rupture of membranes.

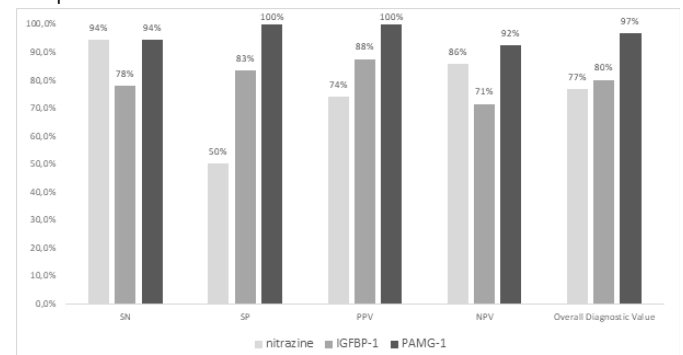
Table 5 shows the nitrazine, IGFBP-1, and PMAG-1 test results compared to the clinical diagnosis at the time of admission. Table 6 shows the metric performance of nitrazine, IGFBP-1, and PMAG-1 tests in all groups. The sensitivity, specificity, PPV, and NPV of nitrazine were 94.4%, 50.0%, 73.9%, and 85.7%, respectively. These values were 77.8%, 83.3%, 87.5%, and 71.4% for the IGFBP-1, respectively and 94.4%, 100%, 100%, and 92.3% for the PAMG-1, respectively. Accordingly, the PAMG-1 showed the highest diagnostic value in both the overall population and those with an equivocal status of ROM.

**Table 5.** Test performance for nitrazine, IGFBP-1, and PAMG-1 tests across all patient groups

Metric	NITRAZINE	IGFBP-1	PAMG-1
SN (95% CI*)	97.9% (47/48) (88.9%-99.9%)	91.7% (44/48) (80.0%-97.7%)	97.9% (47/48) (88.9%-99.9%)
SP (95% CI*)	59.5% (25/42) (43.3%-74.4%)	95.2% (40/42) (83.9%-99.4%)	100% (42/42) (91.6%-100%)
PPV (95% CI*)	73.4% (47/64) (60.9%-83.7%)	95.7% (44/46) (85.2%-99.5%)	100% (47/47) (92.5%-100%)
NPV (95% CI*)	96.2% (25/26) (80.4%-99.9%)	90.9% (40/44) (73.7%-95.1%)	97.7% (42/43) (87.7%-99.9%)
CDV	80%	93.3%	98.9%

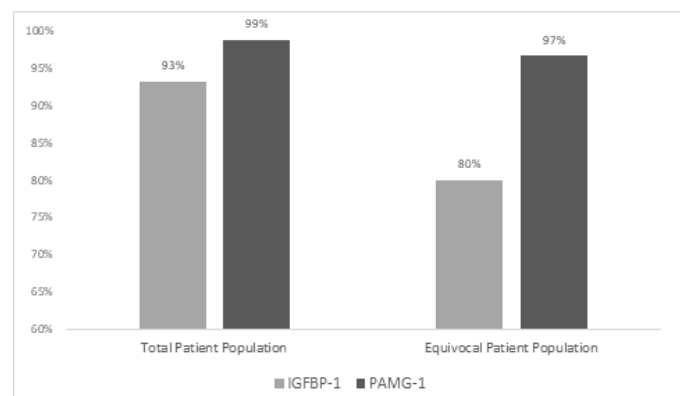
SN = sensitivity, SP = specificity, PPV = positive predictive value, NPV = negative predictive value, PAMG-1 = Placental alpha microglobulin-1, IGFBP-1 = Insulin-like growth factor binding protein-1, CDV, cumulative diagnostic value. \*95% confidence interval (CI) computed by the Clopper-Pearson test.

**Figure 1** shows the diagnostic performance of each test for the patients in Group 3.







SN = sensitivity, SP = specificity, PPV = positive predictive value, NPV = negative predictive value, PAMG-1 = Placental alpha microglobulin-1, IGFBP-1 = Insulin-like growth factor binding protein-1, ROM = rupture of membranes.

**Figure 2.** IGFBP-1 and PAMG-1 test performance in cumulative diagnostic value in total patient population and equivocal patient population



PAMG-1 = Placental alpha microglobulin-1, IGFBP-1 = Insulin-like growth factor binding protein-1.



**Evaluation of Preoperative and Postoperative Endometrial/Uterine Histopathology Results in Patients With Uterine Prolapse****Uterin Prolapsusu Olan Hastalarda Preoperatif ve Postoperatif Endometriyal / Uterin Histopatoloji Sonuçlarının Değerlendirilmesi**<sup>1</sup> Sema Baki YILDIRIM<sup>1</sup> Özlem KOŞAR CAN<sup>1</sup> Burcu Yılmaz HANEĞE<sup>1</sup> Vehbi Yavuz TOKGÖZ orcid.org/0000-0001-5321-0739 orcid.org/0000-0001-7101-4838 orcid.org/0000-0003-2322-1255 orcid.org/0000-0002-4113-3850<sup>1</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Giresun Research and Training Hospital, Giresun University, Giresun, Turkey<sup>2</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Pamukkale University, Faculty of Medicine, Kınıklı, Denizli, Turkey<sup>3</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Koç University, Faculty of Medicine, İstanbul, Turkey<sup>4</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Eskişehir, Turkey**ÖZ**

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, preoperatif ve postoperatif endometrial histopatolojik bulguları karşılaştırmak ve endometrial kalınlığı 5 mm'nin altında olan ve POP için vajinal histerektomi yapılan asemptomatik kadınlarda beklenmeyen maligniteleri tespit etmektir.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu retrospektif kesitsel çalışmaya Ocak 2010 - Aralık 2016 arasında toplam kırk sekiz kadın hasta dahil edildi. Tüm hastalara ameliyat öncesi Pap Smear ve endometrial biyopsi yapıldı. Ayrıca tüm hastaların endometrial duvar kalınlığı preoperatif olarak ultrasonografi ile değerlendirildi. Pelvik organ prolapsusu nedeniyle opere edilen 48 vajinal histerektomi hastasının histopatolojik verileri analiz edildi.

**Bulgular:** Preoperatif endometrial biyopsi sonuçları sırasıyla % 70,8 ve % 29,2 oranında atrofik endometriyum ve proliferatif endometriyum olarak gözlemlendi. Postoperatif histopatolojik sonuçlar sırasıyla % 60,4, % 14,6 ve % 25 oranlarında endometrial kistik atrofi, proliferatif endometriyum ve endometrial polip olarak bulundu. Ayrıca, histerektomi sonrası sırasıyla % 37,5 ve % 16,7 oranında leiomyom ve adenomyoz saptandı.

**Sonuç:** Sonuçlarımız, endometrial örneklemenin endometrial kalınlığın 5 mm'den az olması durumunda asemptomatik uterovajinal prolapsus hastaları için öncelikle gerekli olmadığını gösterdi. Bu şartlara sahip hastalarda, ameliyat öncesi endometrial kalınlığın transvajinal ultrason ile değerlendirilmesi yeterli olacağı sonucuna varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Pelvik organ prolapsusu, vajinal histerektomi, endometrial kalınlık, endometrial biyopsi

**ABSTRACT**

**Aim:** The aim of the study was to compare the preoperative and postoperative endometrial histopathologic findings and detect the unexpected malignancies among the asymptomatic women with endometrial thickness below 5 mm, who underwent vaginal hysterectomy for POP.

**Methods:** A total of forty-eight female patients between January 2010 and December 2016 were included in this retrospective cross-sectional study. Pap Smear and endometrial biopsy were performed to all patients before the surgery. Also, the endometrial wall thickness of all patients was preoperatively evaluated by ultrasonography preoperatively. The histopathological data of 48 vaginal hysterectomy patients operated for pelvic organ prolapse were analyzed.

**Results:** The preoperative endometrial biopsy results were observed as atrophic endometrium and proliferative endometrium in 70.8% and 29.2% rates, respectively. The postoperative histopathologic results were found as endometrial cystic atrophy, proliferative endometrium and endometrial polyp in 60.4%, 14% and 25% rates, respectively. In addition, leiomyoma and adenomyosis were determined after hysterectomy in 37.5% and 16.7%, respectively.

**Conclusion:** Our results showed that endometrial sampling is not primarily necessary for asymptomatic uterovajinal prolapse patients if endometrial thickness is less than 5mm. It has been concluded that preoperative evaluation of endometrial thickness by transvaginal ultrasound would be sufficient in patients with in these conditions.

**Keywords:** Pelvic organ prolapse, vaginal hysterectomy, endometrial thick-

**INTRODUCTION**

Pelvic organ prolapse (POP) is a common health problem affecting the life quality and daily life in 50% of women over age 50 (1,2). POP is the descending of pelvic organs (the uterus, bladder, rectum and the urethra) from their normal position to lower vagina (3). Risk factors of POP are parity, smoking, race, collagen tissue disease and history of hysterectomy, respectively (4). Vaginal hysterectomy is the most common surgical procedure

performed for POP (5,6). About 6 to 20% of women up to 80 years undergo a surgical procedure for this reason and recurrence encounter in 30% of them (7). The aim of the study was to compare the preoperative and postoperative endometrial histopathologic findings and detect the unexpected malignancies among the asymptomatic women with endometrial thickness below 5 mm, who underwent vaginal hysterectomy for POP.

**Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:**

Özlem KOŞAR CAN

Department of Obstetrics and Gynecology, Pamukkale University, Faculty of Medicine, Kınıklı, Denizli, Turkey

E-mail: ozlemcan@pau.edu.tr

Başvuru tarihi: 24.03.2019

Kabul tarihi: 15.04.2019

## MATERIAL AND METHODS

This retrospective cross-sectional study was conducted by analysis of existing vaginal hysterectomy data which belong to asymptomatic postmenopausal patients between January 2010 and December 2016.

Grading of POP was defined according to classification of the International Continence Society (ICS) which published in 1996. Pap smear and endometrial biopsy procedures were applied to all patients. Transvaginal sonography examination was used to assess the size of the uterus and endometrial thickness. Also, adnexal regions were evaluated for any possible pelvic mass. Endometrial thickness was measured on a longitudinal axis, double layer endometrial line measured where it is the thickest.

A total of forty-eight postmenopausal patients with an endometrial thickness of <5mm were included in the study. Pipelle endometrial sampling for histopathological evaluation was applied to all of the patients. Samples which were found "insufficient" for pathologic diagnosis were considered as atrophic endometrium in this study. POP patients who had endometrial cancer risk factors such as obesity, diabetes, hypertension, hormone replacement treatment, tamoxifen treatment were excluded from the study. At least 12 months of amenorrhea was accepted as menopause. Vaginal hysterectomy was performed surgically for the treatment of patients. Specimens of patients were sent to the pathology clinic and preserved in formaldehyde solution for histopathological evaluation.

Statistical analysis of data was evaluated with using SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versions of 17. Chi-square test was used to determine the differences between pathological findings A P value of <0.05 was considered statistically significant in this study.

## RESULTS

Demographical data of the postmenopausal patients is shown in Table 1.

**Table 1.** Demographic data of POP patients (Mean  $\pm$  Standard Deviation)

	Postmenopausal (n=48)
Age	65.46 $\pm$ 10.4
Parity	3.58 $\pm$ 0.98

A total forty-eight patients who met the study criterias between the ages of 53-86 were included in the study. The mean age of the patients was 65.46 $\pm$ 10.4. Also, the mean number of parity was 3.58 $\pm$ 0.98. In this study, a total of 42 POP patients who had endometrial cancer risk factors such as obesity, diabetes, hypertension, hormone replacement treatment, tamoxifen treatment were excluded from the study.

In this study, all patients of the pap smear results were found normal. Histopathologic data of the patients in the preoperative and postoperative periods are shown in Table 2.

**Table 2.** Preoperative endometrial biopsy and postoperative pathology results in POP patients

	Postmenopausal (n=48)
	n (%)
<b>Endometrial Biopsy Results</b>	
Atrophic Endometrium	34 (70.8)
Proliferative Endometrium	14 (29.2)
<b>Postoperative Endometrial Pathology</b>	
<b>Result</b>	
Endometrial Cystic Atrophy	29 (60.4)
Proliferative Endometrium	7 (14.6)
Endometrial Polyp	12 (25.0)

The preoperative endometrial biopsy results were observed as atrophic endometrium and proliferative endometrium in 70.8% and 29.2% rates, respectively. The postoperative histopathologic results were found as endometrial cystic atrophy, proliferative endometrium and endometrial polyp in 60.4%, 14.6% and 25% rates, respectively. In addition, the patients reported as atrophic endometrium in the preoperative evaluation (70.8%) were found as endometrial cystic atrophy and proliferative endometrium in 60.4% and 10.4% rates, respectively. In addition, leiomyoma and adenomyosis were determined after hysterectomy in 37.5% and 16.7%, respectively.

## DISCUSSION

In this study, the preoperative endometrial biopsy and postoperative endometrial pathologies of POP patients who underwent vaginal hysterectomy with having less than 5mm measurement of endometrial thickness on ultrasound and no other uterine pathologies were compared. Increment on the incidence and severity of POP and occurrence of atrophic endometrium depending on estrogen deficiency are expected in advanced ages (8, 9). However, it is interesting that pathologies such as endometrial hyperplasia, endometrial polyp, adenomyosis which are positively correlated with high estrogen levels can be found in asymptomatic POP patients (10).

In this study, it was observed that the majority of preoperative endometrial biopsy results were found to be as atrophic endometrium in 70.8% rate. Also, the majority of postoperative endometrial histopathology results as an expected were found to be endometrial cystic atrophy in 60.4% rate. The preoperative and postoperative periods of endometrial pathological findings were found statistically significant (p:0.012).

It is possible to have a proliferative endometrium in asymptomatic postmenopausal women (9). The endometrial pathological results were found as proliferative endometrium in 29.2% and 14.6% rates for the preoperative and postoperative periods, respectively. Postoperative endometrial polyp results (25%) were considered to be deriving from preoperative proliferative endometrium. Difference between both of these were found statistically significant (p:0.012).

In the literature, some studies have showed that the incidence of unexpected endometrial malignancy and premalign lesion in asymptomatic women who underwent hysterectomy due to POP were about 0.7-2.6% (11-13). In a retrospective study of 517 patients conducted by Renganathan et al., unexpected endometrial carcinoma found in 0.8% rates. Also, they concluded that all patients should be assessed by TVS preoperatively and evaluated by simple endometrial sampling when endometrium thickness higher than 5mm (11). In another retrospective study conducted by Frick et al., it was reported that asymptomatic postmenopausal women could have endometrial carcinoma or hyperplasia in 0.2% rate. Additionally, they concluded that preoperative evaluation and TVS could be used to reduce this possibility (12).



Although many researchers accept the cut-off value as 3-10 mm for endometrial thickness in asymptomatic postmenopausal women, Smit-Bindman et al. recommended endometrial biopsy for patients  $\geq$ 11mm (14,15). There is strong scientific evidence which supports the transvaginal sonography is capable of detecting low and high-risk patients for endometrial cancer when >5mm endometrial thickness is accepted to be the cut-off value for pathologic endometrium (16-18). In a study with 80 patients conducted by Elbiaa et al., patients with abnormal endometrial biopsy results and >8mm endometrial thickness were excluded and there was no premalignant lesion in postoperative histopathology. They concluded that this is due to their exclusion criteria and thickened endometrium should be assessed by TVS and thereby indicated for endometrial biopsy (19). On the other hand, although Bohoussou et al. could not show the advantage of endometrial sampling in POP patients, they suggested preoperative ultrasonography for endometrial thickness evaluation (20). In a study conducted by Kim et al., it was reported that TVS is a useful method to exclude endometrial malignancy with asymptomatic patients and 5mm of endometrial thickness can be accepted as the cut-off value for biopsy indications (21).

In this study, ovaries of all the patients were evaluated by TVS. Ovary morphologies were observed normally in USG. There were 16 (33.3%) patients whose ovaries could be removed surgically and there were no abnormal histopathological findings concerning the ovaries for these 16 patients. Patients with endometrial thickness of <5mm (TVS) were included in this study. Premalignant or malignant lesions in preoperative and postoperative histopathological evaluations were not detected. Although it is not always possible to detect premalignant lesions by simple conventional methods in asymptomatic women with uterovaginal prolapse. In some studies, histopathological evaluation is not recommended for patients whose endometrial thickness <5 mm measured by TVS.

As a result of this study, it is thought that endometrial sampling is not primarily necessary for patients with a <5mm endometrial thickness and it would be sufficient to preoperatively assess the endometrial thickness by TVS. However, there is no full consensus for endometrial evaluation before surgery as to whether it should be done by ultrasonography or endometrial biopsy. The small sample size as the most important limitation of the study. Therefore, further studies with large series are needed for clarifying of this issue.

## REFERENCES

- Faraj R, Broome J. Laparoscopic sacrohysteropexy and myomectomy for uterine prolapse: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep* 2009;3:99.
- Detollenaere RJ, den Boon J, Stekelenburg J, Alhafidh AH, Hakvoort RA, Vierhout ME, van Eijndhoven HW. Treatment of uterine prolapse stage 2 or higher: a randomized multicenter trial comparing sacrospinous fixation with vaginal hysterectomy (SAVE U trial). *BMC Womens Health* 2011;11:4.
- Baden WF, Walker TA. Genesis of the vaginal profile: a correlated classification of vaginal relaxation. *Clin Obstet Gynecol* 1972;15:1048-54.
- Woodman PJ, Swift SE, O'Boyle AL, Valley MT, Bland DR, Kahn MA, Schaffer JI. Prevalence of severe pelvic organ prolapse in relation to job description and socioeconomic status: a multicenter cross-sectional study. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2006;17:340-5.
- Grigoriadis T, Valla A, Zacharakis D, Protopapas A, Athanasiou S. Vagina hysterectomy for utero vaginal prolapse: what is the incidence of concurrent gynecological malignancy? *Int Urogynecol J*. 2015;26:421-5.
- Litwińska E, Nowak M, Kolasz-Zwierzchowska D, Nowińska-Serwach A, Władziński J, Szpakowski A, Wilczyński, J.R, Stetkiewicz, T. Vaginal hysterectomy vs. laparoscopically assisted vaginal hysterectomy in women with symptomatic uterine leiomyomas: a retrospective study. *Prz Menopauzalny* 2014;13:242-6.
- Fialkow MF, Newton KM, Lentz GM, Weiss NS. Life time risk of surgical management or pelvic organ prolapse or urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008;19:437-40.
- Lousquy R, Costa P, Delmas V, Haab F. Update on the epidemiology of genital prolapse. *Prog Urol* 2009;19:907-15.
- Mingels MJJM, Geels YP, Pijnenborg JMA, van der Wurff AA, van Tilborg AAG, van Ham MAPC, Massuger LFAG, Bulten J. Histopathologic assessment of the entire endometrium in asymptomatic women. *Hum Pathol* 2013;44:2293-01.
- Dreisler E, Poulsen LG, Antonsen SL, Ceausu I, Depypere H, Erel CT, Lambrinouaki I, Pérez-López FR, Simoncini T, Tremollieres F, Rees M, Ulrich LG. EMAS clinicalguide: Assessment of the endometrium in peri and postmenopausal women. *Maturitas* 2013;75:181-90.
- Renganathan A, Edwards R, Duckett JR. Uterus conserving prolapsed surgery-what is the chance of missing a malignancy? *Int Urogynecol J* 2010;21:819-21.
- Frick AC, Walters MD, Larkin KS, Barber MD. Risk of unanticipated abnormal gynecologic pathology at the time of hysterectomy for uterovaginal prolapse. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:e1-e4.
- Wan OY, Cheung RY, Chan SS, Chung TK. Risk of malignancy in women who underwent hysterectomy for uterine prolapse. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2013;53:190-6.
- Mutter GL. Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN): will it bring order to chaos? The endometrial collaborative group. *Gynecol Oncol* 2000;76:287-90.
- Smith-Bindman R, Weiss E, Feldstein V. How thick is too thick? When endometrial thickness should prompt biopsy in postmenopausal women without vaginal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:558-65.
- Gupta JK, Chien PF, Voit D. Ultrasonographic endometrial thickness for diagnosing endometrial pathology in women with postmenopausal bleeding: a meta analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 799-16.
- Gull B, Karlsson B, Milsom I, Granberg S. Can ultrasound replace dilation and curettage? A longitudinal evaluation of postmenopausal bleeding and transvaginal sonographic measurement of the endometrium as predictors of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188: 401-8.
- Wilailak S, Jirapinyo M, Theppisai U. Transvaginal Doppler sonography: is there a role for this modality in the evaluation of women with postmenopausal bleeding? *Maturitas* 2005; 50: 111-6.
- Elbiaa AA, Abdelazim IA, Farghali MM, Hussain M, Omu AE. Unexpected premalignant gynecological lesions in women undergoing vaginal hysterectomy for utero-vaginal prolapse. *Prz Menopauzalny* 2015;14(3):188-91.
- Bohoussou E, Adjoussou SA, Letouzey V, Faton B, de Tayrac R. Should we perform intra-operative endometrial biopsy during pelvic reconstructive surgery with uterine preservation?. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2014;43:40-5.
- Min-Jeong Kim, Jln-Ju Kim, Sun Mie Kim. Endometrial evaluation with transvaginal ultrasonography for the screening of endometrial hyperplasia or cancer in premenopausal and perimenopausal women. *Obstet Gynecol Sci* 2016;59(3):192-200.

**Fiziksel Aktivite ve Vücut Kitle İndeksi ile Menopozal Semptomların İlişkisi: Kesitsel Çalışma****The Relationship Between Physical Activity and Body Mass Index With Menopausal Symptoms: Cross-Sectional Study**<sup>1</sup> Vehbi Yavuz TOKGÖZ<sup>2</sup> Şebnem Alanya TOSUN [orcid.org/0000-0002-4113-385X](https://orcid.org/0000-0002-4113-385X) [orcid.org/0000-0002-2044-1044](https://orcid.org/0000-0002-2044-1044)<sup>1</sup> Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye<sup>2</sup> Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Giresun, Türkiye**ÖZ**

**Amaç:** Çalışmamızın amacı menopozal dönemdeki kadınların yaşadıkları menopozal semptomların sosyodemografik durumları, fiziksel aktivite durumu ve vücut kitle indeksleri ile ilişkisini değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntemler:** Kesitsel tipte yapılan bu araştırmanın verileri Ocak-Haziran 2017 tarihleri arasında Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne başvuran perimenopozal ve menopozal dönemde olan kadınlardan elde edilmiştir. Çalışma dışlanma kriterleri sonrası toplamda 105 kadının verileri incelenerek yapılmıştır. Veriler araştırmacılar tarafından hazırlanan bilgi formu ve menopozal semptomların şiddetini ölçmek için menopoz ilişkili skala kullanılarak toplanmıştır.

**Bulgular:** Menopozal dönemdeki kadınların ortalama yaşları 51.3±9.3 yıl ve ortalama vücut kitle indeks değerleri 29.5±6.0 kg/m<sup>2</sup> olarak bulunmuştur. Menopoz ilişkili semptom skorları (somatik skor, psikolojik skor, ürogenital skor ve toplam skor) sosyodemografik parametreler arasında değerlendirildiğinde; eğitim seviyesinin artışı ile ürogenital skor hariç diğer skorlarda belirgin azalma tespit edilmiştir (p<0.05). Düzenli egzersiz yapanlarda ise yalnızca somatik skorlarda anlamlı azalma saptanmıştır (p=0.04). Vücut kitle indeksi değerlerinin artışının ise genel olarak menopozal semptomlarda belirgin artış ile birlikte olduğu belirlenmiştir (p<0.05).

**Sonuç:** Düzenli egzersiz yapanlarda ve düşük vücut kitle indeksi değerine sahip olan menopozal kadınlarda özellikle somatik semptomlar ve psikolojik semptomlar daha az görülmektedir. Bazı kadınlar çeşitli sebeplerle hormon tedavilerini tercih etmemektedirler. Çalışmamızda bu gibi durumlarda etkin bir egzersiz programının, kilo azaltıcı yaklaşımların özellikle vazomotor semptomların daha az hissedilmesinde etkili olabileceği bulunmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Menopoz, menopozal semptomlar, fiziksel aktivite, vücut kitle indeksi

**ABSTRACT**

**Aim:** To assess the effect of sociodemographic factors, physical activity and body mass index on menopausal symptoms.

**Methods:** This cross-sectional study was conducted at Giresun University Faculty of Medicine, Obstetrics and Gynecology Unit between January and June 2017. Perimenopausal and postmenopausal women were included to the study population. After the exclusion criterias, datas of 105 women were analyzed. The datas were collected via information forms prepared by the researchers and menopause relating scale that evaluate the severity of the menopausal symptoms.

**Results:** The mean age of the women was 51.3±9.3 years and the mean of body mass index value was 29.5±6.0 kg/m<sup>2</sup>. The menopause related symptom scores (somatic score, psychological score, urogenital score and total score) were evaluated between sociodemographic parameters and we found that high education level significantly decreased the menopausal symptom scores except urogenital score (p<0.05). There were significant decrease in women who had regular physical activity for only somatic symptoms (p=0.04). The menopausal symptoms had significantly positive correlations with body mass index values (p<0.05).

**Conclusion:** Women who had regular physical activity and lower body mass index experienced lower menopausal symptoms especially for somatic and psychological symptoms. Some women do not prefer to use the hormonal treatment so effective exercise programs and weight loss may have an efficacy on menopausal symptoms.

**Keywords:** Menopause, menopausal symptoms, physical activity, body mass index

**GİRİŞ**

Menopoz kadınların yaşamında oluşan önemli değişikliklerden biridir ve over fonksiyonunun azalması bunun sonucu olarak da östrojen seviyelerinin azalması ile karakterizedir(1). Menopoz süreci ile birlikte kadınların sağlığını etkileyen biyolojik, psikolojik ve sosyal bir çok etki ortaya çıkmaktadır. Bu etkiler genel olarak sıcak basmaları, gece terlemeleri, uyku problemleri, emosyonel semptomlar, vajinal kuruluk ve üriner semptomlar gibi bir çok bulgu olarak ortaya çıkabilmektedir(2). Bu vazomotor semptomların (sıcak basması, gece terlemeleri gibi) ortaya çıkış mekanizması net olarak anlaşılabilmiş değilse de ana sebebinin termoregülatuar mekanizmalar üzerinden endojen hormon seviyelerindeki değişiklikler olduğu düşünülmektedir(3, 4). Menopozdaki kadınlarda görülen bu semptomlar genelde benzer düzeyde hissediliyor olsa da bazı kültürel ve kişiler arası farklılıklar ile farklı düzeyde görülebilmektedir(5).

Vazomotor semptomların ve ürogenital semptomların en etkili tedavi yöntemi hormon replasman tedavileri(HRT) olarak kabul edilmektedir ancak potansiyel bir kompleks risk fayda modeline sahip bir tedavi modalitesidir(6). Mevcut uluslararası cemiyetler mümkün olan en düşük dozda ve en kısa süre ile olacak şekilde bir HRT kullanımını önermektedirler. Bununla birlikte birçok kadın muhtemel riskler nedeniyle hormonal olmayan alternatif yöntemleri tercih etme eğilimindedir(7). Değiştirilebilir bazı faktörler olarak egzersiz yapma durumu ve kilo kontrolü öne çıkmaktadır. Egzersiz yapmanın ve kilo kontrolünün genel sağlık açısından ve hayat kalitesi açısından faydalı olduğu bilinmekte iken bunların menopozal semptomlar ile ilişkisi net olarak ortaya konmuş değildir. Fiziksel aktivite ve egzersiz yapmanın menopozal semptomlar üzerine etkisini araştıran birçok çalışma mevcuttur.

**Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:**

Vehbi Yavuz Tokgoz, Dr. Öğr. Üyesi

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Eskişehir / Türkiye

E-mail: mdtokgoz@hotmail.com

Başvuru tarihi: 05.03.2019

Kabul tarihi: : 23.05.2019

Egzersiz menopoza semptomlar üzerine özellikle vazomotor semptomlar açısından anlamlı etkisi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur(8-10). Bunun yanı sıra egzersiz yapılması ile menopoza semptomların şiddetlendiğini gösteren çalışma da mevcuttur(11). Çelişkili veriler arasında egzersiz yapmanın bu semptomlar üzerine olumlu yada olumsuz etkisinin olup olmadığı ile ilgili yeterli kanıt olmadığını gösteren çalışmalar da bildirilmiştir(12, 13).

Benzer çelişkili veriler kilo kontrolü ve VKİ(vücut kitle indeksi) ile menopoza semptomlar arasında da mevcuttur. Birçok çalışma VKİ'nin endojen östrojen seviyeleri ile direkt ilişkili olduğunu bildirmiştir. Östrojen seviyelerinin yüksek VKİ olan hastalarda daha fazla olduğunu ve bu durumun da obez kadınlarda daha az vazomotor semptomların görülmesi ile ilişkili olabileceğini gösteren çalışma mevcuttur(14). Benzer şekilde VKİ ile menopoza semptomlar arasında belirgin ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da bildirilmiştir(14, 15). Ancak, bazı çalışmalarda da yüksek VKİ ve vücut yağ oranı olmasının vazomotor semptomlar başta olmak üzere menopoza semptomların görülme sıklığını arttırdığı gösterilmiştir(16, 17). Bu literatür verileri ışığında egzersiz durumu ve VKİ değerlerinin menopoza semptomlar ile ilişkisi ve bu faktörlerdeki farklılıkların semptomlarda iyileşme sağlayıp sağlamadığı ile ilgili bilgiler net değildir. Bu çalışmamızın amacı da menopoza dönemdeki kadınların sosyodemografik durumlarının ve ayrıca egzersiz yapma durumları ile VKİ düzeylerinin menopoza semptomlar üzerine etkisi olup olmadığını araştırmaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu kesitsel gözlemsel çalışma Ocak 2017 ve Haziran 2017 tarihleri arasında Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne başvuran perimenopoza ve menopoza kadınlar üzerinde yürütülmüştür. Etik kurul onayı Karabük Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan alınmıştır (No: 50.99-E11153-3/5). Çalışma grubuna rutin kontrol veya herhangi bir şikayet ile başvuran 119 perimenopoza veya menopoza dönemde olan kadınlar dahil edilmiştir. Menopoza durumlarının değerlendirmesi için Stages of Reproductive Aging Workshop(STRAW)(18) tanımlama sistemi kullanılmıştır. Buna göre; perimenopoza dönem(menstrüel siklusa 7 günden fazla uzama/60 günden uzun amenore periyodu/son 12 ayda 2'den fazla siklus atlanması) ve menopoza dönem(son 12 aydır hiç menstrüel siklus olmaması) şeklinde belirlenmiştir. Çalışmaya dahil edilme kriteri olarak da bu sınıflama uygulanmıştır. Bu sınıflamaya göre perimenopoza dönem olarak; menopoza geçiş döneminde olan 60 günden daha fazla amenore periyodu olan ve FSH değerleri 25 IU/L üzerinde tespit edilen olgular çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma dışı bırakılma kriterleri ise; gebelik durumu, yukarıdaki sınıflama dışı kalan

düzensiz menstrüel sikluslar, ve elde edilen çalışma verilerinde yetersizlik olması şeklinde belirlenmiştir. Perimenopoza dönemde olan olgular menopoza geçişin geç dönemi olarak yukarıda belirtilen sınıflama sistemine göre çalışmaya dahil edilmişler ve buna göre 45 yaş üstü olgular çalışmaya dahil edilmişlerdir. Ayrıca çalışmaya sadece doğal menopoza olguları dahil edilmiş, cerrahi menopoza gerçekleşen olgular çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışma verileri yüz-yüze görüşme yöntemi ile uygulanan anket ile elde edilmiştir. Literatür verileri doğrultusunda sosyodemografik ve sağlık ile ilişkili bilgiler için oluşturulan form ile; yaş, eğitim seviyesi(okur yazar/ilkokul, ortaokul-lise-üniversite), çalışma durumu(çalışmamış/çalışıyor veya emekli), egzersiz yapma durumu(düzenli egzersiz yapmıyor/düzenli egzersiz yapıyor), sigara içme durumu(içmiş bırakmış/hiç içmemiş), kronik hastalık varlığı(yok/var) ve vücut kitle indeksi(VKİ) için boy ve kilo bilgileri kişilere sorularak tespit edilmiştir. VKİ(kg/m<sup>2</sup>) kategorize edilerek(<25, 25-30 ve >30 olarak) analiz edilmiştir. Düzenli egzersiz yapma durumu haftada en az 2 kez ve en az 30 dakika süren orta düzeyli egzersiz(yürüme, koşma, fitness) olacak şekilde belirlenmiş ve buna göre sorgulama yapılmıştır(14). Menopoza semptomların şiddetini ölçmek amacıyla geliştirilen, orijinal adı 'Menopause Rating Scale(MRS)' olan bir ölçek(19) ve bu ölçeğin Türkçe'ye uyarlanmış versiyonu(20) kullanılarak semptomlar değerlendirilmiştir(Cronbach alfa katsayısı=0.84). Bu ölçek likert tipi bir ölçek olup her madde için '0=Hiç yok, 1=Hafif, 2=Orta, 3=Şiddetli ve 4=Çok şiddetli' seçenekleri yer almaktadır. Her bir madde için verilen puanlar ile toplam puan elde edilmektedir. Ölçek toplamda 11 soru içermektedir ve alt gruplamalar olarak da somatik skor(1, 2, 3 ve 11. soru), psikolojik skor(4, 5, 6 ve 7. soru), ürogenital skor(8, 9 ve 10. soru) ve toplam skor olmak üzere dört skorlama belirlenmiştir. Bu skorların kategorilere göre değerlendirmeleri yapılmış ve karşılaştırmalı analizler uygulanmıştır.

Veriler bilgisayar ortamına girildikten sonra SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Mac 15.0 paket programı kullanılarak analiz edilmiştir. Kategorik veriler frekans ve yüzde dağılımı ile devamlı değişkenler ise ortalama±standard sapma olarak belirtilmiştir. Karşılaştırma analizlerinde de menopoza semptom skorları için normallik analiz uygulanmış, normal dağılıma uyan verilerde parametrik testler(Student's T test ve One Way ANOVA) kullanılmıştır. Veri dağılımının normal olmadığı ve kategorik veriler için de non-parametrik testler(Mann Whitney-U ve Kruskal Wallis) kullanılmıştır. Menopoza semptomlar ile ilişkili faktörlerin korelasyon analizleri ve bağımsız değişkenlerin etkisini belirlemek amacıyla çoklu regresyon analizi uygulanmıştır. P değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

**BULGULAR**

Çalışmaya dahil edilen 119 hastadan 14 hastanın verilerinde eksiklik olması nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır. Toplamda 105 hasta ile analiz gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya dahil eden kadınların ortalama yaşları 51.3±9.3 yıl olarak bulunmuştur. Yaş gruplarına, eğitim düzeylerine, çalışma durumuna, düzenli egzersiz yapıp yapmama durumuna, sigara kullanma durumuna, kronik hastalık durumuna ve VKİ gruplarına göre hastaların dağılımı Tablo 1’de verilmiştir.

**Tablo 1:** Sosyodemografik ve sağlık ilişkili özellikler

		n	%	Ort±SD
Yaş(yıl)	45-50	56	53.3	51.3±9.3
	51-55	26	24.7	
	55 üstü	23	21.9	
Gravida		105		3.6±1.9
Parite		105		3.0±1.4
Eğitim Seviyesi	Okur yazar	29	27.6	
	İlkokul	48	45.7	
	Ortaokul-Lise-Üniversite	28	26.6	
Çalışma Durumu	Çalışmamış	77	73.3	
	Çalışıyor-Emekli	28	26.7	
Düzenli Egzersiz	Yapmıyor	87	82.9	
	Yapıyor	18	17.1	
Sigara	İçmiş Bırakmış	35	33.3	
	İçmemiş	70	66.7	
Kronik Hastalık	Yok	54	51.4	
	Var	51	48.6	
VKİ(kg/m <sup>2</sup> )	<25	25	23.8	29.5±6.0
	25-30	35	33.3	
	>30	43	42.8	

VKİ, vücut kitle indeksi

Örneklem grubunun ortalama VKİ değeri 29.5±6.0 kg/m<sup>2</sup> olarak tespit edilmiştir. Yapılan bu dağılıma göre menopozal semptomların skorlama değerleri gruplar arası analiz edilmiştir(Tablo 2).

**Tablo 2:** Sosyodemografik ve sağlıklı ilişkili faktörlerin ortalama menopoz semptom değerlerine göre karşılaştırılması

Somatik Skor	MRS			
	Somatik Skor	Psikolojik Skor	Ürogenita Skor	Toplam Skor
Yaş				
45-50	5.2±3.2	7.9±4.2	3.7±2.8	16.3±8.0
51-55	8.0±4.2	7.6±4.6	4.5±3.4	19.6±10.6
55 üstü	8.1±3.6	9.4±4.0	3.5±2.3	21.1±7.9
	<b>p</b>	<b>0.001</b>	0.283	0.448
Eğitim Seviyesi				
Okur Yazar	8.0±3.9	8.4±4.6	3.8±2.8	20.4±7.8
İlkokul	6.7±3.6	8.9±4.1	4.5±2.9	19.9±9.1
Ortaokul-Lise-Üni	4.7±3.5	6.3±3.9	2.9±2.6	13.1±7.5
	<b>p</b>	<b>0.006</b>	<b>0.037</b>	0.102

Çalışma Durumu	Somatik Skor	Psikolojik Skor	Ürogenita Skor	Toplam Skor
Çalışmamış	7.0±3.9	8.5±4.4	3.9±3.0	19.0±9.1
Çalıştı-Emekli	5.2±3.2	7.2±3.9	3.8±2.4	16.1±7.7
	<b>p</b>	<b>0.034</b>	0.205	0.903
Düzenli Egzersiz				
Yapmıyor	6.9±3.8	8.4±4.2	4.0±2.8	18.9±8.6
Yapıyor	4.8±3.6	6.6±4.5	3.4±3.3	14.6±8.9
	<b>p</b>	<b>0.041</b>	0.114	0.483
Sigara				
İçmiş Bırakmış	5.9±3.5	8.6±4.0	3.8±3.0	17.2±8.8
İçmemiş	6.8±3.9	7.9±4.4	3.9±2.8	18.6±8.8
	<b>p</b>	0.274	0.397	0.811
Kronik Hastalık				
Yok	5.9±3.4	7.3±4.2	3.7±2.8	17.0±8.1
Var	7.2±4.1	8.9±4.3	4.0±2.9	19.4±9.4
	<b>p</b>	0.082	0.057	0.664
VKİ(kg/m <sup>2</sup> )				
<25	4.5±3.7	6.5±4.5	3.0±2.9	12.4±7.2
25-30	5.4±3.4	7.6±4.3	3.5±2.9	16.8±8.7

VKİ, vücut kitle indeksi MRS, Menopozal semptom skorları Veriler Ort±Standart sapma olarak verilmiştir.

Somatik skorun yaş, eğitim seviyesi, düzenli egzersiz ve VKİ ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkide olduğu saptanmıştır(P<0.05). Eğitim seviyesinin toplam skor üzerinde anlamlı etkisi ve VKİ değerinin artışının da psikolojik skor ile toplam skor değerlerinde anlamlı yükseklik ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Alt grup menopozal semptomların potansiyel ilişkili faktörler ile korelasyonu değerlendirilmiştir(Tablo 3).

**Tablo 3:** Menopozal semptom skorları ile faktörlerin korelasyon analizi

	Somatik Skor	Psikolojik Skor	Ürogenital Skor	Toplam Skor
	r	r	r	r
Yaş	0.355**	0.112	0.042	0.236*
Eğitim Durumu	-0.306**	-0.180	-0.100	-0.306**
Egzersiz Durumu	-0.195*	-0.072	-0.090	-0.184
Sigara Kullanmama	0.087	-0.077	0.026	0.074
Kronik Hastalık	0.177	0.198*	0.050	0.138
VKİ	0.415**	0.260*	0.233*	0.430**

\*<0.05 \*\*<0.01 VKİ, Vücut kitle indeksi(kg/m<sup>2</sup>)

Buna göre de egzersiz yapan olgularda somatik skor açısından daha düşük skorlar ile karşılaştığı tespit edilmiştir. VKİ değerlerinin artışının de her üç alt grup semptom ile ve toplam skor ile anlamlı bir korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Menopozal semptomları predikte edici etkileri açısından ilişkili faktörler analiz edilmiştir (Tablo 4).

**Tablo 4:** Çoklu değişkenli lojistik regresyon analizi ile menopozal semptom prediktörleri

Faktörler	Somatik Skor		Psikolojik Skor		Ürogenital Skor		Toplam Skor	
	t	P	t	P	t	P	t	P
Yaş	1.815	0.073	-0.704	0.484	-1.276	0.205	-0.044	0.965
Eğitim Durumu	-0.809	0.420	-1.906	0.060	-1.296	0.199	-2.108	0.038
Egzersiz Durumu	-1.327	0.188	-0.959	0.340	-0.018	0.986	-0.836	0.406
Sigara Kullanmama	-1.246	0.216	-2.008	0.048	-0.385	0.702	-1.339	0.185
Kronik Hastalık	0.061	0.951	0.558	0.579	-0.080	0.936	0.041	0.967
VKİ	3.785	0.001	2.699	0.008	1.835	0.070	3.747	0.001

VKİ, Vücut kitle indeksi(kg/m<sup>2</sup>)

VKİ değerinin somatik skor, psikolojik skor ve toplam skor seviyelerini öngörmeye istatistiksel olarak anlamlı etki gösterdiği, düzenli egzersiz yapma durumunun ise özellikle somatik skor seviyelerinde olmak üzere her skor grubunda daha düşük seviyeleri öngörebileceği ancak bu etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır.

## TARTIŞMA

Çalışmamızda düzenli egzersiz yapanlarda sadece somatik skorlarda anlamlı düzeyde daha düşük skorlar elde edilmiştir. VKİ açısından da yapılan karşılaştırmada da VKİ artan olgularda somatik skor, psikolojik skor ve toplam skor değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak tespit edilmiştir. Eğitim seviyesine göre yapılan değerlendirmede ise eğitim seviyesinin artışı özellikle en az lise mezunu olma durumu ürogenital skor hariç diğer tüm skorlarda anlamlı olarak daha düşük skorlar gözlenmiştir.

Menopozal semptomlar her kişide aynı düzeyde olmamaktadır; kültürel farklılıklar, eğitim düzeyi, kişisel bazı faktörler semptomların hissedilmesinde değişimlere yol açabilmektedir (15, 21). Toplumlar arası da menopozal semptomların hissedilmesinin farklı olduğu bazı çalışmalarda bildirilmiştir (22). Dünya toplumlarında doğuya doğru gidildikçe menopozal semptomların daha fazla bildirildiği gözlenmektedir, ancak Türkiye'den yapılan bir çalışmada elde edilen değerler batı toplumlarına yakın düzeylerde saptanmıştır (15). Bizim çalışmamızda ise yapılan diğer çalışmalara göre daha yüksek menopozal semptom skorları elde edilmiştir.

Kadınların menopozal geçiş süreci ve menopoz dönemlerinde yaşadıkları semptomların hissedilme düzeyleri kişisel faktörlere göre de değişebilmektedir. Özellikle eğitim düzeyindeki bazı farklılıklar kişilerin bu semptomları daha az veya fazla hissetmelerine neden olabilmektedir. Uncu ve ark. yaptığı bir çalışmada menopozu patolojik bir dönem olarak gören kişilerde semptomların daha yoğun hissedildiği tespit edilmiştir (23). Artan eğitim düzeyi ile menopozun patolojik bir dönem olduğu algısının azalmakta olduğu ve bununla birlikte de hissedilen semptomların da menopozun doğal bir süreç olduğu algısı ile ilişkili daha hafif algılandığı tespit edilmiştir. Benzer olarak Türkiye'den Tan ve ark. yaptığı bir başka çalışmada da eğitim düzeyinin artışı ile menopozal semptomlarda anlamlı düzeyde azalma gözlenmiştir (15). Çalışmamızda da bu sonuçlarla uyumlu olarak eğitim seviyesinin artması ile menopozal semptomlarda anlamlı düzeyde daha düşük skorlar elde edilmiştir.

Menopozal dönemde kadınların yaşadığı semptomların temel ve etkili tedavi seçeneği HRT olarak kabul edilmektedir. Ancak birtakım yan etki endişeleri kadınları hormonal olmayan bazı yöntemlere (yaşam standartları değişiklikleri, fiziksel aktivite, kilo kontrolü veya alternatif diğer bazı yöntemler) yönlendirmektedir. Bu tip yaşam standartları değişikliklerinin genel yaşam kalitesi üzerine etkisi daha belirgin bilinmekte iken menopozal semptomlar üzerine etkisi ile ilgili veriler çelişkilidir. Brezilya'da yapılan bir çalışmada fiziksel aktivite düzeyinin artışı ile menopozal semptomların neredeyse bütün parametrelerinde (somatovejetatif, psikolojik, vazomotor semptomlar) anlamlı düzeyde düşük değerler saptanmıştır ( $p < 0.001$ ) (10). Tan ve ark. yaptığı çalışmada da egzersiz yapılması ile ve egzersiz düzeyinin artışı ile menopozal semptomlarda azalma tespit edilmiştir (15). İngiltere'den Daley ve ark. yaptığı bir çalışmada da düzenli egzersiz yapma ile vazomotor semptomlarda düzelme saptanmazken somatovejetatif ve psikolojik semptomlarda anlamlı düzeyde daha düşük semptom düzeyleri bulunmuştur (24). Egzersiz yapma ile menopozal semptomlarda düzelme olduğunu bildiren yazarlar bu durumu; hipotalamustaki  $\beta$ -endorfin seviyelerindeki düşüklüğün termoregülatuar merkez üzerinden vazomotor semptomlara neden olduğu ve egzersiz ile de  $\beta$ -endorfin seviyelerinde artış sağlanarak vazomotor semptomların daha az görüldüğü teorisine dayandırmaktadır (25). Buna karşın fiziksel aktivitenin vücut ısısını arttıracığı ve böylece dar termoregülatuar bölgesi olanlarda daha fazla vazomotor semptomların görüleceğini öne süren alternatif bir teori de mevcuttur (26). Whitcomb ve ark. yaptığı bir çalışmada da perimenopozal ve postmenopozal kadınlarda fiziksel aktivite skoru arttıkça menopozal semptomlarda da belirgin

artış olduğu saptanmıştır(11). Çalışmamızda fiziksel aktivite ile menopozal semptomların ilişkisi değerlendirmede; düzenli egzersiz yapanlarda yalnızca somatik skorlarda belirgin bir azalma tespit edilmiş, psikolojik skor ve toplam skorda ise daha düşük skorlar gözlenirken bu farklılığın istatistiksel anlamlılığa ulaşamadığı bulunmuştur.

Bir çok gözlemsel çalışma VKİ, vücut yağ oranı ile menopozal semptomlar arasındaki ilişkiyi değerlendirmiştir ancak bu konuda da çelişkili sonuçlar karşımıza çıkmaktadır. Türkiye'den ve Avustralya'dan yapılan iki kesitsel çalışmada VKİ ile menopozal semptomlar arasında bir ilişki tespit edilememiştir(14, 15). Diğer taraftan Brezilya'da 5968 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada obez kadınların daha fazla menopozal semptom yaşadıkları ortaya konmuştur(27). Benzer olarak VKİ değerlerinin özellikle 30'un üzerine çıktığı durumlarda belirgin anlamlı düzeyde psikolojik ve vazomotor semptomlarda artış saptandığını bildiren Finlandiya'dan bir çalışma yayınlanmıştır( $p<0.01$ )(8). Daley ve ark. yaptığı çalışmada da VKİ artışı ile hem somatik semptomlarda hem de vazomotor semptomlarda anlamlı düzeyde yükseklik tespit edilmiştir( $p<0.05$ )(24). Mevcut çalışmamızda da VKİ artışı ile somatik, psikolojik ve toplam skor olarak menopozal semptomlarda istatistiksel olarak anlamlı artışlar tespit ettik. Özellikle somatik skor ve toplam skor değerlerinde gelişen farklılıklar Moilanen ve ark. belirttiği gibi VKİ 30'un üzerine çıktığı olgularda daha belirgin anlamlılık ortaya koymaktadır. Vücuttaki yağ dokusunun izolator gibi rol oynadığı ve ısının dışarı atılmasına engel olduğu ve bu nedenle vazomotor semptomların obez olgularda daha fazla görüldüğünü savunan görüş mevcuttur(28). Diğer bir karşıt mekanizma ise; obez kadınlarda yağ dokusunun östrojen kaynağı olması ve androjenlerden periferal östrojen üretiminin fazla olması nedeniyle yüksek östrojen düzeyleri ile vazomotor semptomların daha az görüleceği şeklindeki görüştür(29). Bizim çalışmamızdaki veriler de ilk mekanizmayı destekler nitelikte değerlendirilmiştir. VKİ artışı ile menopozal semptomlarda belirgin artış saptanmıştır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları ise vaka sayısının kısmen az olması, kesitsel bir çalışma olması nedeniyle neden-sonuç ilişkisi hakkında net bilgi verememesi olarak gözükmektedir. Düzenli egzersiz yapma durumlarının yapılan egzersiz düzeylerine göre karşılaştırılmamış olması da bir diğer kısıtlılık olarak karşımıza çıkmaktadır.

Sonuç olarak; menopozal dönem bir süreçtir ve farklı toplumlarda ve kültürel düzeylerde farklı algılar oluşabilmektedir. Hormon tedavisi kullanımına karşı kişilerde oluşabilen bazı yan etki endişeleri kişileri alternatif yaklaşımlar aramaya yönltebilmektedir. Bu

noktada çalışmamızda da tespit ettiğimiz gibi fiziksel aktivite ve düşük vücut yağ oranı ile düşük VKİ değerleri menopozal semptomların daha düşük oranda hissedilmesini sağlayabilmektedir. Menopozal dönemde olan kadınları bu konular açısından bilgilendirmek önemli hale gelmektedir. Ayrıca Türkiye'de daha geniş ve farklı bölgeleri kapsayan bir çalışma tasarımı ile bu semptomların azaltılmasında ülkemizde etkili olabilecek faktörleri daha net şekilde belirlenebileceği kanısındayız.

## KAYNAKLAR

- 1.Mishra G, Kuh D. Perceived change in quality of life during the menopause. *Soc Sci Med* 2006; 62:93-102.
- 2.Dennerstein L, Smith AM, Morse C. Psychological well-being, mid-life and the menopause. *Maturitas* 1994; 20:1-11.
- 3.Greendale GA, Lee NP, Arriola ER. The menopause. *Lancet* 1999; 353:571-580.
- 4.North American Menopause S. Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2004; 11:11-33.
- 5.Woods NF, Mitchell ES. Symptoms during the perimenopause: prevalence, severity, trajectory, and significance in women's lives. *Am J Med* 2005; 118 Suppl 12B:14-24.
- 6.de Villiers TJ, Gass ML, Haines CJ, Hall JE, Lobo RA, Pierroz DD, et al. Global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric* 2013; 16:203-204.
- 7.Morelli V, Naquin C. Alternative therapies for traditional disease states: menopause. *Am Fam Physician* 2002; 66:129-134.
- 8.Moilanen J, Aalto AM, Hemminki E, Aro AR, Raitanen J, Luoto R. Prevalence of menopause symptoms and their association with lifestyle among Finnish middle-aged women. *Maturitas* 2010; 67:368-374.
- 9.Skrzypulec V, Dabrowska J, Drosdzol A. The influence of physical activity level on climacteric symptoms in menopausal women. *Climacteric* 2010; 13:355-361.
- 10.Canario AC, Cabral PU, Spyrides MH, Giraldo PC, Eleuterio J, Jr., Goncalves AK. The impact of physical activity on menopausal symptoms in middle-aged women. *Int J Gynaecol Obstet* 2012; 118:34-36.
- 11.Whitcomb BW, Whiteman MK, Langenberg P, Flaws JA, Romani WA. Physical activity and risk of hot flashes among women in midlife. *J Womens Health (Larchmt)* 2007; 16:124-133.
- 12.Aiello EJ, Yasui Y, Tworoger SS, Ulrich CM, Irwin ML, Bowen D, et al. Effect of a yearlong, moderate-intensity exercise intervention on the occurrence and severity of menopause symptoms in postmenopausal women. *Menopause* 2004; 11:382-388.








13. Daley A, Stokes-Lampard H, Macarthur C. Exercise for vasomotor menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD006108.
14. Mirzaiinj Mabadi K, Anderson D, Barnes M. The relationship between exercise, Body Mass Index and menopausal symptoms in midlife Australian women. *Int J Nurs Pract* 2006; 12:28-34.
15. Tan MN, Kartal M, Guldal D. The effect of physical activity and body mass index on menopausal symptoms in Turkish women: a cross-sectional study in primary care. *BMC Womens Health* 2014; 14:38.
16. Matsushita T, Hasegawa M, Hamaguchi Y, Takehara K, Sato S. Longitudinal analysis of serum cytokine concentrations in systemic sclerosis: association of interleukin 12 elevation with spontaneous regression of skin sclerosis. *J Rheumatol* 2006; 33:275-284.
17. Thurston RC, Sowers MR, Chang Y, Sternfeld B, Gold EB, Johnston JM, et al. Adiposity and reporting of vasomotor symptoms among midlife women: the study of women's health across the nation. *Am J Epidemiol* 2008; 167:78-85.
18. Soules MR, Sherman S, Parrott E, Rebar R, Santoro N, Utian W, et al. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Climacteric* 2001; 4:267-272.
19. Heinemann K, Ruebig A, Potthoff P, Schneider HP, Strelow F, Heinemann LA, et al. The Menopause Rating Scale (MRS) scale: a methodological review. *Health Qual Life Outcomes* 2004; 2:45.
20. Gürkan ÖC. The validity and reliability of Turkish version of Menopause Rating Scale [in Turkish]. *Hemşirelik Forumu Dergisi* 2005; 3:6.
21. Dennerstein L. Well-being, symptoms and the menopausal transition. *Maturitas* 1996; 23:147-157.
22. Lee MS, Kim JH, Park MS, Yang J, Ko YH, Ko SD, et al. Factors influencing the severity of menopause symptoms in Korean post-menopausal women. *J Korean Med Sci* 2010; 25:758-765.
23. Uncu Y, Alper Z, Ozdemir H, Bilgel N, Uncu G. The perception of menopause and hormone therapy among women in Turkey. *Climacteric* 2007; 10:63-71.
24. Daley A, Macarthur C, Stokes-Lampard H, McManus R, Wilson S, Mutrie N. Exercise participation, body mass index, and health-related quality of life in women of menopausal age. *Br J Gen Pract* 2007; 57:130-135.
25. Daniel M, Martin AD, Carter J. Opiate receptor blockade by naltrexone and mood state after acute physical activity. *Br J Sports Med* 1992; 26:111-115.
26. Greendale GA, Gold EB. Lifestyle factors: are they related to vasomotor symptoms and do they modify the effectiveness or side effects of hormone therapy? *Am J Med* 2005; 118 Suppl 12B:148-154.
27. Da Fonseca AM, Bagnoli VR, Souza MA, Azevedo RS, Couto Ede B, Jr., Soares JM, Jr., et al. Impact of age and body mass on the intensity of menopausal symptoms in 5968 Brazilian women. *Gynecol Endocrinol* 2013; 29:116-118.
28. Al-Safi ZA, Polotsky AJ. Obesity and menopause. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2015; 29:548-553.
29. Freeman EW, Sammel MD, Grisso JA, Battistini M, Garcia-Espagna B, Hollander L. Hot flashes in the late reproductive years: risk factors for African American and Caucasian women. *J Womens Health Gend Based Med* 2001; 10:67-76.

## Güncel Obstetride Alfa-Fetoprotein Hastane Tecrübelerimiz ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

### The Use of Alpha-Fetoprotein in Current Obstetrics; Our Hospital Experiences and Review of the Literature

<sup>1</sup> Ahmet EROL  
<sup>1</sup> Şule ÖZEL  
<sup>2</sup> Nagihan CENGAVER  
<sup>3</sup> Ayşe KIRBAŞ  
<sup>4</sup> Yaprak ENGİN ÜSTÜN

 [orcid.org/0000-0002-2494-4896](https://orcid.org/0000-0002-2494-4896)  
 [orcid.org/0000-0001-8423-6907](https://orcid.org/0000-0001-8423-6907)  
 [orcid.org/0000-0002-9657-9242](https://orcid.org/0000-0002-9657-9242)  
 [orcid.org/0000-0002-4522-9461](https://orcid.org/0000-0002-4522-9461)  
 [orcid.org/0000-0002-1011-3848](https://orcid.org/0000-0002-1011-3848)

<sup>1</sup> Ankara Şehir Hastanesi, Ankara, Türkiye  
<sup>2</sup> Lokman Hekim Hastanesi, Ankara, Türkiye  
<sup>3</sup> Medicana International Hospital, Ankara, Türkiye  
<sup>4</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Etilik Zübeyde Hanım Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye

## ÖZ

**Amaç:** Önemli bir glikoprotein olan Alfa-fetoprotein (AFP), gebelik boyunca fetal karaciğer ve yolk kesesinden salgılanmaktadır. Günümüzde halen, erken 2. trimesterde açık nöral tüp defektlerinin taranmasında kullanılan en önemli biyokimyasal belirteçtir. Trizomi tarama testlerinin bir bileşeni olarak ve ayrıca klinik çalışma düzeyinde olumsuz gebelik sonuçlarının öngörülmesinde kullanılmaktadır. AFP, maternal karaciğer tümörleri gibi birtakım nadir hastalıklarda da yükselbilmekle birlikte, AFP yüksekliği genel olarak fetoplental kaynaklı nedenlere bağlanır. Bu yazıda, AFP'nin güncel obstetride kullanımı ile ilgili detaylar gözden geçirilecek ve AFP kullanımı ile ilgili hastanemizin tecrübeleri paylaşılacaktır.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu retrospektif tanımlayıcı çalışmaya, hastanemize ilk trimesterde başvuran 525 gebe dahil edildi. USG' de CRL ölçümüne göre NT MoM (Multiple of Median) değeri 99. persantil üzerinde olan veya herhangi bir haftada 3 mm ve üzerinde olan veya kombine tarama test sonucu 1/270 ve üzerinde gelen (yüksek riskli grup) hastalara invaziv tanı testi önerildi. Düşük riskli gruba 2. trimesterde (BPD ölçümü 27 ile 49 mm arasında ve 15-21. gebelik haftaları arasında iken) sadece AFP ölçümü yapıldı. Hastaların gebelik ve doğum ile ilgili diğer bilgileri (doğum ağırlığı, doğum haftası vb.) hastane kayıtlarından geriye dönük olarak elde edildi.

**Bulgular:** Ortalama AFP MoM değeri  $1,2 \pm 0,45$  idi. AFP MoM değeri 2.5 ve üzeri olan hasta sayısı 7, 2-2.5 MoM arası olan hasta sayısı 19 idi. Bu gebelerin hiçbirinde ayrıntılı USG taraması sonrasında açık nöral tüp defekti (NTD) saptanmadı. Preterm doğum oranı AFP MoM değeri 2,5 ve üstü olan grupta %14,2, 2-2,5 MoM arası olan grupta %15,7 ve 2 MoM altı olan grupta %14,7 idi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (her grup için  $p > 0,05$ ).

**Sonuç:** Anöploidi tarama testleri tüm gebelere önerilmelidir. Tarama testlerinin kısıtlılıkları, yanlış pozitif ve negatiflikleri hakkında hastanın aydınlatılması gerekmektedir. Tarama testlerinin aynı anda veya ardışık kullanımı önerilmemektedir. Anöploidi tarama testlerinin bir parçası olan AFP, NTD riskinin taramasında da tek başına başarıyla kullanılmaktadır. AFP yüksekliği durumunda tüm gebelere genetik danışmanlık verilmeli, ayrıntılı USG taraması ve gerekli durumlarda invaziv test önerilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Trizomi 21, anöploidi, serum tarama testi, alfa-fetoprotein

## ABSTRACT

**Objective:** Alpha-fetoprotein (AFP) is an important glycoprotein that is released from fetal liver and yolk sac during pregnancy. AFP during the early second trimester remains the most important biochemical marker for fetal open neural defects (NTD). Maternal serum AFP is also a component in the biochemical screening for fetal aneuploidy as well as adverse gestational outcomes. Although AFP may be elevated in a number of rare diseases such as maternal liver tumors, the elevation of AFP is generally attributed to fetoplacental origin. In this paper, the details of the use of AFP in current obstetrics will be reviewed and the experiences of our hospital will be shared.

**Methods:** In this descriptive-retrospective study, 525 healthy pregnant women who admitted to our hospital at first trimester were included. Invasive diagnostic tests were recommended for patients with increased nuchal translucency (NT) value or with combined screening test result 1/270 and above (high-risk group). An increased NT was described as a measure greater than 99th percentile according to gestational age or exceeds a set threshold of 3 mm. Low-risk group underwent only AFP testing in the second trimester. Information on birth weight, birth week and as well as pregnancy complications was obtained from hospital records.

**Results:** The mean AFP MoM value was  $1.2 \pm 0.45$ . The number of patients with AFP MoM 2.5 and above was 7, between with 2-2.5 MoM was 19. Open neural tube defect (NTD) was not detected in any of these pregnant women after a detailed ultrasound scan. Preterm delivery rate was 14.2% in the group with AFP MoM 2.5 and over, 15.7% in the group with between 2-2.5 MoM and 14.7% in the group with less than 2 MoM and no statistically significant difference was found between the groups ( $p > 0.05$  for each group).

**Conclusion:** Aneuploidy screening tests should be offered to all pregnant women. The pregnant should be informed about the limitations, false positive and negative rates of the screening tests. Simultaneous or sequential use of screening tests is not recommended. Single AFP value may be used alone successfully in the screening of NTD. Detailed USG screening, genetic consultation and (if indicate) diagnostic testing should be recommended to all pregnant women complicated with increased AFP values.

**Keywords:** Trisomy 21, aneuploidy, serum screening test, alpha-fetoprotein mass index

### Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:

Seyit Ahmet EROL  
Ankara Şehir Hastanesi, Perinatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye  
E-mail: gyn.aerol@gmail.com

Başvuru tarihi: 27.01.2019  
Kabul tarihi: : 27.05.2019

## GİRİŞ

Alfa-fetoprotein (AFP), fetal yolk kesesi ve karaciğeri tarafından salgılanan, fetal serumdaki majör glikoproteindir. Çocuk veya yetişkindeki albümin analogudur. Fetal serum konsantrasyonları, amniyotik sıvınının 150-200 katı kadardır, fetal plazma ve maternal serumdaki normal konsantrasyon oranları 50000:1'dir (1, 6).

Gebeliğin erken döneminden itibaren maternal serum AFP (MS-AFP) seviyeleri artar ve gebeliğin ikinci trimesterındaki 15-18 haftalık dönemde normal ve anormal MS-AFP sonuçlarını ayırt etmek amacıyla serum taraması optimize edilmiştir. Nöral tüp ve ventral duvar defektleri gibi fetal zarlardaki defektler, AFP'nin amniyonik sıvıya sızmasına izin verir ve bu da maternal serum seviyelerini önemli ölçüde artırır. AFP değeri, tarama penceresi (screening window) boyunca haftada yaklaşık %15 artmaktadır (1, 6).

## AFP'NİN KULLANIMI- Tarihçe

Genellikle anöploidi için daha geniş bir taramanın bir parçası olarak MS-AFP taraması, 1980'lerden beri nöral tüp defekti (NTD) için primer prenatal tarama yöntemi olarak kullanılmıştır (1). Kırk yıldan uzun bir süre önce Brock ve arkadaşları (1972, 1973), NTD ile komplike gebeliklerin maternal serum ve amniyonik sıvıda daha yüksek MS-AFP seviyelerine sahip olduğunu gözlemlemiş ve maternal serum tarama testi için temel oluşturmuştur (2). Artmış MS-AFP ile açık NTD arasındaki ilişkinin 1977' de İngiltere ile yapılan ortak bir çalışma sonucunda gösterilmesinin ardından yaygın serum tarama testi şeklinde kullanılmaya başlanmıştır (3). 1980'lerin ve 1990'ların başında California MS-AFP tarama programında gebelere sonografiden önce serum taraması yapılmış ve yüksek MS-AFP düzeyine sahip olanlar yanlış gebelik yaşı, çoğul gebelik veya fetal ölümü tanımlamak için seviye I sonografiye tabi tutulmuşlardır (4). Seviye I sonografisinde MS-AFP artışı için etyoloji saptanmadıysa amniyosentez önerilmiştir. Amniyotik sıvı AFP konsantrasyonu yüksek gebeler seviye II ultrasonografiye alınmış. Fetal anomalinin saptanması ve karakterize edilmesi için fetal anatomisinin daha detaylı ve kapsamlı bir araştırması yapılmıştır (3).

MS-AFP taraması benimsenirken aynı dönemlerde ileri anne yaşı (advanced maternal age=AMA) kavramı popüler hale gelmiştir. Serum anöploidi taraması doğumda 35 yaşından küçük olan kadınlar için geçerli hale gelmiş, 1984' te Merkatz ve meslektaşları, MS-AFP düzeylerinin, 15-21. haftalarda trizomi 21 ve 18 olan gebeliklerde daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (5). Maternal yaş hesaplamaya dahil edilerek, spesifik bir risk belirlenmiştir. MS-AFP taraması, pozitif sonuç için eşik oranı (threshold ratio) 1:270

olarak ayarlandığında, fetal trizomi 21 vakalarının yaklaşık %25'ini tespit etmiştir. Bu oran, 35 yaşındaki kadının Down sendromu için yaklaşık ikinci trimester riskini yansıtmaktadır. Bu trizomi 21 risk eşiği ve ilişkili %5 yanlış pozitif oran (false positive rate), günümüzde kullanımda olan standartlardır (6).

MS-AFP, günümüzde yine tarama testlerinin bir bileşeni olmakla birlikte, tek başına NTD taramasında da kullanılabilir. Birden fazla tarama testinin birbirinden bağımsız olarak kullanılması (örn. Birinci trimester tarama testinden sonra ikinci trimester tarama testi yapılması) önerilmemektedir; çünkü bu şekilde hem yanlış pozitiflik artmakta hem de hastalar riskleri hakkında kafa karıştırıcı bilgilendirmeye maruz kalmaktadır. Birinci trimester tarama testi yapılan hastalarda, MS-AFP ile NTD riski taraması yapılacaksa, bu dörtlü test şeklinde değil, izole olarak bakılmalıdır. Biz de hastanemizin klinik rutininde ikili tarama testi sonucunda yüksek risk saptanmayan hastalara izole AFP ölçümü yapılmaktadır. Bu çalışmada, hastanemizdeki bu uygulamanın sonuçları paylaşılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu tanımlayıcı çalışma, çalışmanın yürütülmesine dair eğitim planlama kurulu kararı alındıktan sonra Sağlık Bilimleri Üniversitesi Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Ocak ve Mayıs 2018 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışmaya tekel, önceden bilinen ek hastalığı olmayan ve hastanemize ilk trimesterde başvuran ardışık sağlıklı gebeler dahil edildi. Çoğul gebelikler, önceki gebeliğinde trizomi öyküsü olanlar ve ultrasonografide fetal anomalisi olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Tüm gebelere 11 ile 13 hafta 6 gün arasında önceden belirtilen kriterlere uygun olarak nukal kalınlık (NT) ölçümü yapıldı ve bu ölçüm ile birlikte ikili tarama testi uygulandı. USG' de NT haftasına göre MoM (Multiple of Median) değeri 99. persantil üzerinde olan veya herhangi bir haftada 3 mm üzerinde olan veya kombine tarama test sonucu 1/ 270 ve üzerinde gelen (yüksek riskli grup) hastalara invaziv tanı testi ve fetal ekokardiyografi önerildi. İkili tarama testi sonucuna göre yüksek riskli gruptaki toplam 10 hastaya invaziv tanı testi yapıldı (4 hastaya koryon villus örnekleme=CVS, 6 hastaya amniyosentez).Düşük riskli gruba 2. trimesterde (15-21. gebelik haftaları arasında) sadece AFP ölçümü yapıldı. Hastaların gebelik ve doğum ile ilgili bilgiler (gebelik komplikasyonları, doğum ağırlığı, doğum haftası vb.) hastane kayıtlarından geriye dönük olarak elde edildi.

## SONUÇLAR

Bu çalışmaya toplam 525 gebe dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen gebelerin ortalama yaşı 28,4± 6 idi. Hastaların demografik bilgileri Tablo 1'de sunulmuştur.

AFP ölçümü için kan örneği alındığı zamanda ortalama maternal kilo 67,5± 12,7 yıl ve sigara kullanan gebe oranı %2,9 idi.

Gebelerin ortalama AFP MoM değerleri ve aralıkları yine Tablo 1'de sunulmuştur. Ortalama AFP MoM değeri  $1,2 \pm 0,45$  idi. Tüm grubun AFP değerleri 0,4 ile 3,5 arasında değişiyordu. AFP MoM değeri 2,5 ve üzeri olan hasta sayısı 7; 2-2,5 MoM arası olan hasta sayısı 19 idi. Ayrıntılı USG taraması sonrasında bu gebelerin hiçbirinde açık NTD saptanmadı. Preterm doğum oranı AFP MoM değeri 2,5 ve üstü olan grupta %14,2, 2-2,5 MoM arası olan grupta %15,7 ve 2 MoM altı olan grupta %14,7 idi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (her grup için  $p > 0,05$ ).

Yüksek risk nedeniyle invaziv tanı testi yapılan hasta grubunda ise, CVS yapılan 1 hastada mozaizm 46, XY[37]/46,XX[3], amniyosentez yapılan 1 hastada trizomi 21 (Down sendromu) saptandı.

**Tablo 1.** Demografik ve laboratuvar verileri.

Parametre	
Yaş, Yıl (Mean±SD)	28,4± 6
Gravida (Range)	1- 9
Parite (Range)	0- 8
Maternal Kilo, kilogram (Mean±SD)	67,5± 12,7
Sigara kullanım oranı (%)	6,9
Diyabet tanısı olmayan (%)	94,5
2'li Tarama Testinde Gebelik Haftası (Range)	11-13,6
2'li Tarama Testinde CRL Ölçümü, mm (Mean±SD)	58,5± 9,2
Nukal Kalınlık Ölçümü, mm (Mean±SD)	1,3±0,3
Nukal Kalınlık Ölçümü, MoM (Mean±SD)	1,08±0,2
AFP Ölçüm Haftası (Mean±SD)	17,1± 0,9
AFP, MoM (Mean±SD)	1,2± 0,45
AFP, MoM (Range)	0,4- 3,5
Doğum Haftası (Mean±SD)	38,4± 1,8
Doğum Haftası (Range)	24- 42
Bebek doğum Kilosu, gram (Mean±SD)	3226,4± 463

AFP= alfa-fetoprotein, CRL= baş-popo mesafesi

## TARTIŞMA

Tüm gebelere gebeliğin erken döneminde anöploid tarama veya tanı testleri hakkında bilgilendirme yapılmalıdır (1). Hasta, ikinci trimester serum belirteçlerini içermeyen bir anöploid tarama testi seçtiğinde, NTD taraması, serum AFP ölçümü ve/veya ultrasonografi ile yapılmalıdır (1). Down sendromu için tarama testlerinin duyarlılığı, son 30 yılda, sadece serum AFP ile %25'ten, entegre veya sekansiyel tarama ile %90 üzerine çıkmıştır. Tekil gebeliklerde Trizomi 21 için tarama testleri karakteristikleri Tablo 2'de gösterilmiştir (6).

**Tablo 2.** Tekil gebeliklerde Trizomi 21 için tarama testleri karakteristikleri (6).

Tarama testi	Saptama oranı (Detection rate)	Yanlış pozitif oran (False-positive rate)	Pozitif pre-diktif değer
<b>Dörtlü tarama:</b>	%80-82	%5	%3
<b>AFP, hCG, estriol, inhibin</b>			
<b>İlk trimester tarama:</b>			
NT, hCG, PAPP-A	%80-84	%5	%3-4
Sadece NT	%64-70	%5	
<b>Entegre tarama</b>	%94-96	%5	%5
<b>Sekansiyel tarama:</b>			
Ardışık (stepwise)	%92	%5.1	%5
Koşullu (contingent)	%91	%4.5	%5
<b>Hücre dışı DNA (cell free DNA) taraması:</b>			
Pozitif sonuç	%99	%0.1	
Düşük fetal fraksiyon veya sonuç yok	—	%4-8	%4

AFP= alfa-fetoprotein, hCG= insan koryonik gonadotropin, NT= nukal kalınlık, ense saydamlığı, PAPP-A= gebelik ilişkili plazma protein A

Prenatal diagnosis. In: Cunningham FG, Leveno JK, Bloom SL, Dashe SJ, Hoffman BL, Casey BM, et al. Williams Obstetrics, 25th Edition. McGraw-Hill Education; 2018, 618-619

Şu anda, Amerika Birleşik Devletleri'nde yaygın olarak kullanılan tek ikinci trimester çoklu belirteç testi, dörtlü tarama testidir. Gebeliğin 15-21 haftaları arasında yapılır ve gestasyonel yaş aralığı bireysel laboratuvarlara göre değişir. AFP dörtlü tarama testinin bir komponentidir. Fetal Down sendromlu gebelikler daha düşük MS-AFP, daha yüksek hCG, düşük unkonjuge estriol ve daha yüksek dimerik inhibin düzeyleri ile karakterizedir. Dörtlü tarama ilk tanımlandığında, Down sendromu saptama oranı (DR) yaklaşık %70'lerdedir. Ancak, 2000'li yılların başlarında, iki büyük prospektif çalışmada DR %81-83'e çıkmış ve %5'lik tarama pozitif oran bildirilmiştir (6, 7). Gelişmiş DR kısmen ultrasonografi ile doğru gebelik yaşının değerlendirilmesine dayandırılır. Prenatal dörtlü tarama testinin yapıldığı 500.000'den fazla gebenin dahil edildiği bir derlemede, trizomi 21 için ultrasonografik olarak gebelik haftası baz alındığında DR %78, son adet tarihi (SAT) baz alınarak hesaplandığında ise DR %67 olarak belirtilmiştir (8). İlk trimester taramasında olduğu gibi, anöploid saptama oranları genç kadınlarda daha düşük ve doğumda 35 yaşından büyük kadınlarda daha yüksektir. İkiz gebeliklerde ikinci trimester serum taraması kullanılırsa, anöploid tespit oranları anlamlı olarak daha düşüktür (9). Trizomi 18 de ilk üç belirtecin (MS-AFP, hCG, estriol) seviyeleri azalır ve inhibin hesaplamının bir parçası değildir. Trizomi 18'in saptanması, Down sendromu ile benzerdir, yanlış pozitif oranı %0,5'tir (6).

Dörtlü tarama testi Down sendromu ve trizomi 18 haricinde, diğer kromozom anomalileri taramasında da kullanılabilir. California prenatal tarama programına göre dörtlü tarama test sonuçlarının triploidilerin %96' sında, Turner sendromunun (45,X) %75' inde, trizomi 13' ün %44' ünde ve diğer majör kromozomal anomalilerin % 40' ından fazlasında anormal olduğu gösterilmiş fakat özgüllüğü (spesivite) düşük olarak belirtilmiştir (8).

Dörtlü tarama testi, trizomi 21 veya trizomi 18 saptama açısından ilk trimester taramasına kıyasla ilave fayda sağlamamaktadır. Bağımsız bir test olarak, ikinci trimestere kadar herhangi bir gebelik takibi yapılmamış veya ilk trimester taraması mevcut değilse kullanılır.

2011 yılında, ilk trimester sonrası prenatal takibe başlayan gebeler, ABD'de ki gebeliklerin yaklaşık %25' idir. Fakat birinci ve ikinci trimester taramalarının

kombine edilmesi anöploidi tespit oranını artırır (6).

Maternal serum AFP yüksekliği: Nöral tüp defekti taraması ve ilgili diğer durumlar

Her maternal serum belirteci konsantrasyon olarak ölçülür- örneğin, AFP için nanogram/mililitre. Konsantrasyon maternal yaş, maternal ağırlık ve gestasyonel yaş ile ayarlanarak medyan katlarına (multiples of the median=MoM) dönüştürülür. AFP, maternal ırk, etnisite, diyabetin var olup olmamasına göre, anöploidi riskinden ziyade nöral tüp defekti riskinin belirlenmesini etkileyecek şekilde ayarlanır (10).

MS-AFP düzeyleri, referans grubu olarak aynı gebelik haftasından etkilenmemiş gebelikler kullanılarak MoM değeri olarak bildirilmiştir. MS-AFP 2.5 MoM veya üzerindeyse, %1-%3 yanlış pozitif oranlarla (false positive rates), anensefali için %95 üzerinde ve açık NTD' leri için %65-80 arasında tespit etmesi beklenir (11). İlk trimester CRL veya ikinci trimester biparietal çap (BPD), belirtilen gebelik yaşından 1 haftadan daha fazla farklılık gösteriyorsa, MoM değeri genellikle yeniden hesaplanır. İkiz gebeliklerde daha yüksek tarama eşığı değerleri kullanılır (6).

Standart bir ikinci trimester sonografik inceleme sırasında tüm anensefali vakaları ve spina bifida vakalarının çoğu saptanabilir. Çoğu merkez şu anda artmış MS-AFP düzeylerinde ilk olarak hedefe yönelik detaylı ultrasonografiyi (targeted sonography) kullanmaktadır (6).

Bir tarama testi olarak, artmış MS-AFP düzeyi açık NTD için tanısal değildir. Artmış MS-AFP düzeyleri gebelik haftasının yanlış hesaplanması ile açıklanabilmekle birlikte çoğul gebelikler, fetal abdominal duvar defektleri, fetal nefroz, fetal ölüm ve gebeliğin ilerleyen döneminde olumsuz sonuçlara neden olabilecek plasental durumlar (ömek; plasenta invazyon anomalileri) ile ilişkilidir (Tablo 3) (1, 6). Ayrıca kapalı NTD' lerinde MS-AFP genellikle artmamaktadır (1).

**Tablo 3.** Artmış MS-AFP düzeyleri ile ilişkili durumlar (6)

Gestasyonel yaşın eksik hesaplanması
Çoğul gebelikler
Fetal ölüm
Nöral tüp defekti
Gastroşizis
Omfalosele
Kistik higroma
Özefagal veya intestinal obstrüksiyon
Karaciğer nekrozu
Renal anomaliler-- polikistik böbrekler, renal agenezi, konjenital nefroz, üriner sistem obstrüksiyonu
Kloakal ekstrofi
Osteogenezis imperfekta
Sakrokoksigeal teratom
Konjenital cilt anomalileri
Pilonidal kist
Plasental koryoanjioma
Plasenta intervillöz trombozu
Plasental ayrılma (abrupsiyon)
Oligohidroamniyoz
Preeklampsi
Fetal gelişme kısıtlılığı (FGR)
Maternal hepatom veya teratom
MS-AFP=Maternal serum alfa-fetoprotein.

Prenatal diagnosis. In: Cunningham FG, Leveno JK, Bloom SL, Dashe SJ, Hoffman BL, Casey BM, et al. Williams Obstetrics, 25th Edition. McGraw-Hill Education; 2018, 623-624

Artmış MS-AFP değerinin pozitif prediktif değeri sadece %2' dir. MS-AFP seviyesi 2.5 MoM' u aşan gebeliklerin yaklaşık %98' inde NTD dışında bir etyoloji vardır. Bu nedenle, prenatal danışmanlık sadece NTD tanısı için hedefe yönelik sonografinin yararları ve kısıtlamaları hakkında hastayı bilgilendirmekle kalmamalı aynı zamanda diğer MS-AFP artışı yapan durumlarında gözden geçirilmesi için gerekmektedir. Ayrıca artmış AFP düzeyleri ile fetal büyüme kısıtlaması (FGR), preeklampsi, preterm doğum, fetal ölüm ve ölü doğum gibi birtakım olumsuz gebelik sonuçları ile ilişkilendirilmiştir (6). MS-AFP seviyesi 7 MoM' dan fazlaysa, gebeliklerin %40' indan fazlasında olumsuz sonuçlar geliştiği bildirilmiştir (12).

Ultrasonografideki gelişmeler ve kullanımının yaygınlaşması ile MS-AFP, yüksek kalite ikinci trimester fetal anatomi ultrasonografisi rutin olarak kullanıldığında NTD' lerinin tespiti için daha az önem taşır. Fakat bu durumlarda tarama testi olarak MS-AFP, diğer anomaliler ve plasental komplikasyonlar açısından değerlidir (1,13,14). Komplikasyonların pek çoğunun plasental hasar veya disfonksiyonundan kaynaklandığı varsayılır. Bununla birlikte, bu belirteçlerin duyarlılık (sensitivite) ve pozitif prediktif değerlerinin, tarama veya yönetimde kullanışlı olamayacak kadar düşük olduğu düşünülmektedir. Önemli olarak, serum belirteçlerinde açıklanamayan artışa sahip kadınların çoğunda gebelik sonuçları olası risklere rağmen normal seyretmektedir (6).

Tek başına MS-AFP ile karşılaştırıldığında ikinci trimester fetal iki boyutlu (2D) ultrasonografi, NTD' leri için daha yüksek bir saptama oranına (DR) sahiptir. 189 olgunun dahil edildiği bir NTD serisinde taranan 102 hastanın sadece % 75' inde MS-AFP anormal bulunmuş, öncesinde MS-AFP taraması yapılan veya yapılmayan fakat ultrasonografik incelemesi yapılan 130 kadının % 96' sında ise NTD saptanmıştır (15).

Yüksek duyarlılığı (sensitivite) nedeniyle tipik bulguların 2D ultrasonografide varlığı NTD için tanısaldır ve tanıyı doğrulamak için ilave çalışmalara genelde gerek duyulmamaktadır. Amniyosentez ile asetilkolinesteraz (AChE) ölçülmesi tanısı net koyulamamış açık-kapalı NTD' lerin ayrımında yardımcı olabilir (1). Hedefe yönelik sonografi mevcut değilse ve meningoşizel tanısı dışlanamazsa, amniyonik sıvı AFP ve asetilkolinesteraz (AChE) düzeylerinin ölçümü için amniyosentez düşünülebilir (6).

Üç boyutlu (3D) ultrasonografi, NTD tanısında 2D ultrasonografiden üstün görünme de bazı olgularda lezyonun üst sınırını tanımlamak için faydalı olabilir (16).

Tüm gebelere ikinci trimesterde ultrasonografi önerilir ve en iyi zaman gebeliğin 18-22. haftalarıdır. Bu değerlendirme gebelik yaşının doğrulanmasına ve NTD' leri dahil diğer tüm anomalilerin taranmasına olanak tanır. Anormal MS-AFP düzeyleri olan veya yüksek risk taşıyan gebelere daha erken dönemde ultrason değerlendirilmesi gerekebilir (1, 17).

NTD' leri taramasında ilk trimester ultrasonografisinin de kullanılmasına yönelik çalışmalar devam etmektedir. Bu dönemde bazı NTD' lerini tespit etmek mümkün olsa da saptama oranı (DR) ikinci trimester ultrasonografisinden çok daha düşüktür. Bu nedenle ilk trimester ultrason muayenesi, 18-22. gebelik haftasında yapılan tarama ultrasonografisinin yerini almamaktadır (18, 19).

Fetal manyetik rezonans görüntüleme (MRI), temel ultrasonografi bulguları için doğrulama gerektiğinde, prenatal danışmanlık ve antenatal yönetimde santral sinir sisteminin daha ayrıntılı değerlendirilmesinde faydalı olabilmektedir. Fetal MRI, NTD' leri için primer tarama testi amacıyla veya ultrasonografi ile NTD saptanan olgularda rutin olarak önerilmemektedir (1, 20).




Sonuç olarak, MS-AFP kliniklerde ikinci trimester anöploid tarama testinin bir belirteci olmakla birlikte, esasen NTD taramasında yer almaktadır. Fakat artmış MS-AFP düzeyleri ile ilişkili diğer yapısal veya plasental patolojilerin de ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Trizomi 21 tarama testleri tüm gebelere yaş, ırk veya diğer özellikleri gözetmeksizin önerilmelidir. Tarama testlerinin kısıtlılıkları, yanlış pozitif ve negatiflikleri hakkında hastanın aydınlatılması gerekmektedir. Tarama testlerinin aynı anda veya ardışık kullanımı önerilmemektedir. Trizomi 21 tarama testlerinin bir parçası olan AFP, NTD riskinin taramasında da tek başına başarıyla kullanılmaktadır. AFP yüksekliği durumunda tüm gebelere ayrıntılı USG taraması ve gerekli durumlarda invaziv test önerilmelidir.

## KAYNAKLAR

- 1- Neural Tube Defects. Practice Bulletin No.187. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) Obstet Gynecol. 2017 Dec;130(6):e279-e290. doi: 10.1097/AOG.0000000000002412.
- 2- Brock DJ, Bolton AE, Monaghan JM. Prenatal diagnosis of anencephaly through maternal serum alpha-fetoprotein measurement. Lancet 2(7835):923, 1973
- 3- Wald NJ, Cuckle H, Brock JH, Peto R, Polani PE, Woodford FP. Maternal serum-alpha fetoprotein measurement in antenatal screening for anencephaly and spina bifida in early pregnancy. Report of UK Collaborative Study on alpha-fetoprotein in relation to neural-tube defects. Lancet 1(8026):1323, 1977
- 4- Filly RA, Callen PW, Goldstein RB. Alpha-fetoprotein screening programs: what every obstetric sonologist should know. Radiology 188(1):1, 1993
- 5- Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN, Johnson WE. An association between low maternal serum  $\alpha$ -fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities. Am J Obstet Gynecol 148(7):886, 1984
- 6- Prenatal diagnosis. In: Cunningham FG, Leveno JK, Bloom SL, Dashe SJ, Hoffman BL, Casey BM, et al. Williams Obstetrics, 25th Edition. McGraw-Hill Education; 2018, 618-619
- 7- Malone FD, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R, et al. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. N Engl J Med 353(19):2005b
- 8- Kazerouni NN, Currier RJ, Flessel M, Goldman S, Hennigan C, Hodgkinson C, Lorey F, Malm L, Tempelis C, Roberson M. Detection rate of quadruple-marker screening determined by clinical follow-up and registry data in the statewide California program, July 2007 to February 2009. Prenat Diagn 31(9):901, 2011
- 9- Vink J, Wapner R, D'Alton ME. Prenatal diagnosis in twin gestations. Semin Perinatol 36(3):169, 2012
- 10- Huttly W, Rudnicka A, Wald NJ. Second-trimester prenatal screening markers for Down syndrome in women with insulin-dependent diabetes mellitus. Prenat Diagn 24(10):804, 2004
- 11- Bradley LA, Palomaki GE, McDowell GA. Technical standards and guidelines: prenatal screening for open neural tube defects. ONTD Working Group, ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Genet Med 2005;7:355-69.
- 12- Reichler A, Hume RF Jr, Drugan A, Bardicef M, Isada NB, Johnson MP, Evans MI. Risk of anomalies as a function of level of elevated maternal serum  $\alpha$ -fetoprotein. Am J Obstet Gynecol 171(4):1052, 1994
- 13- Chandra S, Scott H, Dodds L, Watts C, Blight C, Van Den Hof M. Unexplained elevated maternal serum alphafetoprotein and/or human chorionic gonadotropin and the risk of adverse outcomes. Am J Obstet Gynecol 2003;189:775-81.
- 14- Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, Vidaver J, Sullivan L, Canick JA, et al. Quad screen as a predictor of adverse pregnancy outcome. Obstet Gynecol 2005;106:260-7.
- 15- Norem CT, Schoen EJ, Walton DL, Krieger RC, O'Keefe J, To TT, et al. Routine ultrasonography compared with maternal serum alpha-fetoprotein for neural tube defect screening. Obstet Gynecol 2005;106:747-52.
- 16- Cameron M, Moran P. Prenatal screening and diagnosis of neural tube defects. Prenat Diagn 2009;29:402-11.
- 17- Ultrasound in pregnancy. Practice Bulletin No. 175. American College of Obstetricians and Gynecologists. (ACOG) Obstet Gynecol 2016;128:e241-56.
- 18- Wilson RD. Prenatal screening, diagnosis, and pregnancy management of fetal neural tube defects. SOGC Genetics Committee. J Obstet Gynaecol Can 2014;36:927-39.
- 19- Fong KW, Toi A, Okun N, Al-Shami E, Menezes RJ. Retrospective review of diagnostic performance of intracranial translucency in detection of open spina bifida at the 11-13-week scan. Ultrasound Obstet Gynecol 2011; 38:630-4.
- 20- Glenn OA, Cuneo AA, Barkovich AJ, Hashemi Z, Bartha AI, Xu D. Malformations of cortical development: diagnostic accuracy of fetal MR imaging. Radiology 2012;263:843-55.

**İskemi/Reperfüzyon Hasarı Sonrası İloprost ile Tedavi Edilen Sıçanlarda Tuba Uterina Dokusunun Histopatolojik Değerlendirilmesi****Histopathological Evaluation of the Uterine Tube Tissue in Iloprost Treated Rats After Ischemia / Reperfusion Injury**

<sup>1</sup> Ebru ANNAÇ  
<sup>2</sup> Talip KARAÇOR  
<sup>3</sup> Zümrüt DOĞAN

 [orcid.org/0000-0001-9726-5846](https://orcid.org/0000-0001-9726-5846)  
 [orcid.org/0000-0003-1349-1569](https://orcid.org/0000-0003-1349-1569)  
 [orcid.org/0000-0001-7131-2317](https://orcid.org/0000-0001-7131-2317)

<sup>1</sup> Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Adıyaman, Türkiye  
<sup>2</sup> Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Adıyaman, Türkiye  
<sup>3</sup> Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Adıyaman, Türkiye

**ÖZ**

**Amaç:** Sunulan çalışmada sıçanlarda oluşan I/R hasarı sonrasında tuba uterina dokusu üzerinde antioksidan özelliği olan iloprostun koruyucu etkisinin olup olmadığının değerlendirilmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmamızda; 32 dişi Sprague Dawley sıçan kullanıldı. Gruplar sham, torsiyon, detorsiyon ve detorsiyon + iloprost olarak belirlendi. Sham grubu hariç diğer ratlara torsiyon işlemi yapıldı. Torsiyon grubuna üç saat torsiyon, detorsiyon grubuna 3 saat torsiyon + 3 saat detorsiyon, I/R + iloprost grubuna 3 saat torsiyon + 3 saat detorsiyon ve detorsiyon başlangıcında 60 dk intravenöz iloprost infüzyonu yapıldı. Histopatolojik değerlendirme için alınan tuba uterina dokularının histolojik takibi yapıldı. Sonrasında 7 mikron kalınlıkta kesitler alındı ve Hematoksilin-Eozin (H-E) boyası ile boyandı. Alınan kesitler üzerinde ışık mikroskopik inceleme yapıldı.

**Bulgular:** Tuba uterinada yapılan incelemelerde kontrol grubunda herhangi bir histopatolojik bulguya rastlanmadı. Kontrol grubundan farklı olarak torsiyon grubunda vasküler tıkanıklık ve epitelde vakuolleşme meydana geldi. Detorsiyon grubunda epitelin bütünlüğünün bozulduğu gözlemlendi. İloprost uygulanan gruba ait görüntülerde hemarajik alanlar dışında herhangi bir histopatolojik duruma rastlanmadı. Bununla birlikte, bütün gruplarda bağ doku, muskuler alanlar ve seroza tabakaları normaldi.

**Sonuç:** Antioksidan ve vazodilatör etkisi nedeniyle tedavi amaçlı kullanılan iloprostun sıçan tuba uterina dokusu üzerinde I/R hasarı sonrasında korucu etkisinin olduğu gözlemlendi. Bu sonuçlar doğrultusunda organın tekrar fonksiyone edilmesi ile torsiyone olan tarafta ektopik gebelik riskinin azaltılabileceği düşünüldü.

**Anahtar Kelimeler:** İskemi/Reperfüzyon, İloprost, Histopatoloji, Sıçan

**ABSTRACT**

**Aim:** The aim of this study was to evaluate whether there is a protective effect of iloprost which has antioxidant properties on tuba uterine tissue after I/R injury in rats.

**Materials and Method:** In our study; 32 female Sprague Dawley rats were used. The groups were determined as sham, torsion, detorsion and detorsion + iloprost. Torsion was performed in all rats except sham group. Three hours of torsion in the torsion group, 3 hours of torsion in the detorsion group + 3 hours of torsion, 3 hours of torsion in the I/R + iloprost group, 3 hours of torsion and 60 minutes of intravenous iloprost infusion at the beginning of detorsion. Histological follow-up of the tuba uterine tissues were performed for histopathological evaluation. Then, 7 micron thick sections were taken and stained with Hematoxylin-Eosin (H-E) stain. Light microscopic examination was performed on the sections.

**Results:** No histopathological findings were found in the control group in the uterine examinations. Unlike the control group, vascular occlusion and vacuolization of the epithelium occurred in the torsion group. In the detorsion group, the integrity of the epithelium was observed. No histopathologic condition was found in the images of the iloprost group except for the hemorrhagic areas. However, connective tissue, muscular areas and serosa layers were normal in all groups.

**Conclusion:** It was observed that iloprost used for treatment because of antioxidant and vasodilator effect had protective effect on rat tuba uterine tissue after I/R injury. In line with these results, it was thought that the risk of ectopic pregnancy on the torsion side could be reduced by re-functionalizing the organ.

**Keywords:** Ischemia/Reperfusion, iloprost, Histopathology, Rat.

**GİRİŞ**

Over ve tuba uterinaları da içerebilen adneksiyal torsiyon (AT) özellikle reproduktif dönemde daha fazla görülür. Bu durum postmenopozal kadınlar ve çocuklarda ciddi sağlık sorunlarına yol açabilecek jinekolojik acillerden biridir (1). Non spesifik semptomlar söz konusu olduğu için AT tanısını belirleyebilmek zordur. Bu nedenle akut karın ağrısı şikayeti ile gelen her

kadında bu tanı akla gelmelidir (2). Torsiyon, organların kendi vasküler yolları çevresinde kan akımını bozacak şekilde rotasyonu olarak tanımlanmaktadır. Kan akımının bozulması, ilgili dokularda nekroza sebep olabilir, dolayısıyla rotasyona maruz kalma süresi önemlidir. Süre uzadıkça tedaviye cevap vermeyen doku hasarları olma riski artacaktır.

**Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:**

Ebru ANNAÇ, PhD  
Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji A.D., Adıyaman, Türkiye  
E-mail: ebruelibol55@gmail.com

Başvuru tarihi: 17.07.2019

Kabul tarihi: : 04.12.2019

Uzun süreli iskemiler hariç birçok torsiyone uğramış olgu da organların fonksiyonlarını koruduğu belirtilmiştir. Bu gibi durumlarla karşılaşmamak için erken tanı konulması kaçınılmazdır. Tanının koyulmasıyla birlikte tedavi detorsiyon yapmaktır (3).

Detorsiyone edilmiş organlarda reperfüzyonuna bağlı olarak bazı lokal ve sistemik bazı etkiler ortaya çıkabilir. Organların bu şekilde tekrar kanlanması I/R (İskemi/Reperfüzyon) hasarına neden olabilir (4). Devam eden iskemide mitokondrielerde vakuolizasyon ve lizozomlarda şişme, hücre zarı bütünlüğünün bozulması ve hücre içindeki sıvıda bulunan kalsiyum oranında artış nedeniyle hücrelerde ve dokularda geri dönüşü olmayan hasarlar ortaya çıkmaktadır (5). Hücrenin iskeleti ile membranın yapısında bulunan fosfolipitlerin bozulmasına sebep olan proteaz ve fosfatazların aktive olması sonucunda serbest oksijen radikallerinin (SOR) oluşması oksidatif stresin ortaya çıkmasına neden olur (6). İskemi esnasında SOR düşük miktarda oluşurken; reperfüzyon sırasında dokudaki tekrar oksijenlenme çok daha büyük seviyelerde SOR oluşumuna ve lipid peroksidasyonuna neden olmakta ve bu da dokudaki hasarı arttırmaktadır (8). Oksidatif stresin ortaya çıkmasına neden olan SOR ve dokular üzerinde oluşturdukları hasarların önlenmesi için antioksidanlar kullanılabilir. Bu amaçla birçok farklı kimyasal antioksidan olarak I/R hasarını engellemek için kullanılmaktadır (8, 9, 10). Son zamanlarda antioksidan etkisinin olması ve dokudaki hasarları önleyici özelliğiyle bilinen iloprost I/R hasarında kullanılmaktadır (11,12). Bu deneysel çalışmada sıçanlarda yapılan tuba uterina torsiyonunda, dokuda gelişen I/R hasarı üzerine iloprostun olası koruyucu etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmada 280 - 300 gr ağırlığında 32 adet genç erişkin Spraque Dawley cinsi dişi sıçanlar kullanıldı. Hayvanlar rastgele olarak 4 gruba ayrıldı. Çalışmanın etik onayı Adıyaman Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (ADYÜ-HADYEK) tarafından verildi (onay no: 2019/033). Sıçanlar  $22 \pm 20^\circ\text{C}$  oda ısıda ve 12'şer saat aydınlık - karanlık ışık döngüsüne sahip odalarda yem ve su add-libitum olacak şekilde barındırıldı. Gruplar;

Grup 1 Sham (kontrol): Alt karın bölgesine yaklaşık 2 cm insizyon yapıldı ve tuba uterina 1 dakika boyunca gözlemlendi ve sonra karın duvarı sütürle kapatıldı. 3 saat sonra relaparotomi uygulaması ile tuba uterina dokuları cerrahi işlemle çıkarıldı.

Grup 2 İskemi (Torsiyon): Tuba uterina dokularını içeren adneks, kan akımı kesilecek şekilde saat yönünde 360 derece döndürüldü ve karın duvarına sabitlendi (13). 3 saat süren iskemisi sonrasında, relaparotomi uygulaması ile tuba uterina doku-

ları cerrahi işlemle çıkarıldı.

Grup 3 İskemi (Torsiyon) / Reperfüzyon (Detorsiyon): 3 saatlik iskemisi sonrasında 3 saat reperfüzyon uygulandı. Toplam 6 saatin sonunda tuba uterina dokuları relaparotomi ile cerrahi olarak çıkarıldı.

Grup 4 (İskemi - Torsiyon / Reperfüzyon - Detorsiyon + İloprost): Adnekslere 3 saatlik iskemisi uygulandı. Reperfüzyon işleminden 10 dk önce Juguler vene takılan kataterden (IV Cannula 24 gr (Yellow) 19 mm x 50 Braun Vasofix) 0,5 ng/kg/dk dozda iloprost (10 µg/kg, iv; Ilomedin @Schering, Berlin, Germany) infüzyonuna başlandı (11). İloprost infüzyonu reperfüzyonun ilk 1 saati boyunca devam etti. İloprost infüzyonu sonrasında 2 saat daha reperfüzyon süresi beklendi. Toplam 6 saat sonunda tuba uterina dokuları cerrahi olarak çıkarıldı.

Sıçanlara anestezi için ketamin hidroklorür (50 mg / kg Ketalar; Eczacıbaşı, İstanbul, Türkiye) ve ksilazin hidroklorür (10 mg / kg Rompun; Bayer Türk İlaç Ltd. Şti.), veteriner hekim gözetiminde intramusküler olarak ile yapıldı. Anestezisi altında alınan tuba uterina dokuları histopatolojik incelemelerde kullanılmak için %10 luk formaldehit de fikse edildi. Fikse edilen dokular rutin histolojik doku takibi prosedürüne tabi tutuldu. Takibi tamamlanan dokular parafin blok haline getirildi. Bloklardan histopatolojik inceleme yapılabilmesi için 5 µm kalınlıkta kesitler alındı. Elde edilen kesitler boyama yöntemi ile boyandı. Boyanan kesitler Hematoksilin-Eozin (H-E) Carl Zeiss marka Axiocam ERc5 model dijital kamera ataçmanlı mikroskop ile incelenerek histopatolojik yönden değerlendirildi.

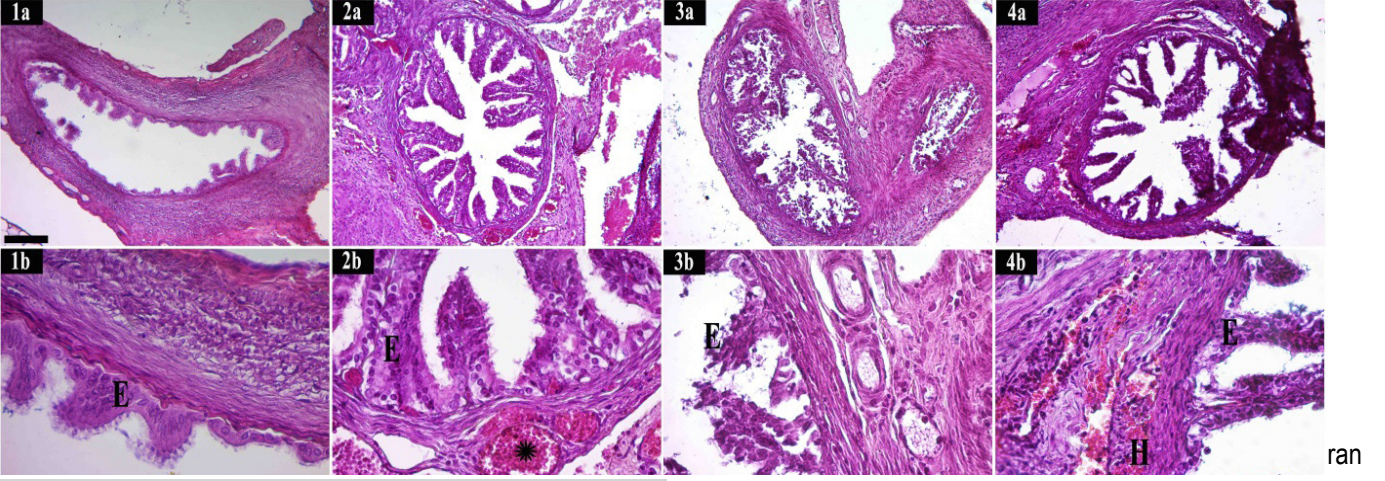
## HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

Tuba uterina yapılan incelemelerde grup 1 e ait görüntülerde epitel tek sıralı prizmatik ve altında destek dokusu olan lamina propria normal görünümdeydi. Epitelde bulunan silyalı hücreler belirgindi. Tunica muskularis'in içte enlemesine dışta uzunlamasına yerleşik düz kas liflerinden oluştuğu görülmekteydi. Organ dıştan seroza ile sarılıydı. Epitel ve diğer yapılar normal görünümdeydi (Şekil 1a ve 1b). Kontrol grubundan farklı olarak Grup 2 ye ait görüntülerde aşırı vasküler tıkanıklık ve epitelde vakuolleşme gözlemlendi (Şekil 2a ve 2b). Grup 3 e ait incelemede epitelin bazı bölgelerde kübikleştiği epitelin bütünlüğünün bozulduğu dikkat çekti. Bağ dokuda ve diğer tabakalarda anormal bir görüntü yoktu (Şekil 3a ve 3b). Grup 4 e ait görüntülerde hemarjik alanların olduğu gözlemlendi (Şekil 4a ve 4b). Bütün gruplarda bağ doku, muskuler alanlar ve seroza tabakaları normaldi.



**Şekil.1a, 2a, 3a, 4a.**

Sırasıyla grup 1, grup 2, grup 3 ve grup 4 e ait tuba uterinaların genel ışık mikroskopi görüntüsü (x10, Hematoksilen-Eozin Boyama); 1b, 2b, 3b, 4b. Sırasıyla grup 1, grup 2, grup 3 ve grup 4 e ait ışık mikroskopi görüntüsü (x40, Hematoksilen- Eosin Boyama); E, Epitel; H, Hemaraji; \*, Vasküler tıkanıklık.

**TARTIŞMA**

I/R hasarı vücutta özellikle böbrek, akciğer ve kalp gibi birçok organı etkileyen patolojik bir süreçtir. Klinikte, bu zarar verici sürecin tedavisi palyatif kalmaktadır (14, 15). Çalışmada kullanılan iloprost, arterlerde vazodilatasyon, trombosit antiagregasyonu ve antioksidatif etkileri olan prostacyclin PGI<sub>2</sub>'nin sentetik bir analogudur (16); ayrıca, iloprost enfeksiyonlar gibi değişik patolojik durumlarda olduğu gibi iskemik hasarlarda da faydalıdır (17). Sunulan çalışmada sham grubu ile torsiyon ve detorsiyon grubu histopatolojik parametreler açısından ayrı ayrı karşılaştırıldı. Tuba uterina dokusundaki histopatolojik değerlendirme sonucunda grup 2 ve 3'te epitelyal hasarın kontrole göre fazla olduğu görüldü. Torsiyon işlemi sebebiyle Grup 2 de vasküler tıkanıklık ve epitel dejenerasyonu görüldü. Grup 3 teki epitelyal dejenerasyon grup 2 ye göre fazlaydı. Dolayısıyla detorsiyon sonrası dokudaki hasar artmıştı. Aynı şekilde, I/R yapılan çalışmalarda detorsiyon grubundaki doku torsiyon hasarının, grubundakilerden daha şiddetli olduğunu gösterilmiştir (18,19). Torsiyon sonrası yetersiz kan akışı ve oksijen eksikliği nedeniyle oluşan iskemi ATP üretiminin azalmasına, laktik asit üretiminin artmasına ve lipid peroksidaz birikimine neden olur (20-22). Reperfüzyon SOR oluşur ve nötrofiller aktive edilir. Bu olaylar, mitokondriyal ve hücre zarlarındaki lipidlerin peroksidasyonu nedeniyle iskemik dokulardaki hücresel hasarın daha da artmasına neden olur (20-24). Bu çalışmada torsiyon ve detorsiyon grubundaki histopatolojik bulgularda görülen hasarın sebebi literatürle desteklenmektedir. Hücre içi siklik 3', 5'-ade

reseptörlerine (IP-reseptörleri) bağlanması sonucunda artmaktadır. Böylece trombosit agregasyonu geri dönüşümlü olarak güçlü şekilde inhibe edilmektedir. Benzer şekilde bu etki damar kas hücrelerinde de hücre içi cAMP seviyesini artırır. Sonuçta damar direncinin azalmasına, vazorelaksasyona ve kan akışının artmasına neden olur (25). Sunulan çalışmada mikroskobik incelemede dokularda hemoraji tespit edilse de deneysel ortamda sıçan batınında hemoraji bulgularına rastlanmadı. Ayrıca iloprost inflamatuvar süreçleri inhibe etme etkisi vardır ve bu etkisini makrofajlar, monositler ve haberci T-lenfosit gibi hücreleri stabilize ederek göstermektedir (26). İloprost bu antiinflamatuvar etkisi ile, endotelin bütünlüğünü ve damar bütünlüğünü koruyucu etkiye sahiptir (27). Grup 4'te reperfüzyon döneminde tedavide iloprostun kullanılması inflamatuvar hücre infiltrasyonunu, interstisyel ödemi, hücresel vakualizasyonu ve sonuç olarak doku hasarını azaltmıştır. Bunlara ilaveten bu grupta iloprostun vazodilatatif etkisiyle hemarajik alanlar tespit edildi.

**SONUÇ**



Sunulan çalışmadaki bulgular fazla kanlanan dişi üreme sistemine ait bir organ olan tuba uterinaların kısa süreli iskemiye fazla duyarlı olduğunu gösterdi. Tedavi amaçlı kullanılan iloprostun sıçan tuba uterina dokusu üzerinde I/R hasarı sonrasında koruyucu etkisinin olduğu histopatolojik değerlendirmeler sonucunda gözlemlendi. Ve bulgularımız literatürle desteklenir nitelikteydi. İloprost ile müdahale torsiyon sonrası tubaların tekrar fonksiyonuna dönmesine yardımcı olur. Böylece torsiyone olan Adnex tarafında ektopik gebelik riski azalmış olur.

**KAYNAKLAR**

1. Gündoğdu EC, Karacaoğlu MÜ, Odacılar E, Dayan H, Aksakal GE. Adneksiyel torsiyon olgularında klinik ve cerrahi yaklaşım. *Göztepe Tıp Dergisi*. 2014; 29(4):214-8. doi:10.5222/J.GOZTE-PETRH.2014
2. Chang YJ, Yan DC, Kong MS, Wu CT, Chao HC, Luo CC, et al. Adnexal torsion in children. *Pediatric emergency care*. (8): 534-7.
3. Houry D, Abbott JT. Ovarian torsion: a fifteen-year review. *Annals of emergency medicine*. 2001;38(2):156-9.
4. Taskin O, Birincioglu M, Aydin A, Buhur A, Burak F, Yilmaz I, et al. The effects of twisted ischaemic adnexa managed by detorsion on ovarian viability and histology: an ischaemia-reperfusion rodent model. *Human reproduction*. 1998;13(10):2823-7.
5. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. *Basic Pathology*. 7th ed. Elsevier Publishers, 2003; pages 6-11, 531-3.
6. Yaman TS, Agacayak E, Goruk NY, Icen MS, Turgut A, Alabalik U, et al. Protective effects of honokiol on ischemia/reperfusion injury of rat ovary: an experimental study. *Drug Design, Development and Therapy*. 2016;10:1077-83.
7. McMichael M, Moore RM. Ischemia-reperfusion injury pathophysiology, Part I. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. (4), 231-41.
8. Suleyman B, Albayrak A, Kurt N, Demirci E, Gundogdu C, Aksoy M. The effect of etoricoxib on kidney ischemia-reperfusion injury in rats: a biochemical and immunohistochemical assessment. *International Immunopharmacology*. 2014;23:179-85.
9. Ibrahim MA, Abdel-Gaber SA, Amin EF, Ibrahim SA, Mohammed RK, Abdelrahman AM. Molecular mechanisms contributing to the protective effect of levosimendan in liver ischemiareperfusion injury. *European journal of pharmacology*. 2014;741:64-73.
10. Sak ME, Soydinc HE, Sak S, Evsen MS, Alabalik U, Akdemir F, et al. The protective effect of curcumin on ischemia-reperfusion injury in rat ovary. *International Journal of Surgery*. (9), 967-70.
11. Erer D, Dursun AD, Oktar GL, Iriz E, Zor MH, Elmas C, et al. The effects of iloprost on lung injury induced by skeletal muscle ischemia-reperfusion. *Bratislavske lekarske listy*.(7): 405-10.
12. Tiryakioglu O, Erkoc K, Tuner B, Uysal O, Altin HF, Gunes T, et al. The effect of iloprost and N-acetylcysteine on skeletal muscle injury in an acute aortic ischemia-reperfusion model: an experimental study. *BioMed research international*. 2015; doi: 10.1155/2015/453748.
13. Ergun Y, Koc A, Dolapcioglu K, Akaydin Y, Dogruer G, Kon-tas T, et al. The protective effect of erythropoietin and dimethylsulfoxide on ischemia-reperfusion injury in rat ovary. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2010;152(2):186-90.
14. Yassin MM, Harkin DW, Barros D'Sa AA, Halliday MI, Rowlands BJ. Lower limb ischemia reperfusion injury triggers a systemic inflammatory response and multiple organ dysfunction. *World journal of surgery*.
15. Cevirme D, Adademir T, Başaran EK, Şavluk ÖF, Elibol A, Şentürk GE, et al. Comparison between iloprost and alprostadil for protection against ischemia/reperfusion injury in a rat model. *Turkish journal of medical sciences*.
16. Erre GL, Passiu G. Antioxidant effect of Iloprost: current knowledge and therapeutic implications for systemic sclerosis. *Reumatismo*.
17. Birukova AA, Wu T, Tian Y, Meliton A, Sarich N, Tian X et al. Iloprost improves endothelial barrier function in lipopolysaccharide-induced lung injury. *European Respiratory Journal*.
18. Kart C, Aran T, Guven S, Karahan SC, Yulug E. Acute increase in plasma D-dimer level in ovarian torsion: an experimental study. *Human Reproduction*.
19. Ozat M, Gungor T, Barun S, Demirogullari B, Sokmensuer LK, Gulbahar O, et al. The effects of iloprost, a prostacyclin analogue, in experimental ischaemia/ reperfusion injury in rat ovaries. *Experimental and Toxicologic Pathology*. 2009;61(5):519-27.
20. Kuroda S, Siesjo BK. Reperfusion damage following focal ischemia: pathophysiology and therapeutic windows. *Clinical Neuroscience (New York, NY)*.1997;4(4):199-212.
21. Land WG. The role of postischemic reperfusion injury and other nonantigen dependent inflammatory pathways in transplantation. *Transplantation*. 2005;79(5):505-14.
22. Baker GL, Corry RJ, Autor AP. Oxygen free radical induced damage in kidneys subjected to warm ischemia and reperfusion: protective effect of superoxide dismutase. *Annals of surgery*. 1985;202(5):628-41.
23. Sahin FK, Cosar E, Koken G, Toy HK, Buyukbas S. Protective effect of aprotinin on ischemia-reperfusion injury in rat ovary. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2008;34(5):794-800.
24. McCord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *New England Journal of Medicine*. 1985;312(3):159-63.
25. Schermuly RT, Yilmaz H, Ghofrani HA, Woyda K, Pulamsetti S, Schulz A, et al. Inhaled iloprost reverses vascular remodeling in chronic experimental pulmonary hypertension. *American journal of respiratory and critical care medicine*.

26. Gombert-Maitland M, Olschewski H. Prostacyclin therapies for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *European respiratory journal*.

27. Hsu HH, Rubin LJ. Iloprost inhalation solution for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Expert opinion on pharmacotherapy*.

**Kliniğimizdeki Dört Yıllık Doğum Verileri ve Sezaryen Endikasyonlarının Değerlendirilmesi****Evaluation of Four Years Birth Data and Cesarean Indications in Our Clinic**<sup>1</sup> Kazım Uçkan<sup>2</sup> Taner Uçkan [orcid.org/0000-0002-5576-6789](https://orcid.org/0000-0002-5576-6789) [orcid.org/0000-0001-5385-6775](https://orcid.org/0000-0001-5385-6775)<sup>1</sup> Van Bölge Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, VAN<sup>2</sup> Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Başkale MYO, Bilgisayar Programcılığı, Zeve Kampüsü VAN**ÖZ**

**Amaç:** Bu çalışmada amaç 2015-2018 yılları arasında sezaryen oranlarını ve yıllara göre sezaryen endikasyonlarının dağılımını incelemektir.

**Gereç ve Yöntemler:** 2015–2018 tarihleri arasında bir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde doğumu gerçekleştirilen 59.359 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi. Bu tarihler arasındaki doğumu gerçekleştirilen bebeklerin doğum şekli, cinsiyet bilgileri, fetal doğum ağırlığı ve sezaryen endikasyonları ile prevalansı değerlendirildi. P<0,05 değerinin anlamlı olarak kabul edildiği çalışmada, veriler SPSS 15 istatistik programı ile incelendi. İstatistiki değerlendirme ki kare ve Anova testi aracılığı ile yapıldı.

**Bulgular:** Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde, 2015 Ocak-2018 Aralık tarihleri arasında 59.359 doğum gerçekleşmiştir. Bu tarihler arasındaki 4 yıllık süreçte gebelerin 18.649'una (%31,4) sezaryen yapıldı. Yıllara göre sezaryen dağılımı incelendiğinde; 2015'te 3917 (%29,4), 2016'da 4718 (%30,9), 2017'de 4824 (%33,2), 2018'de 5190 (%31,8) kadına sezaryen ile doğum yöntemi uygulanmıştır. Çalışmada sezaryen ameliyatının en sık ilk üç sebebinin sırasıyla önceden geçirilmiş bir veya birden çok sezaryen ameliyatı (%53,8), baş pelvis uyumsuzluğu (CPD, %15,2) ve fetal distres (%14,3) olduğu görülmektedir. Geçirilmiş uterin cerrahi en sık sezaryen nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Sezaryen ile gerçekleştirilen doğum oranlarına bakıldığında yıllara göre anlamlı bir istatistiki fark olmadığı tespit edilmiştir (p=0,321).

**Sonuç:** %31,4 olarak tespit ettiğimiz sezaryen ile doğum oranımız, %53 olarak belirtilen Türkiye ortalamasının ve Sağlık Bakanlığınca hedeflenen %35 oranının altında olması umut verici olmuştur. Bununla birlikte Dünya Sağlık Örgütü(DSÖ) sezaryen ile doğum oranını %15 olarak belirlemiş olup bizim çalışma sonucumuzun bu hedefe göre oldukça yüksek olduğu görülmüştür. Aradaki bu farkın daha da azaltılması için sezaryen ile doğum sonrası normal doğumun teşvik edilmesi, özellikle primigravid hastalarda operasyon kararı alınırken sebeplerin dikkatlice değerlendirilmesi, kadınların normal doğumunun yararları konusunda eğitilmesi büyük önem arz etmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Sezaryen endikasyonları, Normal doğum, Sezaryen oranları

**ABSTRACT**

**Objective:** The aim of this study is to investigate cesarean rates and the most common cesarean indications between the years 2015-2018.

**Materials and Method:** The records of 59.359 patients who were delivered at Van SBU Training and Research Hospital between the years 2015 and 2018 at the Obstetrics and Gynecology Clinic were examined retrospectively. Between these dates, the route of birth, babies' gender, fetal birth weight, cesarean indications and prevalence were evaluated. Statistical evaluation was done by using SPSS15 program with chi square and Anova test. P <0,05 value is accepted to be significant in the study.

**Results:** In the Gynecology and Obstetrics Clinic, 59.359 births took place between January 2015-December 2018. During the four-year period between these dates, cesarean operation were made to 18.649 (31,4%) of pregnant women. When the distribution of cesarean operation according to years is examined; in 2015, 3.917 (29,4%), 4.718 (30,9%) in 2016, 4.824 (33,2%) in 2017, and 5.190 (31,8%) in 2018 were performed cesarean operation. Previous uterine surgery is the most common cause of cesarean. In our study, the most common three reasons for cesarean section were the previous one or more cesarean sections (53,8%), head pelvic incompatibility (CPD, 15,2%) and fetal distress (14,3%). Previous uterine surgery is the most common cause of cesarean section. There was no statistically significant difference between the birth rates with cesarean section within years (p=0,321).

**Conclusion:** As a result of this study, cesarean rate was 31,4%. It is very promising that this cesarean ratio is below the Turkish cesarean average (53%) and close to the targets (35%) of the Ministry of Health. But, this cesarean rate was found to be quite high (15%) from the rate determined by the World Health Organization. In order to further reduce this difference, it is of great importance to encourage normal birth after caesarean operation, good evaluation of indications when making a cesarean decision to patients with first pregnancy, educating women on the benefits of normal birth is of great importance.

**Keywords:** Normal birth, cesarean indications, cesarean rates

**GİRİŞ**

Sezaryen ile doğum işlemi dünya üzerinde en sık yapılan cerrahi işlemlerden biri olup şayet vajinal doğum yapılacak gebelerde fetal yada maternal morbidite ve mortalite riski yüksek olarak düşünülüyor ise abdominal kesiyle fetusun doğumu

olarak tanımlanmaktadır(1,2). Maternal mortalite oranı sezaryen ile doğumda 2,2/100000 olup bu risk vajinal doğuma göre yaklaşık olarak onbir kat daha fazladır(3) Ayrıca vajinal doğumla kıyaslandığında mortalite artışının yanında kardiyak

**Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:**

Kazım Uçkan

Van Bölge Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, VAN

E-mail: druckan65@hotmail.com

Başvuru tarihi : 09.05.2019

Kabul tarihi : 28.10.2019

**Tablo 2:** Yıllara Göre Bebek Cinsiyetleri, Gebelik Haftası Ve Doğum Ağırlıkları

Yıllar	Bebek Cinsiyetleri		Gebelik Haftası	Doğum Ağırlığı(gram)
	Kız	Erkek		
2015	6.416(%48,03)	6.942(%51,96)	37.1±2.3	2.820±620
2016	7.484(%48,79)	7.854(%51,2)	36.9±3.1	2.930±705
2017	7.112(%48,89)	7.432(%51,1)	36.8±2.6	2.900±510
2018	7.963(%49,27)	8.156(%50,72)	37.2±2.4	3.000±600
<b>Toplam</b>	<b>28.975(%48,78)</b>	<b>30.384(%51,21)</b>	<b>37.0±2.6</b>	<b>2.912±608</b>

Ayrıca yıllara göre toplam doğumlar içindeki kız ve erkek cinsiyet oranları sezaryen doğum ve vajinal doğum açısından ayrıntılı olarak tabloda verilmiştir (Tablo 3). Sezaryen doğumdaki 18.694 bebeğin 9.830'u (%52,7) erkek bebek, 8.819'u (%47,3) kız bebek idi (Tablo 3).

**Tablo 3:** Yıllara Göre Normal Vajinal Doğum Ve Sezaryen Ayrıntılı Bebek Cinsiyet Oranları

	2015	2016	2017	2018
<b>Normal</b>	4.600(%49,02)	5.158(%48,96)	4.785(%49,38)	5.589(%50,35)
<b>Doğum-Kız</b>				
<b>Normal</b>	4.783(%50,97)	5.375(%51,03)	4.905(%50,61)	5.511(%49,64)
<b>Doğum-Erkek</b>				
<b>Sezaryen-Kız</b>	1.794(%45,80)	2.293(%48,60)	2.312(%47,92)	2.420(%46,62)
<b>Sezaryen-</b>	2.123(%54,19)	2.425(%51,39)	2.512(%52,07)	2.774(%53,37)
<b>Erkek</b>				
<b>Toplam</b>	13.300	15.251	14.514	16.294

Sezaryen endikasyonları incelendiğinde, sezaryen ameliyatının en sık sebepler sırasıyla önceden geçirilmiş bir veya birden çok sezaryen ameliyatı (%53,8) baş pelvis uyumsuzluğu (CPD, %15,2), fetal distres (%14,3), makat prezentasyon (%5,7), ilerlemeyen eylem (%4,4), iri fetüs (%1,7), ve malprezentasyon (yüz, ayak, defleksiyon prezentasyon (%1,5) olduğu görülmektedir(Tablo3). Sezaryen endikasyonlarının dağılımı incelendiğinde, sezaryen ameliyatının en sık sebepleri sırasıyla önceden geçirilmiş bir veya birden çok sezaryen ameliyatı (%53,8), baş pelvis uyumsuzluğu (CPD, %15,2), fetal distres (%14,3), makat prezentasyon (%5,7), ilerlemeyen eylem (%4,4), iri fetüs (%1,7), ve diğer prezentasyon anomalileri (Yüz, transvers, alın geliş ) (%1,5) olduğu görülmektedir. (Tablo 4).

**Tablo 4 :**Sezaryen Endikasyonlarının Dağılımı

Endikasyonlar	Sayı	Yüzde
Geçirilmiş Uterin Cerrahi	10.033	%53,8
Baş Pelvis Uyumsuzluğu	2.834	%15,2
Fetal Distress	2.666	%14,3

Makat Prezentasyon	1.062	%5,7
İlerlemeyen Eylem	820	%4,4
İri Fetüs	317	%1,7
Diğer Prezentasyon Anomalileri (Tranvers, Alın, Yüz Geliş Vb.)	279	%1,5

<b>Diğerleri</b>	<b>638</b>	<b>%3,4</b>
------------------	------------	-------------

## TARTIŞMA

Tüm dünyada sezaryen ile doğum oranı her geçen gün daha da artmakta ve bu artan durum ülkelerin kendi yaşayış tarzlarına ve ülkelerin politik bakışına göre değişiklik sergileyebilmektedir (9).

Cerrahi bir işlem olan sezaryen, normal vajinal doğumun yapılamayacağı durumlarda hem anne hem de fetusun sağlığı için endikasyon dışı yapılmamalıdır(10).

Primer sezaryen oranının DSÖ tarafından %15'ten fazla olması önerilmektedir (7). Eğitim hastanelerindeki primer sezaryen oranının %20'yi, diğer doğum yaptırılan kliniklerde ise %15'i geçmemesi ülkemizdeki sağlıkta performans ve kalite yönüne göre gerekmektedir (11). Türkiye Halk Sağlığı Kurumu'nun sağlık istatistik yaylığı 2017 verilerine göre 2002 yılında %21 düzeyinde bulunan toplam sezaryen oranı giderek artarak 2017 yılında %53 olmuştur. Üniversite hastanelerinde %68,2'e (primer sezaryen oranı: %33,8), devlet hastanelerinde %38,7'ye (primer sezaryen oranı: %15) ulaşmıştır (12). Dünya genelinde de Romanya'da %45, Almanya'da %33, Kanada'da %27, Hollanda'da %16 ve Finlandiya'da %14 olarak rapor edilmiş ve bu oranların Türkiye ortalamasından çok daha düşük olduğu görülmüştür. Türkiye geneli bölgeler arasındaki kıyaslamaya da bakıldığında Van ilimizin bulunduğu Doğu Anadolu bölgesinde 2002 yılında %7 olan sezaryen doğumların toplam doğumlar içindeki oranı 2017 de %38'e yükselmiştir. Primer sezaryen doğumların tüm doğumlar içindeki oranı ise %18 olmuştur (12).

1996 yılında ABD'de yapılan bir çalışmada sezaryen ile doğum hızı %21 iken bu oranın 2007 yılında %30'a yükseldiği belirtilmiştir(13). İstanbul'da bir eğitim kliniğinde yapılan çalışmada sezaryen oranı 2000 yılında %45 iken bu oranın 2007'de %41 olduğu tespit edilmiştir (14). 2001- 2005 yılları arasında yapılan bir diğer çalışmada ise sezaryen ile doğum oranı %47 olarak bulunmuştur(15). Bizim çalışmamızda ise 1 Ocak 2015-31 Aralık 2018 yılları arasındaki ortalama sezaryen oranımız %31,4 olarak bulunmuştur. Araştırmanın yapıldığı 2015-2018 yılları arasında sezaryen oranlarında genel eğilim olarak %29,4-%33,2 bandı arasında çıkmış olup Sağlık Bakanlığı-TJOD'un (Türk Jinekoloji ve Obstetri Derneği) sezaryen oranlarının azal-

tılması ortak eylem planında hedeflenen düzey olan %35'ten belirgin olarak düşük çıktığı için umut verici bir sonuç olarak görmekteyiz(8). Kliniğimizdeki 2015-2018 yılları arasında gerçekleşen doğumlarda bebeklerin %51,2'si erkek ve %48,7' si kız olarak doğdu. Yılmaz ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise %49,2'si kız ve %50,8'i erkek olarak bulunmuştur(16). Çalışmamızda ortalama gebelik haftasını 37.0±2.6, ortalama bebek ağırlığını ise 2.912±608 gram olarak bulduk. Yıllar arasında gebelik haftası ve doğum ağırlıkları arasında istatistiki olarak anlamlı fark izlenmedi. Güney ve ark. yaptıkları çalışmada ise ortalama doğum ağırlığı 2.958 gram olarak bulunmuştur(17). Çalışmamızda endikasyonlar içinde ilk sırayı %53,8 oranı ile önceden geçirilmiş sezaryen ameliyatı almaktadır. Birçok çalışmada sezaryen doğumların önde gelen sebeplerinden biri bir kez sezaryen her zaman sezaryen denilerek yapılan elektif sezaryen doğumlardır(18,19). Son yıllarda bu mevcut anlayış değişmeye başlamış ve sezaryen sonrası vajinal doğum birçok ülkede ön plana alınmıştır. Sağlık Bakanlığı tarafından hazırlanmış olan ve 2010 yılında yayınlanan Doğum ve Sezaryen Eylemi Yönetim Rehberinde sezaryen sonrası vajinal doğum ile ilgili standartlar belirtilmiştir. Bu rehber eşliğinde önceden sezaryen olmuş gebelere sezaryen sonrası normal doğum için riskler ve yararlar ayrıntılı bir şekilde anlatılmalı ve eğer uygun şartlar ve doğum endikasyonları da var ise gebeye normal vajinal doğum planlanarak mükerrer sezaryen oranları düşürülebilir (20).

Yapılan çalışmalarda en sık sezaryen endikasyonu geçirilmiş uterin cerrahi olup, bunun ardından baş pelvis uyumsuzluğu, fetal distres ve prezentasyon anomalilerinin sırasıyla geldiği bildirilmiştir (9,21). Literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da en sık sezaryen endikasyonu sırasıyla (%53,8) oranıyla geçirilmiş uterin cerrahi, baş pelvis uyumsuzluğu (%15,2) ve fetal distres (%14,3) takip etmekteydi. Çalışmamıza benzer olarak Küçükbaş ve ark. (22), tarafından yapılan çalışmada da en sık üç sezaryen endikasyonu sırasıyla; geçirilmiş uterin cerrahi (%37,8), baş pelvis uyumsuzluğu (%16,5) ve fetal distres (%13,8) olarak bildirilmiştir(22). ABD'de yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada sezaryen nedeni olarak en sık dört endikasyon; bir kez geçirilmiş sezaryen (%41), ilerlemeyen travay (%13,8), makat geliş (%6,9), fetal distres (%6,9) olarak belirtilmiştir (23). Çalışmamızda %15,2 ile en sık ikinci sezaryen endikasyonu baş pelvis uyumsuzluğu olmuştur. Literatürde baş-pelvis uyumsuzluğu nedeni ile sezaryen doğum oranı %4,6 - %30,2 arasında değişmektedir (24-26). Bulgumuz literatür ile benzerlik göstermektedir. 2016 yılında yapılan bir çalışmaya göre

doktorların baş pelvis uyumsuzluğu tanısı koyarken yeterince beklememelerine bağlı sezaryen oranlarında artış olduğu öne sürülmüştür (27).

Araştırmamızda kadınların üçüncü en sık sezaryen ile doğum yapma nedeni fetal distres olarak bulunmuştur. Literatürde fetal distres nedeni ile sezaryen doğum olma oranı %11,7 - %30 arasındadır(28,29). Kliniğimizde travaydaki tüm gebeler devamlı olarak elektronik fetal monitorizasyon (EFM) ile izlenmektedir. Aralıksız EFM ile izlenen gebelerin sezaryen oranlarının ara ara monitörizasyonla izlenen gebelere nazaran anlamlı olarak fazla olduğunu bildiren çalışmalar yayınlanmıştır (30, 31). Ayrıca fetal distres tanısında kullanılan sürekli EFM de yalancı pozitiflik oranının yüksek olmasından dolayı da sezaryen oranlarının artışa geçtiği bildirilmiştir (32). Coşkun ve ark. (33), yaptığı çalışmada bu oran %13,8 olarak bulmuşlardır. Fetal distres oranı bizim çalışmamızda ise %14,3 olarak bulunmuştur.

Sezaryen endikasyonları içerisinde makat geliş endikasyonları da önemli bir yere sahiptir ve bizim çalışmamızda da makat prezentasyon ile sezaryen oranı (% 5,7) olarak bulunmuştur. Makat prezentasyonda, kordon prolapsusu ve fetal başın takılabilmesi gibi riskli durumlar oluşabileceği için sezaryen endikasyonları içinde anlamlı bir yere sahiptir (16,34). Başın hiperekstansiyonu, uygunsuz pelvis, ayak geliş gibi ayrıca istenmeyen durumlar yoksa makat geliş hastalarında vajinal doğum denenebilir denilmiş ve bununla beraber makat gelişli gebeliklerin vajinal yolla doğumlarının sezaryen ile doğuma nazaran daha riskli olabileceği fakat bu riskin çok da yüksek olmadığı belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada gebeye yönelik bireysel olarak doğum yöntemine dair karar alınabileceği belirtilmiştir(35). Buna karşın ACOG, doğum esnasında makat prezentasyonu ile gelen gebelere bilgilendirme yapılarak sezaryenin önerilmesini desteklemektedir (36).

Araştırmamızda kadınların ilerlemeyen eylem nedeniyle sezaryen doğum yapma sıklığı beşinci sırada bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da %4,4 oranımız literatürle uyumlu bulunmuştur (21,37). Araştırmamızda kadınların %1,7'sinin iri fetus nedeniyle sezaryen doğum yapıldığı saptanmıştır. Literatürde bu durum %2,1 ile %11,8 arasında değişmektedir (38,39). Kliniğimizde 4000g ve üzeri tahmini fetal ağırlık belirlenen fetüsler iri bebek olarak değerlendirilmekte olup omuz distozisi, fetal morbidite gibi olası vajinal doğum komplikasyonlarının engellenmesi için sezaryen doğum önerilmektedir. ACOG diyabetik anne fetüslerinde 4500g, diğer anne fetüslerinde ise 5000g ve üzerinde makrozomik fetüs tanısı konulması durumunda sezaryen planlanmasını önermektedir(36). Fetal ağırlık ölçümünde

olası komplikasyonları önlemek amacıyla aldığımız 4000 gr ağırlık kıstasından dolayı iri fetüs nedenli sezaryen oranı kliniğimizde ACOG önerilerine uyan hastanelerden daha yüksek izlenebilir. Ayrıca Rouse ve ark. (40) yaptığı çalışmada ultrason fetal boyutun tahmininde kullanılan ölçümlerin %90 spesifik ve %60 sensitif olarak bulmuşlardır ve iri fetüs tanısı ile sezaryen yapılan gebelerin %40'nın iri olamayabileceğini belirtmişlerdir.

## SONUÇ

Çalışmamızın sonucunda sezaryen ile doğum oranımız Türkiye ortalamasının altında izlenmiş fakat Dünya Sağlık Örgütü'nün belirlediği orandan yüksek olarak tespit edilmiştir. Çalışmalar da dikkati çeken konu en sık sezaryen endikasyonunun geçirilmiş uterin cerrahiye bağlı olmasıdır. Günümüzde anne adayları özellikle vajinal doğumdan sonra gaita ve idrarını tutamama korkusu, cinsel organların da yaralanma (epizyotomi) ve ağrı çekmemek için sezaryen operasyonunu tercih etmekte bu da hem kadın doğum doktorlarını zor durumda bırakmakta hem de sezaryen oranlarının artmasına sebebiyet vermektedir. Anne adaylarının vajinal doğum açısından cesarettendirilmeleri, iyi bir doğum eğitiminin gebelik süresince verilmesi, ağrısız doğum olarak bilinen epidural anestezi yöntemiyle normal vajinal doğumların arttırılması, hekimlerin üzerindeki medigolegal baskının azaltılması ve malpraktis yasaının gözden geçirilmesi gibi önlemler ile sezaryen ile doğum oranının düşürülmesine yardımcı olunabilir.

## KAYNAKLAR

1. Mathai M, Hofmeyr GJ, Mathai NE. Abdominal surgical incisions for caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (5):CD004453
2. Souza JP, Betran AP, Dumont A, De Mucio B, Gibbs Pickens CM, Deneux-tharoux C, et al. Aglobal reference for caesarean section rates (C-Model): a multi country cross-sectional study. *BJOG* 2016;123(3):427-36.
3. Clark SL, Belfort MA, Dildy GA et al: Maternal death in the 21st century causes, prevention, and relationship to cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 199(1):36.el, (2008)
4. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, et al. *Cesarean Section and Peripartum Hysterectomy* In: Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, et al, eds *Williams Obstetrics*. 24th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2014;588-589)
5. Ercan CM, Coksuer H, Sipahioğlu H, Pehlivan H, Alanbay İ, Karasahın KE, Baser İ. Eski sezaryen sonrası vajinal doğuma bağlı uterin rüptür ve atoni olgusunda rüptür tamiri ve b-lync sütünü. *Kocatepe Tıp Derg* 2009, 10: 57-9.

6. Catling-Paull C, Johnston R, Ryan C, Foureur M.J & Homer CSE. Non-Clinical Interventions That Increase The Uptake And Success Of Vaginal Birth After Caesarean Section: A Systematic Review. *JAN* 2011a, 67 (8): 1662-76.
7. World Health Organization. *Appropriate technology for birth*. Lancet. 1985;436-7.
8. 20. Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği (TJOD): Sağlık Bakanlığı - TJOD sezaryen oranlarını azaltma ortak eylem planı, 2013.
9. Karabel MP, Demirbaş M, İnci MB. Türkiye'de dünya'da değişen sezaryen sıklığı ve olası nedenleri. *Sakarya Med J*. 2017; 7(4):158-163.
10. Finkler MD, Wirthschafter DD. Why pay extra for cesarian section deliveries? *Inquiry*. 1993; 30:208-15
11. T.C. Sağlık Bakanlığı Performans Yönetimi ve Kalite Geliştirme Daire Başkanlığı Sağlıkta Performans ve Kalite Yönergesi
12. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, EUROSTAT Veritabanı, OECD Health Data 2018, UNPD
13. Hamilton BE, Martin JA, Ventura SJ. Births: preliminary data for 2006. *Natl Vial Stat Rep*. 2007;56: 1-18.
14. Haseki Eğitim ve Aratırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde iki yıllık sürede sezaryen doğumların değerlendirilmesi, S.B. Haseki Eğitim ve Aratırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Aile Hekimliği Uzmanlık Tezi, Dr. Firdevs Şule Kara, İstanbul, 2004.
15. Mayda AS, Acehan T, Altın S, Arıcan M, Uzunoğlu MY. Bir üniversite hastanesinde yaptırılan doğumların incelenmesi. *TAF Preventive Medicine Bulletin*. 2006; 5: 408-15.
16. Yılmaz M, İsaoglu Ü, Kadanalı S. Kliniğimizde 2002-2007 yılları arasında sezaryen olan hastaların incelenmesi. *Marmara Med J* 2009;22: 104-10.
17. Güney M, Uzun E, Oral B, Sarıkan İ, Bayhan G, Mungan T. Kliniğimizde 2001-2005 yılları arasında sezaryen oranı ve endikasyonları. *Marmara Medical Journal* 2006,3 (4): 249-54.
18. Çağlayan EK, Kara M, Gürel Y. Kliniğimizde üç yıllık sezaryen oranı ve endikasyonları. *Journal of Experimental and Clinical Med* 2011;27(2), 50-53.
19. Sayın NC, Erzincan SG, Çilingir IU. Sezaryen: kanıta dayalı bilgiler. *Türkiye Klinikleri JGynecol Obst-Special Topics* 2018; 11(1), 76-81
20. Sayın NC, Erzincan SG, Çilingir IU. Sezaryen: kanıta dayalı bilgiler. *Türkiye Klinikleri JGynecol Obst-Special Topics* 2018; 11(1), 76-81

- T.C. Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü. Doğum ve Sezaryen Eylemi Yönetim Rehberi. Ankara: Damla Matbaacılık; 2010.
21. Aksoy H, Özyurt S, Aksoy Ü, Açmaz G, Karadağ Öİ, Babayiğit MA. Hastanemizdeki sezaryen hızı ve endikasyon dağılımları ışığında Türkiye’de sezaryen ile doğuma genel bakış. *Kocaeli Med J*. 2014; 3, 1-7.
22. Küçükbaş NG, Moraloğlu Ö, Özel Ş, Erkaya S, Taşçı Y, Fındık RB. Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Doğum Ünitesi’nde 2010–2014 sezaryen oranları ve endikasyonları. *Perinatoloji Dergisi* 2016; 24(2):61-65
23. Robson SJ, de Costa CM. Thirty years of the World Health Organization’s target caesarean section rate: time to move on. *Med J Aust* 2017; 206(4):181-5.
24. Gül N. (2008). Normal Doğum Ve Sezaryen Doğum Uygulanan Olguların Postpartum Komplikasyonlar Yönünden Karşılaştırılması. Uzmanlık tezi, T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği, İstanbul 2008.
25. Çakır L, Erdem B, Tekin B, Can H, Öztürk YK. Ağrı ilinde sezaryen oranlarının değerlendirilmesi. *İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Derg* 2013, 17:55-62.
26. Töz E, Kurt S, Canda MT, Gürbüz T, Taşyurt A. İzmir Ege doğumevi ve kadın hastalıkları eğitim ve araştırma hastanesindeki 5 yıllık doğum verileri ve sezaryen endikasyonları. *İzmir Tepecik Eğitim Hastanesi Derg* 2011, 21 (3): 109-12.
27. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG); Society for Maternal-Fetal Medicine. Obstetric care consensus no. 1: safe prevention of the primary cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2014; 123:693–711.
28. Uzunçakmak C, Güldaş A, Aydın S, Var A, Özçam H. S.B. İstanbul eğitim araştırma hastanesi kadın hastalıkları ve doğum kliniği’nde 2005-2012 yılları arasında sezaryen ile doğum yapan hastaların değerlendirilmesi. *İstanbul Med J* 2013, 14: 112-6.
29. Erkıran AA. Spontan vajinal doğum ve sezaryen ile doğum yapan hastaların doğum öncesi ve doğum sonrası hematolojik değerlerinin kan kaybı açısından değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, İstanbul: T.C. Sağlık Bakanlığı/İstanbul Göztepe Eğitim Hastanesi 2009.
30. Rossignol M, Chaillet N, Boughrassa F, Moutquin JM. Interrelations between four antepartum obstetric interventions and cesarean delivery in women at low risk: a systematic review and modeling of the cascade of interventions. *Birth* 2014; 41:70–8.
31. Alfrevic Z, Devane D, Gyte GM. Continuous cardiotocography (CTG) as a form of electronic fetal monitoring (EFM) for fetal assessment during labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(5):CD006066.
32. Yumru E, Davas İ, Baksu B, Altıntaş A, Altın A, Mert M. 1995-1999 yılları arasında sezaryen operasyonu oranları ve endikasyonları. *Perinatoloji Derg*. 2000; 8: 94-8.
33. Coşkun A, Köstü B, Ercan Ö, Kıran H, Güven MA, Kıran G. Kahramanmaraş İl Merkezinde 2004 ve 2006 yıllarındaki doğumların karşılaştırılması. *TJOD Dergisi* 2007 ; 4: 168-172.
34. İşgüder ÇK, Bulut YE, Yılmaz G, Doğru HY, Özsoy AZ, Başol N. Kliniğimizde 2014-2016 yılları arasında sezaryen oranı ve endikasyonları. *Jinekoloj Obstet Neonatol Tıp Derg* 2017; 14(4).
35. Berhan Y, Haileamlak A. The risks of planned vaginal breech delivery versus planned caesarean section for term breech birth: a meta-analysis including observational studies. *BJOG* 2016; 123:49–57.
36. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion No. 340. Mode of term singleton breech delivery. *Obstet Gynecol* 2006; 108:235–7.
37. Yıldız A, Köksal A, Çukurova K, Keklik A, Çelik N, İvit H. Bir obstetrik kliniğinde 15 yıllık periyod süresince sezaryen oranları ve endikasyonlarının yıllara göre dağılımı.
38. Gözükara F, Eroğlu K. Sezaryen doğum artışını önlemenin bir yolu: “bir kez sezaryen hep sezaryen” yaklaşımı yerine sezaryen sonrası vajinal doğum ve hemşirenin rolleri. *Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Derg*. 2011, 89-100
39. Cebesoy FB, Balat Ö, Kutlar İ, Dikensoy E. Sezaryen sonrası postpartum kanamadan ve sonuçlarının analizi. *Gaziantep Tıp Derg* 2008, 15-7.
40. Rouse DJ, Owen J, Goldenberg RL, Cliver SP. The effectiveness and cost of elective cesarean delivery for fetal macrosomia diagnosed by ultrasound. *JAMA* 1996; 276: 1480-1486.




## Postmenopozal Kadınlarda Kemik Mineral Yoğunluğu ile Serum Lipid Düzeyleri Arasındaki İlişki


### The Relationship Between Bone Mineral Density and Serum Lipid Levels in Postmenopausal Women


<sup>1</sup> Demet KOKANALI

<sup>1</sup> Gülnur ÖZAKŞİT

<sup>1</sup> Yaprak ÜSTÜN

 orcid.org/0000-0001-6915-3257

 orcid.org/0000-0001-9117-9728

 orcid.org/0000-0002-1011-3848

<sup>1</sup> Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye

## ÖZ

**Amaç:** Postmenopozal kadınlarda serum lipid düzeyleri ve kemik mineral yoğunluğu arasında herhangi bir ilişki olup olmadığını araştırmak.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu retrospektif çalışmaya 1 yıllık zaman zarfında kemik mineral yoğunluğu ölçümü yaptıran postmenopozal kadınlar dahil edildi. Kemik mineral yoğunluğu ölçümlerine göre T skor değerleri -1 üzerinde olan kadınlar kontrol grubunu, -2,5 altında olanlar ise osteoporoz grubunu oluşturdu. Lipid profili olarak serum trigliserit (TG), total kolesterol (TK), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) düzeyleri incelendi.

**Bulgular:** 248 tane kadın çalışma grubunu oluşturdu. Bunların 108 (%43.5) tanesi osteoporoz grubunda yer alırken, 140 (%56.5) tanesi kontrol grubunu yer aldı. Osteoporoz grubundaki kadınların ortalama yaşı, menopoz süresi, TK, HDL, LDL düzeyleri kontrol grubundaki kadınların ortalama değerlerine göre anlamlı derecede daha fazlaydı. Çalışma grubunda, lomber ve femur total kemik mineral yoğunluğu değerleri ile kadın yaşı, menopoz süresi, TK, HDL, LDL değerleri arasında anlamlı şekilde ters yönde ilişki vardı. Ancak lineer regresyon modelinde yaş, menopoz süresi ve HDL düzeyi, hem vertebra total hem de femur total kemik mineral yoğunluğu ile ilişkili anlamlı bağımsız faktörler olarak bulundu. TK ve LDL düzeyi ise istatistiksel olarak anlamlı değildi.

**Sonuç:** Yüksek HDL seviyesi postmenopozal kadınlarda azalmış kemik mineral yoğunluğu ile ilişkilidir ve bu ilişki kadın yaşı ve menopoz süresinden etkilenmez.

**Anahtar Kelimeler:** Lipid; menopoz; osteoporoz

## ABSTRACT

**Aim:** To investigate the relationship between serum lipid levels and bone mineral density in postmenopausal women

**Materials and Method:** Postmenopausal women who underwent bone mineral density measurements within 1 year were included in this retrospective study. According to bone mineral density measurements, women with T scores above -1 were in the control group and those below -2,5 were in the osteoporosis group. Serum triglyceride (TG), total cholesterol (TC), high density lipoprotein (HDL) and low density lipoprotein (LDL) levels were investigated as lipid profile.

**Results:** 248 women were the study group. Of these, 108 (43.5%) were in the osteoporosis group and 140 (56.5%) were in the control group. The mean age, menopause duration, TC, HDL and LDL levels of the women in the osteoporosis group were significantly higher than the mean values of women in the control group. In the study group, there was a significant inverse relationship between lumbar and femur total bone mineral density values and female age, menopause duration, TK, HDL, LDL values. However, in the linear regression model, age, menopause duration and HDL level were found as independent factors associated with both vertebra and femur total bone mineral density. TK and LDL levels were not statistically significant.

**Conclusion:** High HDL levels are associated with decreased bone mineral density in postmenopausal women, and this relationship is not affected by age and menopausal duration.

**Keywords:** Lipid; menopause; osteoporosis

## GİRİŞ

Osteoporoz; vücudumuzdaki tüm kemikleri etkileyen ve en sık görülen metabolik kemik hastalığıdır. Düşük kemik kütlesi ve kemik mikro yapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinin ve kırık olasılığının artması ile karakterizedir (1,2). Yaşlanma ve tabii ki menopoz kemik kütlesinde giderek azalmaya neden olmaktadır. Günümüzde uzayan yaşam süresine bağlı olarak, osteoporoz ve osteoporozla bağlı kırıkların görülme sıklığında önemli bir artış vardır. Bu durum büyük bir ekonomik yük ve sosyal problem oluşturmaktadır (3). Diğer taraftan osteoporoz önlenabilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Fakat

hala etyopatogenezi tam anlamıyla aydınlatılamamıştır (1-3). Osteoblastlar ve adipositler kemik iliğinde aynı öncül hücrelerden farklılaşmaktadırlar. Kemik kaybı varlığında kemik iliğindeki yağ dokusunda artış olmaktadır. Buna karşın osteoblastik farklılaşma sırasında ise kemik iliğindeki lipid sentezi azalmaktadır. Tüm bu bilgiler osteoporoz ile lipidemi arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir (4). Bu konuda yapılan çalışmalarda ise tartışmalı sonuçlar mevcuttur. Bazı çalışmalarda dislipidemi varlığı ile düşük kemik mineral yoğunluğu (KMY) arasında ilişki tespit edilmiş olsa da diğer bazı

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:

Demet Kokanali

Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye

E-mail: demetkokanali@gmail.com

Başvuru tarihi: : 06.04.2019

Kabul tarihi: : 12.04.2019

çalışmalarda serum lipid düzeyleri ile KMY arasında böyle bir ilişki saptanmamıştır (5-11). Bu tartışmalı sonuçlardan yola çıkarak, biz de çalışmamızda, postmenopozal kadınlarda serum lipid düzeyleri ve KMY arasında herhangi bir ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu retrospektif çalışmaya, Ocak 2017 ve Ocak 2018 yılları arasında hastanemizde KMY ölçümü yaptıran postmenopozal kadınlar dahil edilmiştir. Tüm kadınlar en az 1 yıl önce son menstruel kanamalarını görmüşlerdi. Kemik ve lipid metabolizması üzerine etkili olabilecek ilaç (statin, kalsiyum, D vitamini, bifosfanat gibi) kullanım öyküsü olan, sistemik hastalığı (diabet, renal bozukluk, tiroid hastalığı gibi) olan ve yetersiz verileri olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bu çalışma için, hastanemiz Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu'ndan onay alınmıştır (Tarih: 05/12/2017, Karar No:14).

Çalışmaya alınan tüm kadınların yaş, boy, kilo ve menopoz süresi kaydedildi. Vücut kitle indeksi (VKİ) kilo/boy<sup>2</sup> (kg/m<sup>2</sup>) olarak hesaplandı. Hastane kayıtlarından tüm kadınlara ait KMY ölçümleri ve bu ölçüm günü bakılan serum lipid profilleri sonuçları incelendi. KMY ölçümleri Dual enerji X-ray absorpsiyometri (DEXA) kemik dansitometre cihazı kullanılarak total femurdan, femur boynundan ve lomber vertebradan (L1-L4) (vertebra total) gerçekleştirilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü'nün kriterlerine göre T skor değerleri -1 üzerinde olan olgular kontrol grubuna, -2,5 altında olanlar ise osteoporoz grubuna alındı (12). Lipid profili için alınan kan örnekleri en az 8 saatlik açlık sonrasında elde edilmişti ve trigliserit (TG), total kolesterol (TK), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) düzeylerini içermektedir.

İstatistiksel analizler için SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılımının değerlendirilmesinde Kolmogorov – Smirnov analizi kullanıldı. Normal dağılım gösteren veriler ortalama±standart sapma olarak gösterildi ve analizleri bağımsız t testi ile yapıldı. Değişkenler arasındaki ilişki varlığı için Pearson korelasyon testi kullanıldı. Farklı faktörlerin KMY'ye etkileri Lineer regresyon modeli kullanılarak incelendi. p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmamızın içerdiği 1 yıllık zaman zarfında hastanemizde 764 tane KMY ölçümü yapılmıştır. Dışlama kriterleri dikkate alındıktan sonra 248 tane hasta çalışma grubunu oluşturmuştur. Bu kadınların 108 (%43.5) tanesi osteoporoz grubunda yer

alırken, 140 (%56.5) tanesi kontrol grubunu oluşturdu.

Çalışmamıza katılan tüm kadınların ortalama yaşı 56.6±4.9 idi. Osteoporoz ve kontrol grubunun özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo1:** Grupların özellikleri

	Osteoporoz grubu	Kontrol grubu	P
Yaş (yıl)	59.2±3.4	55.5±3.9	0.012
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	28.6±4.1	29.3±4.3	0.451
Menopoz süresi	10.5±2.4	8.4±2.1	0.023
Total kolesterol (mg/dl)	215.8±16.2	209.3±14.2	0.041
Trigliserit (mg/l)	160.5±10.3	162.8±9.9	0.846
HDL (mg/dl)	48.4±6.2	42.6±5.7	0.002
LDL (mg/dl)	144.9±10.4	139.5±12.4	0.029
Lumbar Total (L1-L4) KMY (g/cm <sup>2</sup> )	0.912±0.108	0.795±0.094	<0.001
Femur boynu KMY (g/cm <sup>2</sup> )	0.751±0.093	0.638±0.079	<0.001
Femur Total KMY (g/cm <sup>2</sup> )	0.843±0.089	0.711±0.073	<0.001
Veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.			
VKİ: Vücut kitle indeksi; HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein; LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein; KMY: Kemik mineral yoğunluğu			
p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.			

Osteoporoz grubundaki kadınların ortalama yaşı, menopoz süresi, serum TK, HDL, LDL düzeyleri kontrol grubundaki kadınların ortalama değerlerine göre anlamlı derecede daha fazlaydı. Diğer taraftan gruplar arasında ortalama VKİ ölçümü ve TG düzeyi bakımından bir fark tespit edilmemişti.

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz parametreler ile lumbar ve femur total KMY değerleri arasındaki ilişki incelendiğinde kadın yaşı, menopoz süresi, serum TK, HDL, LDL değerleri ile lumbar ve femur total KMY değerleri arasında anlamlı şekilde ters yönde ilişki tespit edildi (Tablo 2).

**Tablo 2:** KMY değerleri ve lipid profili arası ilişki

	Lumbar Total KMY		Femur Total KMY	
	r	p	r	p
Yaş	-0.345	0.015	-0.415	0.012
VKİ	0.146	0.245	0.248	0.452
Menopoz süresi	-0.225	0.019	-0.311	0.013
Total kolesterol	-0.285	0.036	-0.441	0.024
Trigliserit	-0.328	0.143	-0.125	0.389
HDL	-0.416	0.001	-0.519	0.007
LDL	-0.278	0.032	-0.398	0.041
KMY: Kemik mineral yoğunluğu; VKİ: Vücut kitle indeksi; HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein; LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein				
r:Pearson korelasyon katsayısı				
p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.				

Lineer regresyon modelinde ise yaş, menopoz süresi ve HDL düzeyi hem vertebra total KMY hem de femur total KMY ile ilişkili anlamlı bağımsız faktörler olarak bulundu. TK ve LDL düzeyi ise istatistiksel olarak anlamsız idi (Tablo 3).

**Tablo 3:** KMY değerleri ile bağımsız faktörler arasındaki lineer regresyon analizi sonuçları

	Vertebra Total KMY		Femur Total KMY	
	$\beta$ (%95 CI)	p	$\beta$ (%95 CI)	p
Yaş	0.188 (0.152-0.311)	0.005	0.143 (0.009-0.245)	0.004
Vki	0.001 (-0.003-0.003)	0.942	0.227 (-1.052-1.102)	0.756
Menopoz süresi	0.027 (0.003-0.051)	0.025	0.958 (0.062-1.854)	0.037
Total kolesterol	0.018 (0.004-0.042)	0.126	0.100 (-0.091-0.293)	0.298
Trigliserit	-0.016 (-0.074-0.042)	0.586	0.036 (-0.099-0.172)	0.573
HDL	0.111 (0.071-0.152)	0.001	0.125 (0.083-0.176)	0.002
LDL	0.013 (-0.106-0.131)	0.483	-0.545 (-1.271-0.182)	0.168

KMY: Kemik mineral yoğunluğu; VKi: Vücut kitle indeksi; HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein;  
LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein  
 $\beta$ : regresyon katsayısı  
p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## TARTIŞMA

Günümüz dünyasında osteoporoz ve ateroskleroz sıklığı, artan yaşam beklentisine paralel olarak artmakta ve özellikle de yaşlı popülasyonda en önemli morbidite ve mortalite nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır (13). Yaşlanma ile osteoporozun ve aterosklerozun birlikte görülmesi bu iki durumun önemli belirteçleri olan KMY değerleri ve serum lipidleri arasında bir ilişki olabileceği düşüncesini akla getirmektedir. Nitekim literatürde bu konuda yapılmış pek çok çalışma mevcuttur. Ancak gerek çalışmaların kendi aralarında heterojen yapıda olması, gerekse de genelde küçük popülasyonları barındıran çalışmalar olması sonucunda serum lipidleri ve KMY arasındaki ilişkinin varlığı ve tipi yönünde tam bir görüş birliği yoktur. Yakın tarihli, Chen ve ark.'ı yaptıkları 10 adet çalışmayı içeren metaanalizde serum TK ve HDL düzeylerinin postmenopozal osteoporozlu kadınlarda osteoporoz olmayan kadınlara göre daha yüksek olduğunu ve postmenopozal dönemdeki osteoporozu öngörmede faydalı

belirteçler olarak kullanılabileceğini, buna karşın ise serum TK ve LDL düzeyleri ile postmenopozal osteoporoz arasındaki ilişkinin belirlenmesi için ilave çalışmalara ihtiyaç olduğunu bildirmişlerdir (14). Diğer taraftan şu ana kadar literatürde yer alan en geniş çalışma popülasyonuna sahip Solomon ve ark.'nın çalışmasında ise serum lipid profili ile KMY arasında herhangi bir ilişki tespit edilmemiştir (9).

Dislipidemi lipidlerin anormal konsantrasyon durumudur ve menopozla görülme oranı artar. Şöyle ki TK, LDL, TG seviyeleri artarken HDL seviyeleri azalabilir (15). Literatürde her ne kadar dislipidemi varlığında osteoporoz gelişiminin nasıl oluştuğu tam anlamıyla açıklanamamış olsa da, dislipidemi varlığında osteoklastik aktivitenin artması ya da osteoblastik aktivitenin olumsuz etkilenmesi suçlanan mekanizmalardır (16,17). Kaldı ki hiperlipidemi varlığında kullanılan statin grubu ilaçların KMY üzerine olumlu etkileri de bu olası mekanizmanın varlığını desteklemektedir (18). Parhami ve ark. belli dozlarda kolesterol düzeyinin kemik iliğindeki osteoblastik aktivite için gerekli olduğunu; ancak bu etkinin doz bağımlı olduğunu, gerekli olan dozun aşıldığı hiperkolesterolemi varlığında kemiklerin bundan olumsuz etkilenmediğini belirtmiştir (19). Yine eski tarihli yapılan in vitro çalışmalarda LDL reseptör bağımlı protein 5 (LRP-5) düzeyinde azalma olan farelerde hiperkolesterolemi ve kemik kütlelerinde azalma gösterilmiştir (20). Benzer şekilde in vivo yapılan çalışmalarda ise LRP-6 mutasyonu tesbit edilen bireylerde artmış LDL düzeyi ile birlikte ateroskleroz ve osteoporoz riskinde artış bulunmuştur (21). Bu bulgular diğer bazı çalışmalarda olduğu gibi, çalışmamızda ortaya koyduğumuz TK ve LDL düzeyi ile KMY değerleri arasındaki negatif ilişkiyi ve postmenopozal osteoporotik kadınlarda daha yüksek düzeyde TK ve LDL düzeyi varlığının olmasını desteklemektedir. Fakat literatürde artmış kolesterol ve LDL düzeyleri ile KMY arasında pozitif ilişkinin olduğunu da belirten çalışmalar mevcuttur (7,22).

Çalışmamızda HDL düzeyini osteoporotik postmenopozal kadınlarda normal olanlara göre daha yüksek bulduk ve HDL düzeyi ile KMY düzeyi arasında ters ilişki olduğunu tespit ettik. İlâveten, HDL düzeyini lineer regresyon analiz sonrasında diğer olası faktörler varlığında da osteoporoz için anlamlı bağımsız bir faktör olarak belirledik. Bu bulgularımız daha önceki bazı çalışmaların sonuçlarına benzerdir (3,14,23). Ancak yine literatürde bu bulgulara karşı olarak HDL düzeyi ve KMY değerleri arasında pozitif yönde ilişki tespit eden çalışmalar da mevcuttur (24). Kemik iliğindeki mezokimal hücreler osteoblastlar, myozitler, adiposit ve fibroblastlar için öncül hücrelerdir ve bu hücreler spesifik oksisteroller tarafından osteoblastlara transforme

olurlar. HDL, dokulardaki oksisterollerini uzaklaştırmaktadır ve dolayısıyla da artmış HDL düzeyi osteojenik diferansiasyonu önleyebilmektedir (3). Bu durum çalışmamızda bulduğumuz artmış HDL düzeyinin osteoporoz gelişiminde etkili olmasının olası sebebi olabilir.

Dünya Sağlık Örgütüne göre postmenopozal kadınların yaklaşık %30'unda osteoporoz vardır ve yaşla birlikte osteoporoz sıklığı artmaktadır (12). Ülkemizde yapılan bir çalışmada bu oran %36.8 olarak bulunmuştur. Ayrıca aynı çalışmada 45-54 yaş grubunda osteoporoz sıklığını %7.2, 55-64 yaş grubunda %39.1, 65-74 yaş grubunda %48.1 ve 75 yaş üstünde ise %66.7 olarak tespit edilmiş ve osteoporoz sıklığı ile menopoz yaşı arasında pozitif yönde ilişki olduğu rapor edilmiştir (25). Çalışmamızda da her ne kadar geniş bir popülasyon dışlanmış olsa geride kalan postmenopozal kadınların ortalama yaşı 56 idi ve osteoporoz sıklığı %43.5'di. Bu oran önceki çalışmada belirtilen oranı doğrular tarzdaydı. İlaveyen yaş ve menopoz süresi ile KMY arasında ters ilişki olduğunu ve bu iki parametrenin KMY ile ilişkili bağımsız faktörler olduğunu bulduk. Postmenopozal dönemde hipoestrogenik süreyle ilişkili olarak KMY azalır ve yaşlanma ile oratya çıkan senil osteoporozda kalsiyum emiliminin azalmasına takiben oluşan metabolik olaylar sonucunda da KMY giderek azalmaktadır (26).

Çalışmamızın retrospektif olması en önemli limitasyonudur. Bu tarzından dolayı KMY üzerinde etkin olabilecek beslenme, fiziksel aktivite gibi faktörler incelenememiştir. Ayrıca çalışma grubunun relatif olarak küçük olmasından ve belli bir bölgedeki postmenopozal kadınlardan oluşmasından dolayı sonuçlarımızın tüm postmenopozal kadınlara uyarlanabilmesi için daha geniş ve farklı bölgelere ait katılımcılara ihtiyaç vardır. Son olarak da lipid profil ölçümlerinin ve KMY değerlerinin tek seferde değerlendirilmesi, bu parametreler arasındaki ilişkinin daha doğru şekilde ortaya konmasında sınırlamalara neden olabilir.

Sonuç olarak mevcut çalışmamızda yüksek HDL seviyesinin postmenopozal kadınlarda azalmış KMY ile ilişkili olduğunu gösterdik ve bu ilişkinin kadın yaşı ve menopoz süresinden etkilenmediğini tespit ettik. Bu bulgu postmenopozal osteoporozu önleme stratejileri geliştirmede ileriki çalışmalara yol gösterici olabilir. Yine de bulgularımızın doğrulanması ve literatürde tam bir görüş birliği oluşması için ileriye dönük, geniş katılımlı randomize çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

## KAYNAKLAR




- 1- Black DM, Rosen CJ. Clinical Practice. Postmenopausal Osteoporosis. N Engl J Med. 2016;374(3):254-62.
- 2- Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. Lancet. 2019;393(10169):364-76.
- 3- Li S, Guo H, Liu Y, Wu F, Zhang H, Zhang Z, et al. Relationships of serum lipid profiles and bone mineral density in postmenopausal Chinese women. Clin Endocrinol (Oxf). 2015;82(1):53-8.
- 4- Rosen CJ, Klibanski A. Bone, fat, and body composition: evolving concepts in the pathogenesis of osteoporosis. Am J Med. 2009;122(5):409-14.
- 5- Orozco P. Atherogenic lipid profile and elevated lipoprotein (a) are associated with lower bone mineral density in early postmenopausal overweight women. Eur J Epidemiol 2004;19:1105-12.
- 6- Cui LH, Shin MH, Chung EK, Lee YH, Kweon SS, Park KS, et al. Association between bone mineral densities and serum lipid profiles of pre- and post-menopausal rural women in South Korea. Osteoporos Int 2005;16:1975-81.
- 7- Adami S, Braga V, Zamboni M, Gatti D, Rossini M, Bakri J, et al. Relationship between lipids and bone mass in 2 cohorts of healthy women and men. Calcif Tissue Int 2004;74:136-42.
- 8- Yamaguchi T, Sugimoto T, Yano S, Yamauchi M, Sowa H, Chen Q, et al. Plasma lipids and osteoporosis in postmenopausal women. Endocr J 2002;49:211-7.
- 9- Solomon DH, Avorn J, Canning CF, Wang PS. Lipid levels and bone mineral density. Am J Med 2005;118:1414.
- 10- Samelson EJ, Cupples LA, Hannan MT, Wilson PW, Williams SA, Vaccarino V. Long-term effects of serum cholesterol on bone mineral density in women and men: the Framingham Osteoporosis Study. Bone 2004;34:557-61.
- 11- Wu LY, Yang TC, Kuo SW, Hsiao CF, Hung YJ, Hsieh CH. Correlation between bone mineral density and plasma lipids in Taiwan. Endocr Res 2003;29:317-25.
- 12- WHO. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis Report of a WHO Study Group. Geneva WHO, 1994, World Health Organ Tech Rep Ser 1994;843:1-129.
- 13- Takahashi TA, Johnson KM. Menopause. Med Clin North Am. 2015;99(3):521-34.
- 14- Chen YY, Wang WW, Yang L, Chen WW, Zhang HX. Association between lipid profiles and osteoporosis in postmenopausal women: a meta-analysis. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2018;22(1):1-9.
- 15- Wang N, Qin MZ, Cui J. [Lipid profile comparison between

- pre- and post-menopausal women]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2016;44(9):799-804.
- 16- Poiana C, Radoi V, Carsote M, Bilezikian J. New Clues that May Link Osteoporosis to the Circulating Lipid Profile. *Bone Res*. 2013;1(3):260-6.
- 17- Tintut Y, Demer LL. Effects of bioactive lipids and lipoproteins on bone. *Trends Endocrinol Metab*. 2014;25(2):53-9.
- 18- Hernández JL, Olmos JM, Romaña G, Martínez J, Castillo J, Yezerska I, et al. Bone mineral density in statin users: a population-based analysis from a Spanish cohort. *J Bone Mineral Metab* 2014;32:184-91.
- 19- Parhami F, Mody N, Gharavi N, Ballard AJ, Tintut Y, Demer LL. Role of the cholesterol biosynthetic pathway in osteoblastic differentiation of marrow stromal cells. *J Bone Mineral Res* 2002;17:1997-2003.
- 20- Baron R, Rawadi G, Roman Roman S. Wnt signaling: a key regulator of bone mass. *Curr Top Dev Biol* 2006;76:103-27.
- 21- Mani A, Radhakrishnan J, Wang H, Mani A, Mani MA, Nelson-Williams C, et al. LRP6 mutation in a family with early coronary disease and metabolic risk factors. *Science* 2007;315:1278-82.
- 22- Wang J, Li XM, Hong Y. The study of correlation between serum adiponectin and the levels of lipid metabolism and bone metabolism biochemical marker in postmenopausal osteoporosis. *J Pract Obstet Gynecol* 2014;30:828-30.
- 23- Ersoy GS, Simsek EE, Vatansever D, Kasikci HO, Keser B, Sakin O. Lipid profile and plasma atherogenic index in postmenopausal osteoporosis. *North Clin Istanbul*. 2017;4(3):237-41.
- 24- Ahmed LA, Schirmer H, Berntsen GK, Fonnebo V, Joakimsen RM. Features of the metabolic syndrome and the risk of non-vertebral fractures: The Tromso study. *Osteoporos Int*. 2006;17:426-32.
- 25- Taşkale MG, Sermez Y. Osteoporosis and its relationship with various risk factors in postmenopausal women in Denizli province. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2010;30:1958-64.
- 26- Eryavuz SM. Osteoporozun tanımı, sınıflandırması ve epidemiyolojik çalışmalar. *Türkiye Klinikleri Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi* 2002;2:1-10.

## Gestasyonel ve Pregestasyonel Diyabetli Gebe Kadınlarda Peripartum Dönemde Kan Glukoz Düzeyinin Kontrolü

### Control of Blood Glucose Levels in Peripartum Period in Pregnant Women With Gestational and Pregestational Diabetes

Hüsniye BAŞER<sup>1</sup>  
Salih BAŞER<sup>2</sup>  
Bekir ÇAKIR<sup>1</sup>

 ORCID ID: 0000-0002-6371-2959  
 ORCID ID: 0000-0002-3448-6454  
 ORCID ID: 0000-0001-7526-8827

<sup>1</sup> Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara / Türkiye

<sup>2</sup> Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Kliniği, Ankara / Türkiye

#### ÖZ

Peripartum dönemdeki maternal hiperglisemi neonatal hipoglisemi riskini artırdığı için bu dönemde diyabet kontrolü oldukça önemlidir. Genel olarak doğumun latent fazı sırasında metabolik ihtiyaçlar çok azdır. Aktif fazda metabolik ihtiyaçlar artar ve insülin ihtiyacı azalır. Doğum sırasında glukoz kontrolü için farklı insülin protokolleri kullanılabilir. Gestasyonel diyabetli hastalarda intrapartum dönemde insülin infüzyonu ihtiyacını azalttığı için dönüşümlü sıvı stratejisi tercih edilmektedir. Pregestasyonel diyabetli gebelerde peripartum dönemde intravenöz insülin infüzyonu veya subkutan insülin tedavisini içeren protokoller kullanılabilir. Postpartum dönemde plesantanın çıkmasıyla insülin direnci hızla ortadan kalkar ve pregestasyonel diyabetli gebelerde insülin ihtiyaçları azalır. Gestasyonel diyabetli gebeler ise gebelik öncesi glisemik durumuna hızla geri dönerler ve genellikle insülin tedavisine ihtiyaç duymazlar. Bazı gestasyonel diyabetli gebelerde ise postpartum dönemde hiperglisemi devam edebilir ve tedavi gerekebilir. Amerikan Diyabet Birliği ve Amerikan Jinekoloji ve Obstetrik Derneği diyabet, bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz intoleransını saptamak için tüm gestasyonel diyabetli hastaların postpartum 4-12. haftalarda 75 gr glukoz kullanılarak yapılan 2 saatlik oral glukoz tolerans testi ile taranmasını önerir.

**Anahtar Kelimeler:** Gestasyonel diyabet, pregestasyonel diyabet, peripartum dönem

#### GİRİŞ

Maternal hiperglisemi neonatal hipoglisemi ve fetal asidemi riskini artırdığı için peripartum dönemde maternal hiperglisemiden kaçınmak oldukça önemlidir. Genel olarak hem gestasyonel diabetes mellituslu (GDM) kadınlarda hem de pregestasyonel DM (PGDM)'li kadınlarda gebelik ve doğum sırasında sıkı glisemik kontrol gerektiği kabul edilmektedir (1). Ancak doğum sırasında optimal glisemik kontrolün nasıl sağlanacağına dair görüş birliği bulunmamaktadır (2). Hiperglisemiye uzun süreli maruziyete bağlı olarak gelişen fetal pankreatik hiperplazi ve intrauterin aşırı insülin sekresyonu doğum sırasında neonatal hipoglisemiye neden olabilir ve sıkı glisemik kontrol ile bu durumdan kaçınılabilir (3, 4). Buna karşılık, bazı yayınlarda neonatal hipogliseminin her zaman intrapartum glukoz düzeyleri ile ilişkili olmadığı, gebelik sırasındaki insülin tedavisiyle ilişkili olduğu bildirilmektedir (5). Normalde doğumun latent fazı sıra-

#### ABSTRACT

Regulation of blood glucose is very important during peripartum period since maternal hyperglycemia in this period increases risk of neonatal hypoglycemia. Generally, metabolic demands are very small in latent phase of parturition. In active phase, metabolic demands increase and insulin requirement decreases. Different insulin treatment protocols can be used for glucose control during parturition. Alternate liquid strategy is preferred in patients with gestational diabetes during intrapartum period since it decreases insulin requirement. In patients with pregestational diabetes, intravenous insulin infusion or subcutaneous insulin treatment can be used during peripartum period. In the postpartum period, with the removal of placenta, insulin resistance improves quickly and insulin requirement decrease in patients with pregestational diabetes. Patients with gestational diabetes return quickly to pregestational glycemic state and generally do not need insulin treatment. However, in some patients with gestational diabetes, hyperglycemia may continue in the postpartum period and treatment can be required. American Diabetes Association and The American College of Obstetricians and Gynecologists recommend screening all patients with gestational diabetes with 75 gr 2 hour oral glucose tolerance test in the postpartum 4-12th weeks in order to detect diabetes, impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance.

**Keywords:** Gestational diabetes, pregestational diabetes, peripartum period

sında metabolik ihtiyaçlar çok azdır. Bu dönemde gebenin oral almasına izin veriliyorsa düşük kalorili diyetler ile enerji ihtiyacı karşılanabilir. Oral alıma izin verilmeyorsa, bu dönemde maternal enerji ihtiyacı kısa süreliğine karaciğerde depolanmış glukojenin metabolizması ile karşılanabilir. Latent faz uzadığında, glukojen depoları tükenir ve intravenöz (iv) glukoz içeren solüsyonlar gerekebilir (3). Doğumun aktif fazında enerji ihtiyacı artar ve % 5 glukoz solüsyonu gerekebilir. Bu dönemde maternal glukoz konsantrasyonunu 70-90 mg/dL arasında tutabilmek için gerekli glukoz ihtiyacı 2,5 mg/kg/dk'a kadar artabilir (3, 6). Genellikle doğumun latent ve aktif fazı sırasında hem GDM hem de tip 2 DM'li gebelerde eksojen insülin tedavisi gerekmeksizin yeterli endojen insülin üretimi ile öglisemi sağlanabilir (3).

Tip 1 DM'li gebelerde ise hem latent fazda hem de aktif fazda öglisemiye devam ettirebilmek ve diyabetik ketoasidozu önleyebilmek için insülin tedavisi gerekir.

#### Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:

Ad Soyad: Doç. Dr. Hüsniye Başer

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği Bilkent / ANKARA

E-mail: drhusniyebaser@yahoo.com.tr

Başvuru tarihi: 29.03.2018

Kabul tarihi: 26.11.2018

İntrapartum dönemdeki insülin ihtiyacı büyük ölçüde annedeki diyabetin tipine (tip 1 DM, tip 2 DM veya GDM) ve doğumun fazına bağlıdır. Öncesinde kontrolsüz diyabeti olan gebelerde peripartum dönemde yüksek doz insülin ihtiyacı olurken, gebelikte iyi kontrollü diyabeti olanlarda insülin ihtiyacı daha düşüktür (7, 8). Kötü kontrollü diyabetik annelerden doğan bebekler, pankreasdaki sekonder hiperplazi ve hiperinsülinemiye bağlı olarak neonatal hipoglisemiye yatkındırlar ve hatta peripartum dönemde sıkı glisemik kontrol sağlansa bile bu infantlarda insülin fazlalığının neden olduğu uzamış hipoglisemiyi önlemek zor olabilir (9).

### Gestasyonel diyabetli kadında doğum ve postpartum dönemde glukoz kontrolü

#### Doğum zamanı

Amerikan jinekoloji ve obstetrik derneği (ACOG), GDM'si olup sadece diyet ve egzersiz ile kan glukoz düzeyleri kontrol altında olan kadınlarda başka bir endikasyon olmadıkça 39. haftadan önce doğumu önermez. 40+6/7 haftaya kadar beklenme durumunda antepartum testlerin yapılmasını önerir (10).

Medikasyon ile glukoz regülasyonu iyi olan GDM'li hastalarda ise doğum 39+0/7 ve 39+6/7 haftalarda önerilir. Kötü glisemik kontrollü kadınlarda 37+0 ve 38+6 haftalar arasında doğumun olabilir, fakat 37+0 haftadan önce doğum yalnızca kan şekerini kontrol altına almak için hospitalizasyon gibi yoğun çabalar başarısız olduğunda yapılması uygundur (10).

#### Doğumda glukoz monitorizasyonu

Kapiller kan glukoz ölçümleri oldukça pratik ve uygun bir yöntemdir. İntrapartum kapiller glukoz değerleri normal değerlerin dışında ise venöz kan ölçümleri ile konfirme edilmelidir. Buna karşılık kapiller kanda aşikar hipoglisemi (<50 mg/dL) veya hiperglisemi (>180 mg/dL) saptanır ise konfirmasyon beklenmeden tedavi edilmesi gerekir. GDM'si olup diyet, yaşam tarzı değişiklikleri uygulanan ve/veya medikal tedavi alan hastalarda intrapartum dönemde nadiren hiperglisemi gelişir. Bu hastalarda kan glukoz düzeyleri, hastaneye kabulünde ve latent faz boyunca yemekten önce ve sonra ölçülmelidir. Oral alım az ise glukoz düzeylerinin 4-6 saatten daha sık ölçülmesine gerek yoktur. Glukoz düzeyleri sürekli hedef düzey-

de olan hastalarda glukoz monitorizasyonunun sıklığı azaltılabilir. Hedef değerlerin altında veya üzerinde olanlarda uygun tedavi başlanmalı ve daha sık monitorize edilmelidir.

ACOG ve endokrin cemiyeti intrapartum glukoz düzeyleri için hedef değerleri 70-126 mg/dL olarak belirlemiştir (10, 11). İntrapartum glukoz düzeyleri 140-180 mg/dL'nin üzerinde ise bu neonatal hipoglisemi ve artmış maternal ketoasidoz riski ile ilişkilidir (12-14). Bazı çalışmalarda neonatal hipoglisemi riskini en aza indirmek için üst limit 100 mg/dL önerilirken (15), bazılarında ise neonatal hipoglisemi riskinde ek artışa neden olmadığı için üst limit 126 mg/dL önerilmektedir (12).

#### İntrapartum dönemde insülin tedavisi

GDM'li hastalarda intrapartum dönemde insülin infüzyon ihtiyacını azalttığı için "dönüşümlü sıvı stratejisi" kullanılmaktadır (Tablo 1) (16, 17).

**Tablo 1.** Gestasyonel diyabetli hastalar için sıvı protokolü

Maternal plazma glukozu	iv insülin infüzyonu	iv solüsyon
100 mg/dL	-	100 mg/dL kapiller kan glukozunu elde etmek için %5 Dextroz + Normal Salin 125 mL/saat
101-140 mg/dL	-	100 mg/dL kapiller kan glukozunu elde etmek için Ringer laktat veya normal salin 125 mL/saat
>140 mg/dL	Hedef kapiller kan glukozuna (100 mg/dL) ulaşmak için kısa veya hızlı etkili insülin infüzyonu titre edilir	100 mg/dL kapiller kan glukozunu elde etmek için Ringer laktat veya normal salin 125 mL/saat

Bu sıvı protokolü sadece GDM'li kadınlarda kullanılır. Tip 1 DM ve Tip 2 DM'li kadınlarda kullanılmamalıdır. iv: intravenöz # Kaynak 16 ve 17

Bu yaklaşım tip 1 ve tip 2 DM'li gebelerde ketoasidoz gelişimine neden olduğu için kullanılmamalıdır.

Rosenberg ve arkadaşları, sıvı rotasyonu ve insülin infüzyonu uygulanan gebelerde intrapartum maternal glukoz ve neonatal sonlanımlar açısından fark olup olmadığını araştırmışlardır. Çalışmalarında PGDM ve GDM'li 36 hasta sıvı rotasyonu koluna (n=15) ve insülin infüzyonu (n=21) koluna randomize edilmiş, ve sıvı rotasyonu uygulan kolda maternal glukoz < 100 mg/dL iken % 5 dextroz ve normal salin 125 mL/dk, 100- 140 mg/dL iken ringer laktat 125 mL/dk ve maternal glukoz > 140 mg/dL olduğunda ise insülin infüzyonu tedavisi uygulanmıştır. İnsülin infüzyonu kolunda ise maternal glukoz düzeyi >81 mg/dL iken insülin infüzyonu başlanmış ve hedef glukoz < 100 mg/dL olacak şekilde insülin infüzyon hızı ayarlanmıştır. Çalışmanın sonunda her iki grupta da intrapartum maternal glukoz düzeyleri ve neonatal sonlanımlar arasında fark olmadığı bildirilmiştir (17).

#### Postpartum takip

GDM'li kadınlar postpartum dönemde normal diyet tüketebilirler. Doğum sonrası plesental hormonların hiperglisemik etkisi hızla ortadan kalkar. Bu yüzden pek çok kadın gebelik öncesi glisemik durumuna hızla geri döner. Bazı GDM'li hastalar aslında daha önce tanı almamış tip 2 DM hatta tip 1 DM hastası olabileceğinden devam eden hiperglisemiyi dışlamak için doğumdan sonraki 24-72 saate kadar glukoz konsantrasyonlarının kontrol edilmesi uygundur (11). Eğer glukoz konsantrasyonu aşikar DM'yi düşündürüyorsa (yani AKŞ ≥ 126 mg/dL, rastgele glukoz

≥ 200 mg/dL) tedavi başlanmalı ve vakaya göre tedavi tipine karar verilmelidir.

#### Postpartum tarama

GDM'deki karbonhidrat intoleransı doğum sonrası hızla düzelmesine rağmen etkilenen kadınların 1/3 kadarında postpartum taramada DM veya bozulmuş glukoz metabolizması görülür. Yaşamlarının daha sonraki dönemlerinde % 15-70 oranında DM (özellikle tip 2 DM) görülebilir (18, 19). GDM öyküsü olan kadınlarda tip 2 DM gelişme riski GDM öyküsü olmayanlara göre 7 kat artmıştır (20).

Amerikan Diyabet Birliği (ADA) ve ACOG postpartum 4-12. haftalarda, endokrin cemiyeti ise 6-12. haftalarda tüm GDM'li hastalara DM, bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz intoleransını saptamak için 75 gr glukoz ile 2 saatlik oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılmasını önerirler (10, 11, 21). Postpartum taramada OGTT hemoglobin A1c (HbA1c)'ye tercih edilir (21). HbA1c gebelikte ilişkili artmış eritrosit döngüsü ve doğum sırasındaki kan kaybı nedeniyle düşük olabilir. OGTT, hem prediyabeti hem de diyabeti tespit etmede daha sensitiftir. Eğer 4-12. haftalardaki OGTT normal ise 1-3 yılda bir glukoz metabolizması açısından tekrar test yapılması önerilir. Testin sıklığı diğer risk faktörlerine (aile hikayesi, gebelik öncesi vücut kitle indeksi, gebelik sırasında insülin ihtiyacı) bağlı olarak değişir. Takip eden değerlendirmeler önerilen herhangi bir test ile yani HbA1c, açlık plazma glukozu ya da gebelik dışı eşik değerler kullanılarak yapılan 75 gr OGTT ile yapılabilir (21). Ayrıca arka arkaya gebelik isteyen kadınlarda, gebelikler arasındaki periyotta daha sık tarama yapılması fertilizasyondan önce anormal glukoz

metabolizmasını saptayabilir ve gebelik öncesi glukoz kontrolünü sağlamak için bir fırsat oluşturabilir (10).

### Pregestasyonel diyabetli kadında doğum ve postpartum dönemde glukoz kontrolü

#### Doğumda glukoz monitorizasyonu

Latent faz süresince çok az oral alımı olan tip 1 DM ve tip 2 DM'li kadınlar ile, erken gebelikte DM tanısı almış aslında önceden tanı almamış tip 2 DM'li hastalar oldukları düşünülen hastalarda 2-4 saat aralıklarla glukoz düzeyi ölçülmelidir. Eğer hasta yemek yiyorsa yemek öncesi ve sonrası ölçümler yapılmalıdır. Aktif fazda insülin infüzyonu olmayanlarda her 1-2 saatte bir, insülin infüzyonu alanlarda ise saatlik glukoz ölçümü yapılmalıdır.

#### Sezeryan doğum ve doğum indüksiyonuna hazırlık

Fizyolojik strese neden olan herhangi bir medikal prosedür (sezeryan ya da genel anestezi) glukagon, kortizol, büyüme hormonu ve epinefrin gibi kontrregülatuar hormonların salınmasına ve insülin direnci, hiperglisemi ve bazı vakalarda ketoz gelişmesine neden olabilir. Bu nedenle doğum sırasında sıkı glisemik kontrol önemlidir.

Sezeryan doğum veya doğum indüksiyonu planlandı ise doğum sabah erken saatlerde planlanmalıdır. İnsülin tedavisi alan bir hastada hastaneye kabul edilene kadar gece orta etkili insülin, kısa veya hızlı etkili insülin veya sürekli sc insülin infüzyon (SSİİ) tedavisine devam edilmelidir (22). Ancak gece uzun etkili insülin kullanılıyorsa doz % 50 azaltılır veya NPH insülin ile değiştirilir ve uzun etkili insülinin 1/3 dozunda verilir.

Sezeryan doğum planlananlarda sabah insülinin dozu atlanır ve hasta ağızdan birşey almaz. Tip 1 ve tip 2 DM'li kadınlarda eğer cerrahi günün ilerleyen saatlerinde yapılacaksa ketoasidozdan kaçınmak için % 5 dextroz ile birlikte insülin verilir. Glukoz düzeyleri 1-3 saatte bir, tip 1 DM'li hastalarda ise glukoz değerleri hedef değerlerde değilse daha sık kontrol edilir. Bu periyotta hiperglisemiyi kontrol altında tutmak için kısa veya hızlı etkili insülin verilmesi gerekebilir. Operasyondan önce hidrasyon amacıyla fazla miktarda glukozun neden olabileceği umbilikal kord pH'sındaki düşme ve neonatal hipoglisemiyi sebep olma riskinden dolayı dextroz solüsyonu yerine salin infüzyonu tercih edilir (23, 24). Eğer operasyon süresi 1 saati geçerse sezeryan süresinde glukoz düzeyleri monitorize edilir.

Doğum indüksiyonu planlanan hastalarda ise indüksiyon sabahı hasta olağan kahvaltısının yarısı kadar kahvaltı yapar ve insülin dozu (NPH ya da kısa/hızlı etkili insülin) % 50 azaltılır. Eğer SSİİ kullanıyorsa bazal infüzyon hızı % 50 azaltılır, bolus insülin dozları alınan karbonhidrat düzeyine göre ayarlanır. Latent faz süresince günlük oral alımının % 50'si yani yaklaşık 1000-1200 kcal kadar oral almaya izin verilir. Kapiller glukoz düzeyleri yemek öncesinde, yemek sonrasında ve yatma zamanı ölçülür ve hedef kan glukoz düzeylerine ulaşmak için bolus düzeltme dozları uygulanır. Aktif doğum eylemi sırasında insülin infüzyonu protokolleri uygulanır.

#### Intrapartum dönemde insülin tedavisi

Peripartum dönemdeki insülin ihtiyacı gebelik sırasındaki diyabetin kontrolüne bağlıdır. Gebelik sırasında kontrolsüz diyabetli olanlarda doğum sırasında yüksek doz insülin tedavisi gerekebilir.

Doğum sırasında kan glukoz kontrolü için farklı insülin protokolleri kullanılmaktadır. Bazı protokollerde glukoz düzeyi < 70 mg/dL olduğunda intravenöz glukoz infüzyonu başlanılırken (25), bazılarında ise 0,5-1 Ü/saat insülin infüzyonu ile eş zamanlı olarak glukoz infüzyonu başlanmaktadır (26, 27).

Multipl günlük insülin enjeksiyonu kullanan PGDM'li kadınlarda, doğum sürecinde glukoz kontrolü için iv insülin infüzyonu kullanılabilir. Glukoz düzeyi < 120 mg/dL olduğu sürece insülin verilmesi beklenir (17). Bu düzeyin üzerinde insülin infüzyonu (Ü/saat) başlatılır ve maternal kapiller glukoz düzeylerine göre azaltılır veya artırılır. Bu dönemde glukoz ölçümleri saatlik yapılır (3, 6, 12, 22). Doğum sürecinde öglisemiyi sürdürebilmek için subkutan (sc) insülin rejimleri de tercih edilebilir. Öglisemiyi idame ettirmek için 120 mg/dL üzerindeki her 20 mg/dL artışlar için 1 Ü insülin sc verilir (Tablo 2) (25). Ayrıca verilecek insülin dozu kişinin total insülin ihtiyacı ve doğum öncesinde kullanılan insülin düzeltme faktörüne göre de hesaplanabilir.

SSİİ alan kişiler doğum indüksiyonu ve latent faz sürecinde SSİİ kullanılmaya devam edilebilirler. Bazal oranlar % 50 azaltılır ve gerektiğinde hiperglisemiyi düzeltmek için bolus insülin dozları uygulanır. Aktif doğum eylemi sırasında insülin ihtiyacı hızla azaldığı ve pompa kateterinin kullanımı zorlaştığı için insülin tedavisi iv insülin infüzyonu ile değiştirilebilir (Tablo 2) (25).

**Tablo 2.** Tip 1 ve Tip 2 diyabetli gebelerde intrapartum glisemik tedavi

Maternal plazma glukoz düzeyi (mg/dL)	iv insülin infüzyonu kullanılarak glukoz tedavisi (Ü/saat)	iv solüsyon	sc hızlı etkili insülin kullanılarak glukoz tedavisi (Ü)	
≤120	0	% 5 Dextroz +	0	
121-140	1	% 0,45 Salin	1	
141-160	2	% 0,45 Salin	2	
161-180	3		Keton kontrolü	3
181-200	4		Keton kontrolü	4
≥200	4 Ü/saat iv infüzyon + 2 Ü iv puşe kısa etkili ya da regüler insülin		Keton kontrolü ve yoğun monitorizasyon	4 Ü sc insülin + 2 Ü iv puşe kısa etkili ya da regüler insülin

iv: intravenöz, sc: subkutan, Ü: ünite # Kaynak 25

2000-2010 yılları arasında doğum yapan 161 tip 1 DM'li gebenin dahil edildiği retrospektif kohort çalışmada doğum sırasında SSİİ'nun etkinliği ve güvenilirliği değerlendirilmiştir. Bu çalışmada hastalar pompa kullanan ve doğum sırasında pompa kullanmaya devam eden (n=31), pompa kullanan ve doğumda iv insülin infüzyonu ile değiştirilen (n=25) ve multipl günlük insülin enjeksiyonu kullanan ve iv insülin infüzyonu ile değiştirilen (n=105) olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Çalışma sonunda her 3 grubun ortalama ve ortanca glukoz düzeyleri doğum esnasında benzer bulunmuş, hipoglisemik geçirilen zaman açısından gruplar arasında fark izlenmemiş ve pompa kullanmaya devam edenlerde ortalama glukoz düzeyleri (5.5 vs 6.4 mmol/L, p=0.01), ortanca glukoz düzeyleri (5.4 vs 6.3 mmol/L, p=0.02) ve hedef değerlerde kalma oranı (% 0.9 vs % 39.2) iv insülin infüzyonuna geçilen gruptan daha iyi bulunmuştur. Bu çalışmada SSİİ'nun doğum sırasında güvenli ve efektif olduğu belirtilmiştir (28). Fresa ve arkadaşları da doğum sırasında kan glukoz kontrolü için SSİİ'nun uygun olduğunu ve eş zamanlı sürekli glukoz monitorizasyonu ile peripartum daha iyi glukoz düzeyleri elde edilebileceğini bildirmişlerdir (29).

#### Postpartum tedavi

Tip 1 DM'li kadınlarda doğumdan sonraki 24-48 saat içinde insülin ihtiyaçları belirgin olarak azalır ve hipoglisemiden kaçınmak için sık glukoz monitorizasyonu gerekir. Postoperatif dönemde yeterli oral alım başlayana kadar hasta % 5 dextroz ve salin solüsyonu almalı, 4-6 saatte bir glukoz seviyeleri kontrol edilmeli ve insülin infüzyon hızı ayarlanmalıdır. 24-48 saat sonra total insülin dozu 0,6 Ü/postpartum kg'a göre hesaplanarak ya da doğum öncesi dozun yaklaşık % 50'si ile tekrar multipl doz insülin tedavisi başlanmalıdır. Hiperglisemi postpartum enfeksiyon riskini artırdığı için belirgin hiperglisemi (yani random glukoz > 180 mg/dL)'den kaçınılmalıdır (30, 31).

Vajinal doğum yapan tip 1 DM'li kadınlar genellikle doğumdan sonra oral alabilirler.



Bu dönemde hastanın daha önce kullandığı multipl doz insülin tedavileri tekrar başlanır. Hastalar doğum öncesi uzun etkili veya orta etkili insülin dozlarının 1/3-1/2'sine ve öğün öncesi dozların 1/2 -2/3'üne ihtiyaç duyarlar (22).

Tip 2 DM'li kadınlarda postpartum dönemde açlık, öğün öncesi ve sonrası glukoz düzeyleri mutlaka ölçülmeli ve hiperglisemi tedavi edilmelidir. Bu dönemde insülin tedavisi gerekebilir. 24-48 saat sonra gebeliğin glukoz ve endojen insülin üzerine etkisi azalır ve diyet ve farmakolojik tedaviyi içeren standart DM tedavisi tekrar başlanır. Postpartum ilk iki haftada sık kontrol ile glukoz kontrolünün değerlendirilmesi ve lohusalık döneminde değişen metabolik duruma göre insülin dozunun düzenlenmesi faydalıdır.




## KAYNAKLAR

- 1-Mimouni F, Miodovnik M, Siddiqi TA, Khoury J, Tsang RC. Perinatal asphyxia in infants of insulin-dependent diabetic mothers. *J Pediatr.* 1988;113(2):345-53.
- 2-M. Grant E, Joshi GP. Glycemic control during labor and delivery: a survey of academic centers in the United States. *Arch Gynecol Obstet.* 2012; 285(2):305-10.
- 3-Jovanovic L. Glucose and insulin requirements during labor and delivery: the case for normoglycemia in pregnancies complicated by diabetes. *Endocr Pract.* 2004;10 Suppl 2: 40-5.
- 4-Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Eng J Med.* 2005;352(24):2477-86.
- 5-Flores-Le Roux JA, Chillaron JJ, Goday A, Puig De Dou J, Paya A, Lopez-Vilchez MA, et al. Peripartum metabolic control in gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(6):568.e1-6.
- 6-Jovanovic L, Peterson CM. Insulin and glucose requirements during the first stage of labor in insulin-dependent diabetic women. *Am J Med.* 1983;75(4):607.
- 7-Garabedian C, Deruelle P. Delivery (timing, route, peripartum glycemic control) in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Metab.* 2010;36(6 Pt 2):515-21.
- 8-Castorino K, Jovanovic L. Pregnancy and diabetes management: Advances and controversies. *Clin Chem.* 2011;57(2):221-30.
- 9-Kline GA, Edwards A. Antepartum and intra-partum insulin management of type 1 and type 2 diabetic women: Impact on clinically significant neonatal hypoglycemia. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;77(2):223-30.
- 10-ACOG Committee on Practice Bulletins. Practice Bulletin No. 180: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol* 2017;130(1):e17-e37.
- 11-Blumer I, Hadar E, Hadden DR, Jovanovic L, Mestman JH, Murad MH, et al. Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(11):4227-49.
- 12-Carron Brown S, Kyne-Grzebalski D, Mwangi D, Taylor R. Effect of management policy upon 120 Type 1 diabetic pregnancies: policy decisions in practice. *Diabet Med.* 1999;16(7):573-8.
- 13-Baret HL, Morris J, McElduff A. Watchful waiting: a management protocol for maternal glycaemia in the peripartum period. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2009; 49(2):162-7.
- 14-Taylor R, Lee C, Kyne-Grzebalski D, Marshall SM, Davison JM. Clinical outcomes of pregnancy in women with type 1 diabetes(1). *Obstet Gynecol.* 2002; 99(4):537-41.
- 15-Curet LB, Izquierdo LA, Gilson GJ, Schneider JM, Perelman R, Converse J. Relative effects of antepartum and intrapartum maternal blood glucose levels on incidence of neonatal hypoglycemia. *J Perinatol.* 1997;17(2):113-5.
- 16- Jovanovic L, Peterson CM. Management of the pregnant, insulin-dependent diabetic woman. *Diabetes Care.* 1980;3(1):63-8.
- 17-Rosenberg VA, Eglinton GS, Rauch ER, Skupski DW. Intrapartum maternal glycaemic control in women with insulin requiring diabetes: a randomized clinical trial of rotating fluids versus insulin drip. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195(4):1095-9.
- 18-Kaaja RJ, Greer IA. Manifestations of chronic disease during pregnancy. *JAMA* 2005;294(21):2751-7.
- 19-Chodick G, Elchalal U, Sella T, Heymann AD, Porath A, Kokia E, et al. The risk of overt diabetes mellitus among women with gestational diabetes: a population-based study. *Diabet Med.* 2010;27(7):779-85.
- 20-Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009; 373(9677): 1773-9.
- 21-American Diabetes Association. 13. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018;41(Suppl 1):137-143.
- 22-Gabbe SG, Carpenter LB, Garrison EA. New strategies for glucose control in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2007;50(4):1014-24.
- 23-Gyrlack LJ, Chu SS, Scanlon JW. Use of intravenous fluids before cesarean section: effects on perinatal glucose, insulin, and sodium homeostasis. *Obstet Gynecol* 1984; 63(5):654-8.
- 24-Knepp NB, Kumar S, Shelley WC, Stanley CA, Gabbe SG, Gutsche BB. Fetal and neonatal hazards of maternal hydration with 5% dextrose before caesarean section. *Lancet* 1982;22;1(8282):1150-2.
- 25-Kitzmilller JL, Gavin L. Preexisting diabetes and pregnancy. In: Lavin N, editor. *Manual of Endocrinology and Metabolism.* 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2002. Copyright © 2002 Lippincott Williams and Wilkins.
- 26-Ballas J, Moore TR, Ramos GA. Management of diabetes in pregnancy. *Curr Diab Rep.* 2012;12(1):33-42.
- 27-Caplan RH, Pagliara AS, Beguin EA, Smiley CA, Bina-Frymark M, Goettl KA, et al. Constant intravenous insulin infusion during labor and delivery in diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1982;5(1):6-10.
- 28-Drever E, Tomlinson G, Bai AD, Feig DS. Insulin pump use compared with intravenous insulin during labour and delivery: the INSPIRED observational cohort study. *Diabet Med.* 2016; 33(9):1253-9.
- 29-Fresa R, Visalli N, Di Blasi V, Cavallaro V, Ansaldo E, Trifoglio O. Experiences of continuous subcutaneous insulin infusion in pregnant women with type 1 diabetes during delivery from four Italian centers: a retrospective observational study. *Diabetes Technol Ther.* 2013;15(4):328-34.

- 30- Ramos M, Khalpey Z, Lipsitz S, Steinberg J, Panizales MT, Zinner M, et al. Relationship of perioperative hyperglycemia and postoperative infections in patients whoundergo general and vascular surgery. *Ann Surg.* 2008;248(4):585–91.
- 31- Hanazaki K, Maeda H, Okabayashi T. Relationship between perioperative glyceimic control and postoperative infections. *Word J Gastroenterol.* 2009;15(33):4122–5.

**Non-İnvaziv Prenatal Testlerde Güncel Yaklaşımlar: Hemşirelik, Danışmanlık ve Etik****Current Approaches in Non-Invasive Prenatal Tests: Nursing, Counseling and Ethics**

Nuran Nur AYPAR AKBAĞ<sup>1</sup>  
Merlinda ALUŞ TOKAT<sup>2</sup>  
Özlem ÇİÇEK<sup>2</sup>

 ORCID ID: 0000-0002-4693-2896  
 ORCID ID: 0000-0002-5899-0524  
 ORCID ID: 0000-0001-5124-5719

<sup>1</sup> Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı.

<sup>2</sup> Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı.

**ÖZ**

Prenatal dönemde uygulanan genetik taramalar ülkemizde ve dünyada her geçen gün gelişmektedir. Prenatal genetik taramalardaki en güncel yaklaşımlardan birisi non-İnvaziv prenatal tanı testleridir (NIPT). Süreç içerisinde çiftler için NIPT'in uygulama şekli ve sunulacak genetik danışmanlık konuları oldukça önemlidir. Testin ne olduğu, nasıl yapıldığı, nelerin değerlendirildiği ve NIPT'in avantaj ve dezavantajları gibi bilgilerin sağlık hemşireleri tarafından danışmanlık sürecine entegre edilmesi gerekmektedir. Danışmanlık sürecinde hemşirelerin nerede yer aldığı ve ne düzeyde sorumluluk alacağı ise tartışmalı bir konudur. Sonuç olarak; sağlık profesyonelleri non-İnvaziv prenatal tanı testleri konusunda gelişmeleri takip ederek, gebelere etik ilkelere uygun danışmanlık vermeli ve farkındalıklarını artırmada aktif rol almalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Non-İnvaziv Prenatal Testler, Hemşirelik, Genetik Danışmanlık, Etik

**ABSTRACT**

The genetic screenings applied in the prenatal period develops day by day in our country and in the world. One of the most current approaches to prenatal genetic screening is non-invasive prenatal diagnostic tests (NIPT). The application of NIPT for couples in the process and the genetic counseling issues to be presented are very important. Information such as what the test is, how it is done, what is being assessed and the advantages and disadvantages of the NIPT needs to be integrated into the consulting process by the health personnel. It is controversial where the nurses take part in the consulting process and at what level of responsibility they will take. As a result; nurses professionals should follow the developments in non-invasive prenatal diagnostic tests and should take an active role in providing counseling and increasing awareness in accordance with ethical principles.

**Keywords:** Non-invasive Prenatal Tests, Nursing, Genetic Counseling, Ethics

**GİRİŞ**

Genetik taramalar giderek gelişim göstererek hem aileler için fırsat sağlamak hem de toplum sağlığını geliştirmektedir. Bu gelişmeler sırasında prenatal dönemdeki kadınlara hizmet sunan hemşirelerin de genetik bilgilerini günlük uygulamalarına entegre etmeleri ve mesleki rollerini uygulamaya aktarmaları gerekmektedir. Prenatal dönemdeki genetik tarama için yapılan non-İnvaziv ve İnvaziv testlerin hassasiyetinin farklı olması ve İnvaziv testlerin risklerinin fazla olması, çiftlerin endişe yaşamalarına neden olmaktadır (1, 2). Bu işlemlere bağlı anksiyete düzeyi artan gebelerin, işleminden duydukları ağrı düzeyinin de arttığı saptanmıştır (3, 4). Çiftlerin İnvaziv testlerin riskleri konusundaki endişeleri, daha az risk taşıyan non-İnvaziv prenatal testleri (NIPT) gündeme getirmiştir. Non-İnvaziv prenatal testler ile maternal kanda bulunan hücre dışı fetal DNA (cell free DNA: cf-DNA) tespiti yapılarak anöploid tanılanması yapılmaktadır (5).

Gebelerin NIPT'le ilgili algıları değerlendirildiğinde, NIPT'in yüksek riskli kadınlar için daha az psikolojik stres oluşturduğu belirtilmiştir. Ayrıca NIPT sonuçlarının daha kolay anlaşıldığı ve anne stresini azaltmada etkili olduğu ifade edilmiştir (6). Perinatoloji polikliniği ve kliniklerinde testin güvenirliliği, maliyeti,

ve işlem prosedürü hakkında çiftlerin bilgilendirilmesi konusunda yetersizlikler mevcuttur (7, 8). Bu doğrultuda; genetik danışmanlığın nasıl ve kimler tarafından verileceği ve hemşirelik mesleğinin bu konudaki yeri hakkında belirsizlikler bulunmaktadır. Hemşireler ise genetik danışmanlığı kendi sorumlulukları arasında görmemektedirler (9). Ayrıca sürecin etik boyutu konusunda da etik ikilemler yaşanmaktadır. Bu sorunlardan yola çıkarak hazırlanan bu derlemede; NIPT'in avantaj ve dezavantajları, hemşirelerin genetik danışmanlıktaki yeri ve etik boyutunun tartışılması amaçlanmıştır.

**Non-İnvaziv Prenatal Test Nedir?**

Trofoblast hücrelerinden köken alan hücre dışı DNA, feto-plasenta aracılığı ile maternal seruma geçiş yapmakta ve doğumdan sonra maternal kanda yıkımı sağlanarak yok edilmektedir (12). Anne kanında cf-DNA analizi ile yapılan NIPT, trizomi 13, 18, 21, fetal RhD genotip değerlendirmesi ve cinsiyet kromozomal anomalilerinin tespit edilmesinde kullanılmaktadır (5, 13).

**Non-İnvaziv Prenatal Serbest DNA Test Ne Zaman Yapılır?**Gebeliğin en erken 9-10. haftasından doğuma kadar maternal kandan yapılmakta ve test sonucu yaklaşık olarak 5-10 gün içerisinde alınabilmektedir.

**Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:**

Ad Soyad: Nuran Nur AYPAR AKBAĞ / Araştırma Görevlisi

Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Yunus Emre Yerleşkesi, Karaman

E-mail: nuraypar@gmail.com

Başvuru tarihi: 25.06.2018

Kabul tarihi: 06.10.2018

### Non-İnvaziv Prenatal Serbest DNA Testi Hangi Bilgileri Sunmaktadır?

Testlerin belirleyiciliğinin değerlendirildiği meta-analize göre trizomi 21'in (Down Sendromu) belirlenme oranı %99.4'tür. Trizomi 18 (Edwards Sendromu) ve trizomi 13'ün (Patau Sendromu) belirlenme oranı ise sırası ile %97.7 ve %90.6 olarak saptanmıştır (13). Ayrıca cinsiyet kromozomlarındaki anomalilerin tespit edilmesinde ve RhD testi için de kullanılmaktadır. Kanada Obstetrisyen ve Jinekolojist Birliği (SOGC) (14) NIPT'in çoğul gebeliklerde uygulanmasını ise önermemekte ve fetüsler için ayırıcı tanılamada yetersiz olduğunu belirtmektedir.

### Non-İnvaziv Prenatal Testinin Değerlendirme Şekilleri

Non-İnvaziv prenatal test için alınan örnekte, kromozomların bir kısmı veya tümü için inceleme yapılmaktadır. Değerlendirilmesi ise üç yöntemle dayanmaktadır. Bunlar; kitlesel paralel dizileme, hedef kitlesel paralel dizileme ve basit nükleotid polimorfizm tabanlı dizilim yöntemleridir (15) (Şekil 2).

-Kitlesel paralel dizileme (Quantitative massively parallel shotgun sequencing (MPSS)); tüm kromozomlarda DNA dizilimlerinin incelendiği bir tekniktir.

-Hedef kitlesel paralel dizileme (Targeted Sequencing MPS) ise tüm kromozomlar yerine, ilgili özel bölgelerin seçici bir şekilde incelenmesidir (kromozom 13, 18, 21, X ve Y).

-Basit nükleotid polimorfizm tabanlı dizilim (Qualitative Single Nucleotide Polymorphism (SNP) based targeted sequencing) ile fetal kromozom sayısı belirlenip, sayım yapılarak taramada kaçırılan anormallikler saptanabilir. Bu açıdan daha kompleks bir yöntemdir (15). Farklı yöntemler kullanılarak yapılan non-İnvaziv prenatal testler farklı ticari isimler ile karşımıza çıkmaktadır.

### Non-İnvaziv Prenatal Testlerin Avantajları

Non-İnvaziv prenatal testler, maternal ve fetal risklerinin az olmasından dolayı İnvaziv testlere göre daha avantajlıdır. Ebe, hemşire ve obstetrisyenlerin NIPT ve 1. trimester taramalarını karşılaştığı araştırmada, NIPT'in yüksek riskli kadınlar için daha düşük psikolojik strese neden olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Ayrıca sağlık çalışanlarının %50'si NIPT sonuçlarının 1. trimester taramalarına göre daha anlaşılır olduğunu ve gebelerin stresini %38 oranında azalttığı ifade etmiştir (6). NIPT, temel amacı olan yüksek riskli gebelerin taranmasında kullanıldığında etkili sonuç verirken, düşük riskli gebeliklerde temel amacının dışında cinsiyet seçimi yapmak için de kullanılabilir (16, 17).

### Non-İnvaziv Prenatal Testlerin Dezavantajları

Non-İnvaziv prenatal testler olguların %0.1'inde yanlış pozitif sonuçlar verebilmektedir. Plasentaya Sınırlı Mozaisizm, yanlış pozitifliğin en önemli nedenlerinden biri olarak gösterilmektedir. Plasentaya Sınırlı Mozaisizm durumunda fetüs normal ancak plasentada kromozomal düzensizlikler bulunmaktadır. Bu durum; amniyosentez, koryon villus örnekleme ve cf-DNA analizlerinde hatalı sonuçlara neden olmaktadır (18). Placenta ile yakından ilişkili olan cf-DNA miktarı, plasental anomali durumlarından da etkilenmektedir. Preeklampsi, plasental oksidatif stres ve trofoblast apoptosisinin artmasına, sinsiyotrofoblast mikro partiküllerinin dökülmesine yol açarak cf-DNA'nın maternal dolaşımında artmasına neden olmaktadır (19). Ayrıca testin doğruluğunu etkileyen bir başka faktör ise obezitedir. Nedeni tam olarak açıklanamamakla birlikte yüksek adipoz dokunun, maternal plazma DNA'sını azaltacağı düşünülmektedir (20, 21). Beden kitle indeksi yüksek olan kadınlarda NIPT'in doğruluk değerinin azalması ise NIPT'in bir diğer dezavantajlı olduğu durumdur. Aynı zamanda maternal kromozomal anomalilerinin gelişmesi durumunda da (malignite hastalıklar gibi) test sonuçlarında hata oranı yükselmektedir (20). ACOG (2017) NIPT'in, düşük riskli gebeliklerde uygulamanın gereksiz olduğu, çoğul gebeliklerde tarama açısından doğru sonuç vermeyeceği ve mali-

yeti arttıracağı düşüncesi ile kullanılmasını önermemektedir (10). Ayrıca maternal kandaki cf-DNA miktarı gebelik haftası ile birlikte artacağından, NIPT'in cinsiyet belirleme ve RhD testi açısından yanlış sonuç verebileceği belirtilmektedir (20).

### Non-İnvaziv Prenatal Testlerde Hemşirenin Rolü

Hemşire; birey, aile, grup ve toplumun sağlığını geliştirme, korunma, hastalık durumunda iyileştirme ve yaşam kalitesinin artırma amacıyla danışmanlık rollerine sahiptir (22). Ekonomik İş birliği ve Kalkınma Örgütü (OECD) tarafından 2007 yılında yayınlanan rehberde, prenatal testler, hükümetler ve genetik hizmetlerin düzenlenmesinde yer alan ve moleküler genetik testlerde kalite güvence ilkelelerini belirleyen yönergede ön ve son test danışmanlığının verilmesi konusu üzerinde durulmuştur (23). Hemşirelerin danışmanlık rolünü yerine getirebilmesi için Non-İnvaziv prenatal testler ve mevcut izlem ile ilgili olarak güncel bilgilere sahip olması gerekmektedir. Başlangıçta cf-DNA taramasının bir tanı testi olmadığı sadece tarama testi olduğu gerçeği kabul edilmelidir. Danışmanlık veren hemşirenin NIPT'in fetal anomaliyi belirlemedeki avantaj ve dezavantajlarını bilmesi gerekmektedir. Sonraki adımların çiftlerin gereksinimlerine göre belirlenmesi önemlidir (24). Çiftlerin genetik danışmanlıktan öncelikli olarak beklentileri; testin sınırlılıkları, riskleri, maliyeti ve test ile elde edilen sonuçların kesinliği hakkında bilgi edinmektir. Çiftlerin; hastalıkların taranmasında, bebeklerinin hastalığa yakalanma olasılığı, hastalığın şiddeti, tedavi seçenekleri ve tarama reddedildiğindeki riskler hakkında bilinmezlikleri vardır (25). Literatürde NIPT hakkında kadınların en sık merak ettikleri ve danışmanlardan cevabını bekledikleri sorular ve cevapları Tablo 1'de yer almaktadır.

**Tablo 1:** Non-İnvaziv prenatal tanı testlerinde (NIPT) sıkça sorulan sorular ve cevapları (24)

Sorular	Cevaplar
Trizomi 13, 18 ve 21 nedir?	En sık rastlanan sayısal kromozom anomalileridir.
Test sonrasında spontan düşük/perinatal ölüm olasılığı nedir?	İnvaziv bir girişim gerektirmediği için spontan düşük/perinatal ölüm olasılığı yoktur.
Testlerin her biri ne oranda doğrudur; faydaları, sınırlamaları ve riskleri nelerdir?	Trizomi 13'ün (Patau Sendromu) belirlenme oranı %90.6, Trizomi 18'in (Edwards Sendromu) %97.7 ve Trizomi 21'in (Down Sendromu) ise %99.4'dür.
Sonuçlar ne zaman öğrenilebilir?	Süreler farklı laboratuvarlarda değişmekle birlikte 5 ile 10 gün arasında sonuçlanmaktadır.
Sonuç bireylere nasıl iletilir? (Olumlu ve olumsuz, yüksek / düşük olasılık, risk skoru)	Sonuçlar hekiminiz tarafından riskleri, tedavi yöntemleri ve ileri tanı yöntemleri ile birlikte açıklanacaktır.
Sonuç pozitif olduğunda ne anlama gelir?	Tarama testleri %100 sonuç vermemektedir. Yüksek risk varlığında ileri tarama testlerinin yapılması önerilmektedir.
Trizomi saptandığında seçenekler nelerdir?	Trizomi saptanması durumunda gebeliğin devamı veya sonlandırılması süreci konusunda çiftlerin karar vermesi beklenir.
Fetüsün cinsiyeti test edilebilir mi, sonuç bildirilir mi ve sonucun güvenilirliği nedir?	Cinsiyet kromozomlarından aktarılan bir hastalık olmadığı sürece cinsiyet seçimi etik ikilem oluşturan bir konudur ve ülkemizde yasal olarak cinsiyet seçimi yapılmamaktadır. Ancak farklı ülkelerde farklı yaklaşımlar söz konusudur.
Trizomi 13, 18 ve 21'in yanı sıra başka anomaliler de NIPT tarafından bulunabilir ve sonuç bildirilir mi?	Cinsiyet kromozomlarından kaynaklanan anomaliler üzerinde de tarama yapılabilir. Rh uyumsuzluğu ile ilgili taramalarda yapılabilir. Ancak maliyetin fazla olması nedeni ile ülkemizdeki laboratuvarlarda uygulanmamaktadır.

Bu doğrultuda Kanada Obstetri ve Jinekoloji Birliği (26) prenatal taramalardaki genetik danışmanlığı tarama öncesi ve sonrası olacak şekilde tanımlamıştır.

Tarama testi öncesi genetik danışmanlık: Tüm gebelerin, trizomi 13, 18 ve 21'den

etkilenen bir fetüse sahip olma riski vardır. Ancak anne ve baba adayları riskleri artıran durumlar hakkında bilgilendirilmelidir. Bilgilendirmede önemli noktalar şu şekildedir;

- Anne yaşı, taramada yüksek sonuçlar çıkmasına neden olabilir,
- Tarama önerildiğinde, tarama seçenekleri ve taramadan sonra kullanılabilecek olan invaziv prenatal testler tartışılmalıdır,
- Çiftlerin bilgilendirilmesi için yeterli zaman ayrılmalıdır,
- Anksiyete düzeyi değerlendirilmeli ve azaltmak için gerekli bilgilendirme yapılmalıdır,
- Çiftlerin bilgilendirilmesi sonrasında onlara yeterli zaman tanınmalı ve kararlarına saygı duyulmalıdır,
- Bazı hastalar tarama testi ve tanı testi arasındaki farkı anlamada güçlük çekebilmektedirler. Bu doğrultuda farklar ortaya konulmalıdır,
- Testlerde fetüsün önemli kromozom anomalisi olduğu tespit edildiğinde, gebeliği devam ettirme veya sonlandırma seçeneğine sahip olduğu bildirilmelidir,
- Gebeliğe devam etmeyi tercih eden bireylere, fetüs için mümkün olan en iyi bakıma verileceği konusunda bilgi vermek önemlidir. Çiftler bu doğrultuda bir neonatoloji uzmanına yönlendirilebilir (26).

Tarama testi sonrası genetik danışmanlık: Tarama sonuçları, sonuçlar Sağlık profesyoneli bildirildikten sonra en kısa sürede hastaya bildirilmelidir. Bilgilendirme tıbbi genetik konusunda bilgi sahibi ve iletişim becerileri iyi olan sağlık personelleri tarafından yapılmalıdır. İdeal olan tarama sonuçları bireysel olarak tartışılmalıdır. Negatif NIPT sonucuna göre, fetüsün normal olduğuna dair kesin bir sonuç olmadığı bildirilmelidir. İkinci trimester de ultrasonografi ile takibe devam edileceği açıklanmalıdır. Pozitif NIPT sonucu için danışmanlık sürecinde; bireylerin seçenekleri gözden geçirmesi, invaziv testler ve prosedürler ile bu testlerin riskleri hakkında bilgi verilmelidir. Kadın ve eşine yeterli zaman ayırarak endişelerini paylaşmaya fırsat verilmelidir (26).

### Non-İnvaziv Prenatal Testlerin Etik Yönü

Prenatal tarama testleri güncel konular arasında yer aldığından konunun etik boyutu sıklıkla gündeme gelmektedir. Ülkemizdeki Genetik Hastalıklar Tanı Merkezleri Yönetmeliği, genetik tanı merkezlerinin uygun faaliyet göstermesi ve denetlenmesi için oluşturulmuştur. Yönetmelikte etik açıdan önemli bir konu olan, yapılan her işlemden onayın alınması ve gizliliğin sağlanması vurgulanmıştır (27).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından hazırlanmış olan rehberde tıbbi genetik tarama ve testlerdeki etik prensipler değerlendirilmiştir (28). Bu doğrultuda prenatal tanılama testlerinden olan NIPT için etik yaklaşımları incelediğimizde;

1. Non-İnvaziv prenatal test hizmetinin eşit dağılımı, alım gücüne bakılmaksızın tıbbi ihtiyacı olan herkese ulaştırılmalıdır (Adalet-Eşitlik).
2. Non-İnvaziv prenatal testler için gönüllü olunmalıdır. Test yaptırma konusunda çiftlerin kendisi karar vermelidir. Birçok testin içerisinde hangi testin yapılacağı kararı hekim tarafından değil, bilgilendirilmiş çift tarafından verilmelidir (Özerklik).
3. Çiftlerin beklentilerinin cinsiyet seçimi yaparak gebeliğin sonlandırılması yönünde olmaması gerekmektedir. Bu konuda bilgilendirme yapılmalıdır (Zarar vermeme).

4. Genetik danışmanlığa, NIPT taramasının öncesi ve sonrasında devam edilmelidir (Zarar vermeme, yararlılık).

5. Elde edilen tüm sonuçlar çiftlere iletilmelidir (Özerklik).

6. Etkilenmiş bir fetüse sahip çiftlerin seçimlerine, aile kültürüne ile ülkenin kanunlarına ve sosyal yapısına göre saygı gösterilmelidir. Seçimler sağlık profesyoneli tarafından değil çiftler tarafından yapılmalıdır (Özerklik).

Hemşireler etik ilkeler doğrultusunda çiftlere danışmanlık yapılmalıdır. Öncelikle eşitlik ilkesi gereği herkesin ulaşabilmesi gereken testler maddi yetersizlikler nedeni ile yapılamamaktadır. Hemşire, savunucu rolünü kullanarak sağlık politikalarına katkı sağlayacak fikirler üretmelidir. Sonrasında hizmet sunan farklı genetik tarama laboratuvarları ve non-İnvaziv prenatal testler içerisinde seçim yapmakta zorlanan çiftlere bilgilendirme yapılmalıdır. Böylece çiftlerin otonomilerini kullanarak karar verme ve sorumluluk alma yönlerinin desteklenmesine katkı sağlanacaktır. Süreç içerisinde gebeliğin devamını isteyen çiftler için kararlarını sorgulamadan yönlendirme yapılmalıdır. Danışmanlık verilirken sadece maternal yarar değil fetal yarar da korunmalıdır. Bireylerin hayatını etkileyebilecek kararların alındığı bu zorlu süreçte, sağlık profesyonellerinin uygun tutum sergilemeleri gerekmektedir. Mahremiyeti ve hakları koruyarak adaletli ve yarar sağlayan bir danışmanlık sunulmalıdır (28). Danışmanlık aşamalarında karşılaşılabilecek etik sorunlar bireyi, aileyi ve toplumu etkileyebilmektedir. Bu nedenle hemşirelere, durumu etik açıdan en uygun şekilde ele almaları ve değerlendirilmeleri önerilmektedir.

Önemle üzerinde durulması gereken bir konuda NIPT'nin anormal sonuçlarda doğrudan karar vermeyi sağlayacak bir tanı testi olmadığıdır. Anormal sonuçların tespiti sonrasında gebeliğin sonlandırılması kararı da dahil olmak üzere durumun yönetimi tek başına NIPT sonuçlarına temellendirilmemelidir. Bireyler ileri tanılama yöntemlerinden olan koryon villus örnekleme veya amniyosentez uygulamaları konusunda bilgilendirilmelidir (10). Başarısız ya da yetersiz sonuçlarda risklerin artabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu durumların hekimler tarafından değerlendirilmesi gerekmektedir. Hemşirelerin bireyleri bilgilendirirken tarama testi olduğunu açıkça ifade etmesi önemlidir. Test sonrası riskli durumların tespit edilmesi durumunda bireylerin anksiyete düzeylerini değerlendirilmesi ve ileri tanılama yöntemleri konusunda bilgi verilmesi gerekmektedir.

## SONUÇ

Maternal yaşın arttığı, obezite ve malignite durumlarının yaygınlaştığı son yıllarda, fetal kromozom anomalileri de artmaktadır (20,21). Non-İnvaziv prenatal testler anomalilerin taramasındaki en güncel tarama testler arasında yer almaktadır. Sayısı gün geçtikçe artan özel laboratuvarlar sayesinde non-İnvaziv prenatal testlerin erişilebilirliği de hızla artmaktadır. Bu durumda çiftlere sunulacak genetik danışmanlık önem kazanmaktadır. Eğitimci, savunucu ve danışmanlık rolleri düşünüldüğünde NIPT süresince çiftlerin bakımında yer alan hemşirelerin genetik danışmanlık sağlamada da aktif rol alması gerekmektedir. Danışmanlık sürecinde NIPT'in tanı testi değil sadece tarama testi olduğu kabul edilmeli ve çiftler bu doğrultuda yönlendirilmelidir. Testin avantaj ve dezavantajları bireylere objektif olarak sunulmalı ve genetik danışmanlık sürecinde etik yaklaşımların ihmal edilmemesi gerekmektedir. Sonuçlar doğrultusunda genetik danışmanlık kavramı ile danışmanın görev ve sorumlulukları yeniden tanımlanmalı, hemşirelerin bu alanda yer bulması için de gereken çalışmalar yapılmalıdır.

**KAYNAKLAR**

1. Samura O, Sekizawa A, Suzumori N, Sasaki A, Wada S, Hamanoue H, et al. Current Status of Non-Invasive Prenatal Testing in Japan. *J. Obstet. Gynaecol. Res.*2017;43(8):1245–1255.
2. Tabor A, Alfirevic Z. Update on Procedure-Related Risks for Prenatal Diagnosis Techniques. *Fetal Diagn Ther.*2017; 27:1–7.
3. Klages K, Kundu S, Erlenwein J, Elsaesser M, Hillemanns P, Scharf A, et al. Maternal Anxiety and Its Correlation with Pain Experience During Chorion Villus Sampling and Amniocentesis. *Journal of Pain Research.*2017;10: 591–600.
4. Bot-Robin V, Sendon S, Bourzofi K, Vaast P, Deken V, Dutoit P et al. Maternal Anxiety and Pain During Prenatal Diagnostic Techniques: A Prospective Study. *Prenatal Diagn.* 2012;32:562–568.
5. Ashoor G, Syngelaki A, Poon LCY, Rezende JC, Nicolaides KH. Fetal Fraction in Maternal Plasma Cell-Free DNA at 11–13 Weeks' Gestation: Relation to Maternal and Fetal Characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41: 26–32.
6. Ngan OMY, Yi H, Wong SYSW, Sahota D, Ahmed S. Obstetric Professionals' Perceptions of Non-Invasive Prenatal Testing for Down Syndrome: Clinical Usefulness Compared with Existing Tests and Ethical Implications. *BMC Pregnancy and Childbirth.*2017; 17:285.
7. Mikamo S, Nakatsuka M. Knowledge and Attitudes toward Non-Invasive Prenatal Testing among Pregnant Japanese Women. *Acta Med Okayama.*2015; 69(3):155-63.
8. Georgsson S, Sahlin E, Iwarsson M, Nordenskjöld M, Gustavsson P, Iwarsson E. Knowledge and Attitudes Regarding Non-Invasive Prenatal Testing (NIPT) and Preferences for Risk Information among High School Students in Sweden. *J Genet Couns.*2017;26(3): 447–454.
9. Gharaibeh H, Oweis A, Hamad KH. Nurses' and Midwives' Knowledge and Perceptions of Their Role in Genetic Teaching. *International Nursing Review.*2010; 57, 435–442.
10. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Cell-free DNA Screening for Fetal Aneuploidy. Committee Opinion Number 545). 2017.
11. Fact Sheet For Patients A Product Of The National Society Of Genetic Counselors (NSGC). Prenatal Special Interest Group and The National Center for Prenatal and Postnatal Resources/Lettercase. 2015.
12. Lo YMD, Corbetta N, Chamberlain PF, Rai V, Sargent IL, Redman CWG, et al. Presence of Fetal DNA in Maternal Plasma and Serum. *Lancet.*1997; 350:485–7.
13. Mackie FL, Hemming K, Allen S, Kilbya MD. The Accuracy of Cell-Free Fetal DNA-Based Non-Invasive Prenatal Testing in Singleton Pregnancies: A Systematic Review and Bivariate Meta-Analysis. *BJOG.*2017;124:32.
14. Summers AM, Langlois S, Wyatt P, Wilson RD. Prenatal Screening for Fetal Aneuploidy. The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC) Clinical Practice Guideline.2007;87:146-161.
15. Kotsopolou I, Tsoploua P, Mavrommatis K, Kroupis C. Non-Invasive Prenatal Testing (NIPT): Limitations on The Way to Become Diagnosis. *Diagnosis.*2015; 2(3): 141–158.
16. Gulland A. Non-invasive prenatal screening should be banned for sex selection, says ethics report. *BMJ.* 2017;356:j1071. doi: 10.1136/bmj.j1071
17. Nuffield Council on Bioethics. Non-invasive prenatal testing: ethical issues. Mart 2017. <http://nuffieldbioethics.org/>.
18. Taglauer ES, Wilkins-Haug L, Bianchi DW. Review: Cell-free Fetal DNA in The Maternal Circulation As an Indication of Placental Health and Disease. *Placenta.*2014;35:64–68. doi:10.1016/j.placenta.2013.11.014
19. Hahn S, Rusterholz C, Hosli I, Lapaire O. Cell-Free Nucleic Acids as Potential Markers for Preeclampsia. *Placenta.*2011; 32:17–20.
20. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Non-Invasive Prenatal Testing for Chromosomal Abnormality using Maternal Plasma DNA. Scientific Impact Paper.2014, No: 15.
21. Wang E, Batey A, Struble C, Musci T, Song K, Oliphant A. Gestational Age and Maternal Weight Effects on Fetal Cell-free DNA in Maternal Plasma. *Prenat Diagn.*2013;33:662–666.
22. Hemşirelik Yönetmeliği. Resmi gazete sayısı: 27515, Resmi gazete tarihi: 08.03.2010.
23. Organisation for Economic Co-Operation and Development (OECD). 2007. Guidelines for quality assurance in molecular genetic testing. <http://www.oecd.org/sti/biotech/38839788.pdf>.
24. Devers PI, Cronister A, Ormond Ke, Facio F, Brasington Ck, Flodman P. Noninvasive Prenatal Testing/Noninvasive Prenatal Diagnosis: The Position of The National Society of Genetic Counselors. NSGC Position Statements. *J Genet Couns.* 2013. doi:10.1007/s10897-012-9564-0.
25. Oepkes D, Yaron Y, Kozlowski P, Rego De Sousa MJ, Bartha LJ, Van Den Akker ES, et al. Opinion, Counseling for Non-Invasive Prenatal Testing (NIPT): What Pregnant Women May Want to Know. *Ultrasound Obstet Gynecol.*2014;44: 1–5. doi: 10.1002/uog.13394.
26. Cartier L, Murphy-Kaulbeck L. Counselling Considerations for Prenatal Genetic Screening. *J Obstet Gynaecol Can.* 2012; 34(5):489–493.
27. Genetik Hastalıklar Tanı Merkezleri Yönetmeliği. Resmi Gazete. 1998. Tarih: 10.06.1998, Sayı No: 23368.
28. World Health Organization (WHO). Review of Ethical Issues in Medical Genetics, Prenatal Diagnosis: Indications and Societal Effects.2003;62-63.

**Nonsteroid Antiinflamatuvlar İlaçların Kadın Üreme Sistemine Etkileri: Derleme****Effects of Nonsteroid Anti-Inflammatory Drugs on Female Reproductive System: Review**Neşe ÇÖLÇİMEN<sup>1</sup>

ORCID ID: 0000-0002-7695-3049

<sup>1</sup> Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji ABD**ÖZ**

Nonsteroid antiinflamatuvlar ilaçlar, ağrı kesici, ateş düşürücü, iltihap giderici, antitoksemik, antitrombotik, antikanserijenik ve kırıkta koruyucu etkilere sahip olan bağımlılık yapmayan bir ilaç grubudur. Dünyada en sık reçete edilen ilaç grupları içerisinde yer alırlar. 2013 yılı International Medical Statistic verilerine göre Türkiye'de 120 milyon Nonsteroid antiinflamatuvlar ilaç reçete edilmiştir. Bu ilaçlar, araziidonik asitten tromboksan ve prostaglandin yapımında katalizör görevi yapan siklooksijenaz enzimini inhibe ederler ve prostaglandin sentezini durdururlar. Bu şekilde inflamasyon ve ağrıya yol açacak olan mediyatörlerin salınımına engel olurlar. Nonsteroid antiinflamatuvlar ilaçların çoğu, düşük dozlarda analjezik, yüksek dozlarda antiinflamatuvlar özellik gösterirler. Dismenore, disfonksiyonel uterin kanama, erken doğum eylemi ve polihidramnios da bir tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadırlar. Bu derlemede, birçok etki mekanizmasına sahip olan Nonsteroid antiinflamatuvlar ilaçların hem obstetrik hem jinekolojik durumlarda yaygın olarak Kadın Doğum hekimlerince tercih edilmelerinden dolayı kadın üreme sistemi üzerindeki etkilerini gözden geçireceğiz.

**Anahtar Kelimeler:** Kadın üreme sistemi, nonsteroidal antiinflamatuvlar ilaçlar

**GİRİŞ**

Opioid analjezik ilaçlar dışında kalan analjeziklere farmakolojik etki profillerine uygun olarak Nonsteroid Antiinflamatuvlar Analjezikler (NSAİ) adı verilmektedir. Bu grup ilaçlar bağımlılık yapmadıklarından, ağrı kesici, ateş düşürücü, iltihap giderici, antitoksemik, antitrombotik, antikanserijenik ve kırıkta koruyucu etkilere sahip olup uyuşukluk ve bilinç bulanıklığı şeklinde nitelendirilen narkoz durumu oluşturmamışlardır. Ağrı tedavisinde tercih edilirler (1). İnflamasyonun dört ana belirtisi olan ağrı, ödem, kızarıklık ve ateşi giderebilirler (2). Dünyada en sık reçete edilen ilaç grupları içerisinde yer alırlar. 2013 yılı International Medical Statistic (IMS) verilerine göre Türkiye'de 120 milyon NSAİ reçete edilmiştir (3)

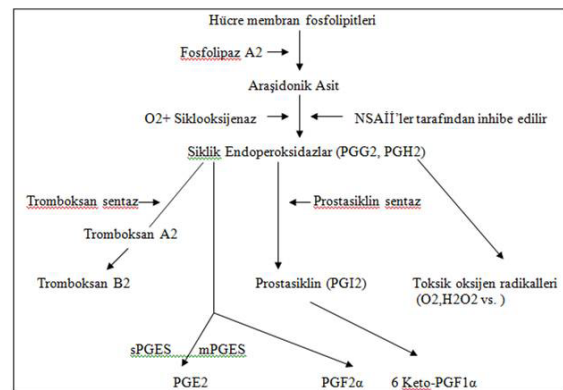
**Nonsteroid Antiinflamatuvlar İlaçların Etki Mekanizmaları**

Prostanoidler; prostaglandinler (PG), prostasiklinler (PGI<sub>2</sub>) ve tromboksanı (Tx) içeren biyolojik olarak aktif bir ailedir. Anahtar enzim prostaglandin endo peroksidaz sentaz (PGHS), diğer adıyla siklooksijenaz (COX) enzimidir (Şekil 1).

**ABSTRACT**

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are a non-addictive drug group with analgesic, antipyretic, anti-inflammatory, antitoxic, antithrombotic, anticarcinogenic and chondroprotective effects. They are included in the most frequently prescribed drug groups in the world. According to the International Medical Statistic data, 120 million Nonsteroidal anti-inflammatory drugs were prescribed in Turkey in 2013. The mechanisms of action of these drugs, inhibit the cyclooxygenase enzyme which catalyzes the production of thromboxane and prostaglandin from arachidonic acid and stops the synthesis of prostaglandin. In this way they prevent the release of mediators that will lead to inflammation and pain. Most Nonsteroidal anti-inflammatory drugs have analgesic at low doses, anti-inflammatory properties at high doses. Dysmenorrhea, dysfunctional uterine bleeding, preterm labor and polyhydramnios are also used as a treatment option. In this review, we will evaluate the effects of Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, which have many mechanisms of action, on female reproductive system because they are widely preferred in obstetric and gynecological situations.

**Keywords:** Female reproductive system, nonsteroidal anti-inflammatory drugs



Şekil-1: Prostaglandin sentezi (sPGES; sitozolik prostaglandin E sentaz mPGES; mikrozomal prostaglandin E sentaz) (12)

Bu enzimin COX-1 ve 2 olmak üzere 2 major izoformu vardır. Son çalışmalarda COX-3 izoformundan da bahsedilmektedir. COX-1, normal bazal şartlarda dokularda bulunur ve mide mukozasının korunması, vasküler hemostasis, platelet agregasyonu ve böbrek fonksiyonlarında rol alır.

**Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:**

Ad Soyad: Neşe ÇÖLÇİMEN

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji ABD

E-mail: colcimennese@hotmail.com

Başvuru tarihi: 29.01.2018

Kabul tarihi: 03.05.2018

COX-2'nin bazal şartlarda ekspresyonu oldukça sınırlı olduğundan, dokularda saptanamaz ve indüklenabilir form olarak nitelendirilir. İnflamasyon ve hücre transformasyonu esnasında ortaya çıkar ve bu süreçlerde rol alır (4). NSAİİ'lerin asıl etki mekanizmaları COX enzimini inhibe etmektedir. NSAİİ'ler bu enzime etki mekanizmalarına göre Non-selektif ve selektif COX-2 inhibitörleri olmak üzere 2 ana gruba ayrılırlar (5). Diğer olası etki mekanizmaları; hücre zarı, lenfosit, nötrofil, granülosit-monosit fonksiyonlarının, lizozomal enzim salınımının baskılanması, serbest oksijen radikallerinin (hidrojen peroksit) oluşumunun inhibisyonu veya daha zararsız moleküllere dönüştürülmesi, kompleman aktivasyonunun inhibisyonu, kininlerin aktivite ve artışının baskılanması, lipooksijenaz inhibisyonu ile lökotrienlerin sentezini azaltmak, inflamatuvar hücrelerin fonksiyonlarını ve çoğalmalarını baskılamaktır (6).

### Menstrüel Siklus

Endometrium ve myometrium PG sentezi yapabilirler (7). Endometriyal PG'ler seks steroidlerinin kontrolü altında üretilirler. Steroidlerdeki azalma, progesteronun PG sentezine karşı inhibitör etkisini ortadan kaldırır ve lokal PG artışı görülür. Ovulasyondan sonra endometriumda östrojen ve progesteronun etkisiyle proliferasyon fazından sekresyon fazına geçerken Prostaglandin F2 (PGF2α veya F2α) üç katı kadar artar ve bu artış menstrüasyona kadar devam eder. PG'ler sekretuar fazda endometriyumda birikirler ve arteriollerde lokal vazokonstriksiyon yaparak menstrüel kanamanın olmasına katkıda bulunurlar. Arteriyollerde meydana gelen lokal vazokonstriksiyon fonksiyonel tabakaya kan akımının azalmasına ve lokal hipoksiye neden olur. Sonuçta kan damarlarında nekroz ve kanama görülür (8). PGF2α ayrıca endometrial dokunun atılımına yardımcı olan myometrial kasılmaları başlatır. Bu kasılmalar bazı kadınlarda dismenoreye neden olur (9).

PGF2α myometrium kasılmasına, vazokonstriksiyona ve iskemiyeye; Prostaglandin E2 (PGE2 veya E2) sinir uçlarının hipersensitivitesine yol açar. Bunun sonucunda da ağrı (dismenore) hissedilebilir (7).

NSAİİ'ler endometrial PG'leri (PGE2 ve PGF2α) inhibe ederek menstrüel kanama miktarını ve dismenoreyi azaltırlar. Dismenore ve disfonksiyonel uterin kanama (DUK) tedavilerinde NSAİİ'ler bir tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadırlar (Tablo 1).

**Tablo 1:** Jinekolojik ve obstetrik endikasyonlarda NSAİİ'lerin kullanımı

<b>Dismenore</b>	Ibuprofen, Naproksen, Fenoprofen, Ketoprofen, Mefenamik asit, Meklofenamat, İndometazin, Tolmetin, Diklofenak, Etoldolak, Diflusal, Meloksikam, Piroksikam (30)
<b>PMS</b>	NSAİİ
<b>Endometriozis</b>	NSAİİ (Etkinliği gösterilememiş denenebilir)
<b>KPA</b>	NSAİİ
<b>DUK</b>	NSAİİ (Gruplar arasında etkinlik açısından farklılık yok)
<b>Pre-ET</b>	Piroksikam (16)
<b>Gebelik</b>	<b>Ağrı kesici, ateş düşürücü, inflamasyon giderici:</b> Parasetamol (antiinflamatuvar etkinlik yok), İbuprofen, Naproksen, Diklofenak, Fenoprofen, Flurbiprofen, İndometazin, Meklofenamat, Piroksikam, Sulindak <b>Diğer endikasyonlar (AFS, preeklampsi profilaksi):</b> Asetilsalisilik asit (düşük doz) (22)
<b>Pretem Eylem</b>	İndometazin, Sulindak, Ketorolak, Mefenamik asit, Nimesulid, Celecoxib, Rofecoxib (4)
<b>Polihidramnios</b>	İndometazin, Diklofenak, İbuprofen, Naproksen, Ketoprofen (24), Sulindak (29)

PMS; Premenstrüel sendrom KPA; Kronik pelvik ağrı ET; Embriyo transferi DUK; Disfonksiyonel kanama AFS; Antifosfolipid Sendrom

### Ovulasyon

Ovulasyon, LH yükselmesinin tetiklediği döllenilme kapasitesine sahip oositin atılımının gerçekleştiği kompleks bir süreçtir. Folikül rüptürü ve oosit atılımı için periovulatuvar folikülden PG üretilmesi gereklidir. PGE2 ovulatuvar PG'ler içinde anahtar bir rol oynar. PG'ler dokunun yeniden şekillendirilmesi, steroid sentezi ve luteinize folikülün neovaskülarizasyonun regülasyonunda rol oynarlar. PGE2 üretimi ovulatuvar gonadotropin yükselmesi ile periovulatuvar folikülden Granülosa hücrelerinde PG Sentaz enzimin ekspresyonunun indüklenmesiyle başlar. Fosfolipaz A2 membran fosfolipidlerinden Araşidonik Asidi de novo olarak sentezler ve bu hücreler tarafından alınır. COX-1 ve COX-2, Araşidonik Asidi PGH2'e dönüştürür daha sonrada PGE Sentaz ile PGE2 sentezlenir.

PGE2 seviyeleri foliküller sıvıda artar ve bu bu folikül rüptürü için gereklidir (10).

Non-selektif ve selektif COX-2 inhibitörleri ratlarda ovulasyon gecikmesine ve folikül rüptüründe başarısızlığa neden olurlar. İnsanda da COX-2 inhibisyonu folikül rüptürünü geciktirerek ovulasyon üzerine lokal etkilidir. Bu nedenle insanda folikül maturasyonunu ve luteoliz NSAİİ'ler tarafından inhibe edilir (11).

### İmplantasyon

PG'lerin embriyo implantasyonunda önemli rolleri vardır. COX-1, COX-2, cPGES, mPGES 1-2 ve PGI2' sentaz insan, fare ve ratlarda implantasyon penceresinde ekspresse edilirler (12).

Progesteronun indüklediği desidualizasyona PG'lerde katılır. PG'ler stromal hücrelerin desidualizasyonunda gereklidirler. PGE2 ve PGF2α bu süreçte rol oynayan ana PG'lerdir, PGI2' ninde katkısı mevcuttur. PG'ler stromal fibroblastların sekretuar, epitel benzeri desidual hücrelere dönüşümünde rol oynarlar. COX-2 progesteronun uyardığı epitelial-mezenşimal dönüşümde rol alan Snail transcription repressor regülasyonunda rol oynar. PG'ler muskuler kontraktilitenin bir mediatörü olarak da bilinirler ve embriyonun tuba uterinalarda transportunu sağlarlar. PG'ler düz kasların hem kasılmasına hem de gevşemesine aracılık ederler. COX-2, PGES ve İnozitol Fosfat (IP) reseptörlerinin insan fallop tüplerinden ekspresse edildiği ve burada tuba uterinaların düz kasları üzerinde otokrin regülasyon olarak görev yaptıkları rapor edilmiştir (12). Embriyo gelişiminde de PG'lerin rolü vardır. COX-1, COX-2 ve PGI2'in 4 hücreli embriyo da farenin iç hücre kitlesi ve trophoektodermden de ekspresse edildiği rapor edilmiştir (13)

PGI2'nin antiapoptotik bir faktör olarak blastosit hücre apoptozisini regüle etmekte olduğu rapor edilmiştir (12). PGI2 ve PGE2 embriyo gelişiminde önemli bir rol oynarlar. mPGES mRNA embriyo gelişiminin preimplantasyon aşamasında tüm safhalarda tesbit edilir. PGE2 trofoblast invazyonunda rol alır, extravillöz trofoblast hücrelerinin fonksiyonunu inhibe ederek, aşırı trofoblast proliferasyon ve migrasyonunu engeller (14).

NSAİİ'ların embriyo transportu, implantasyon, plasenta gelişimi ve gebeliğin ilerleyen safhalarına PG'in sentezini inhibe ederek etki ettikleri ve embriyo ölümüne neden oldukları hayvan modellerinde gösterilmiştir (14).

Ancak inekler üzerinde yapılan bir çalışmada Embriyo Transfer (ET) öncesi tek doz ibuprofen kullanımının belirgin şekilde implantasyon oranını arttırdığı belirtilmiştir (15).

İnsanlarda IVF/ICSİ sikluslarında ET öncesi NSAİİ lardan piroksikam'ın verildiği çalışmada (16), piroksikam verilen grupta kontrol grubuna göre implantasyon ve gebelik oranlarında belirgin fark olduğunu bildirmelerine rağmen indometasin kullanılarak yapılan çalışmada (17), indometasin kullanılan grupta, kontrol grubu arasında implantasyon ve gebelik oranları açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Literatür tarandığında yüksek doz NSAİİ kullanımında implantasyonun engellenmesi ihtimali olmakla birlikte düşük doz NSAİİ kullanımında implantasyon oranlarını düzeldiğini bildiren yayınlarda mevcuttur.

### Gebelik ve Doğum

NSAİİ'ler gebelikte ağrı kesici, ateş düşürücü ve iltihap giderici özelliklerinden dolayı kas ve eklem rahatsızlıklarında, romatizmal hastalıklarda yaygın olarak kullanılırlar. Ayrıca obstetrik komplikasyonlardan; erken doğum eylemi ve semptomatik polihidramniosda da kullanılmaları sözkonusudur. Gebelikte kullanımında dayanan temel ilke Food and Drug Administration (FDA)'na göre birinci ve ikinci trimesterde B/C kategorisinde, üçüncü trimesterde D kategorisinde olmalarıdır (2).

NSAİİ'leri erken gebelik döneminde kullananlarda yapılan restrosetif vaka-kont-



rol ve kohort çalışmalarında spontan abortus riskinin artmış olduğu ve bu risk artışının konsepsiyon döneminde ilaçları kullananlarda ve bir haftadan daha uzun süre ilaç kullananlarda daha belirgin olduğu bildirilmiştir (14,18-20).

Yine erken gebelikte NSAİİ kullanımının konjenital anomali görülme insidansını arttırdığı bildirilmiştir. Yapılan hayvan çalışmalarında ratlara terapötik dozun 5 katı (çok yüksek) doz NSAİİ verilmesi sonucu kontrol grubu ratlardan çok daha fazla oranda santral sinir sistemi, iskelet sistemi ve vasküler sistemi de içeren malformasyona rastlanmıştır. Benzer bulgular fare, tavşan, maymun ve köpekte de tesbit edilmiştir (21). İnsanda yapılan retroseptif vaka-kontrol ve kohort çalışmalarında yarık dudak, kardiyak anomali (özellikle ventriküler septal defekt), gastroşizis gibi konjenital anomalilerin riskini artırdığı bildirilmiştir (22).

Gebelikte PG'ler; plasenta, fetal membranlar ve myometriyumda üretilirler. COX-2 mRNA gebelik boyunca ve doğumda bu dokularda artar. Ancak COX-1 gebelik boyunca sabit kalır. COX-2 fetal membranlardan PG'lerin salınımından sorumludur (23). Doğum başlamadan önce fetal membranlar, koryon-desidua ve myometriyumda COX-2 en yüksek seviyeye çıkar. Bu nedenle Preterm eylem tedavilerinde selektif COX-2 inhibitörleri (sulindak, nimesulid ve celecoxib) daha az fetal ve maternal yan etkilerinden dolayı önerilmektedir (22). Ayrıca indometazin preterm eylem tedavilerinde yaygın olarak kullanılan ve bu konuda üzerinde en fazla çalışma yapılan PGS inhibitörüdür (24).

Doğum öncesi ve esnasında uterusu inflamasyon benzeri olaylar ortaya çıkar. PG'ler ve sitokinler artar (23). PG'ler, servikal stromaya lökosit ve makrofaj infiltrasyonu sağlayarak kemotaktik ajan gibi de etki ederler. Bu inflamatuvar hücreler servikal yumuşama ile ilgili ekstrasellüler matrikste değişikliklere neden olan özel yıkıcı enzimlerin kaynağını oluştururlar (25). NSAİİ bu inflamatuvar süreci inhibe ederek gebelik süresini ve doğum sürecini uzatırlar, bu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (26).

Diğer yönden uterus üzerine oksitosinin etkisini başlatmada, uterin kontraksiyonları başlatmada ve servikal olgunlaşmada da PG'ler önemli mediatörlerdir. Doğuma hazırlık aşamasında uterusda PG'ler ve predominant olarak PG12'ler üretilir. Başlıca uterotonik PG'lerden PGE2 ve PGF2α'nın sentezi artar. Bu PG'ler myometriyum hücreleri arasındaki "gap junction" sayısını ve myometrial hücrelere kalsiyum bağlanmasını önleyerek intrasellüler kalsiyum yoğunluğunu artırır ve uterin kontraksiyonlara neden olurlar (27,28).

NSAİİ sadece PG sentezini inhibe etmemekte aynı zamanda diğer mekanizmalarla da uterin kontraktilete üzerine etki etmektedirler. Düz kas hücrelerinde kalsiyum kanallarını inhibe etmekte ve tüm hücrelerin sitozolünde inaktif şekilde bulunan, hücre fonksiyon regülasyonunda görevli olan Transkripsiyon faktörü NF-κB'ye düz kaslarda etki ederek, bunun aktivitesini inhibe etmekte ve uterin kontraktileteyi azaltmaktadır (23).

Semptomatik polihidramniosta, amniyon sıvı volümünü azaltmada NSAİİ'lar bir tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır.

NSAİİ'ların böbrek üzerindeki toksik etkileri COX-2'yi inhibe ederek PG sentezini bloke etmek yoluyla olur. PGE2 hem intrarenal vasküler tonusu hem de su ve tuz dengesini düzenler. PGE2, vazodilatör özelliklere sahip olduğundan angiotensin II, katekolaminler, vazopressin ve endotelin gibi vazokonstriktör maddelerin etkisine karşı koyar. PGE2'nin katkılarıyla glomerüler filtrasyon hızı ve renal perfüzyon regüle edilir (4).

NSAİİ 'lar fetal arjinin vazopresin sekresyonunu da uyarır ve bunu sonucunda vazopresinin indüklediği antiürezis oluşur. Böbrek kan akımı ve fetal üriner üretim azalır. Ayrıca fetal akciğer sıvı üretimini inhibe eder ve emilim oranını artırır. Böylece amniyon sıvı volümünde azalma oluştururlar (29).

Obstetrik ve jinekolojik endikasyonlarda NSAİİ'lar kullanımları Tablo 2'de özetlenmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Satılmış M, Bilgili A. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların yeni kullanım seçenekleri. Derleme. Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 2013; 10(1): 63-71.
2. Özbudak H, Ünal AZ, Sabuncuoğlu S. Gebelikte non-steroidal antiinflamatuvar ilaçların kullanımının değerlendirilmesi. Marmara Pharmaceutical Journal, 2016; 20: 64-71.
3. Eminler AT, Uslan MI, Köksal AŞ, Parlak E. Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçların üst gastrointestinal sistem yan etkileri ve önlenmesi. Güncel Gastroenteroloji, 2014; 18(3): 333-8.
4. Antonucci R, Zaffanello M, Elisabetta P, Porcella A, Cuzzolin L, Dolores Pilloni M et al. Use of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs in Pregnancy. Impact on the Fetus and Newborn. Current Drug Metabolism, 2012; 13(4): 474-90.
5. Modi CM, Mody SK, Patel HB, Dudhatra GB, Kumar A, Avale M. Toxicopathological overview of analgesic and anti-inflammatory drugs in animals. Journal of Applied Pharmaceutical Science, 2012; 02(01): 149-57
6. Duman EN. NSAİİ ilaçların kronik ağrı tedavisinde yeri. Klinik Gelişim Dergisi, 2007; 20(3): 145-9.
7. Jolin JA, Rapkin A, Pelvik ağrı ve dismenore. Ed. Berek JS, MD, Novak Jinekoloji, İzmir, Nobel Tıp Kitabevi, 2004; 421-48.
8. Taşkın L. Üreme siklusu anomalileri. Doğum ve Kadın Sağlığı Hemşireliği, 8. Baskı, Ankara, Sistem Ofset Matbaacılık, 2007; p.575-7.
9. Schorge JO, Schaffer JI, Halvorsan LM, Hoffman BL, Bradshaw KD, Cunningham FG. Üreme endokrinolojisi, Williams Jinekoloji, 1. Baskı, Hadımköy-İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2010; p.330-61.
10. Duffy DM, Dozier BL, Seachord CL. Prostaglandin Dehydrogenase and Prostaglandin Levels in Periovarian Follicles: Implications for Control of Primate Ovation by Prostaglandin E2. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2005; 90(2): 1021-7.
11. Thill M, Becker S, Fischer D, Cordes T, Hornemann A, Diedrich K, et al. Expression of Prostaglandin Metabolising Enzymes COX-2 and 15-PGDH and VDR in Human Granulosa Cell. Anticancer Research. 2009; 29: 3611-8.
12. Salleh N. Diverse Roles of Prostaglandins in Blastocyst Implantation. Scientific World Journal, 2014; 968141.
13. Huang JC, Wun WSA, Goldsby JS, Matijevic-Aleksic N, Wu KK. Cyclooxygenase-2-derived endogenous prostacyclin enhances mouse embryo hatching. Human Reproduction, 2004; 19(12): 2900-6.
14. Daniel S, Koren Gideon, Lunenfeld E, Bilenko N, Ratzon R, Levy Amalia. Fetal exposure to nonsteroidal anti-inflammatory drugs and spontaneous abortions. CMAJ, 2014; 186(5): 177-82.
15. Elli M, Gaffuri B, Frigerio A, Zanardelli M., Covini D., Candiani M, Vignali M. Effect of a single dose of ibuprofen lysinate before embryo transfer on pregnancy rates in cows. Hum Reprod. 2001; 121(1): 151-4.
16. Moon HS, Park SH, Lee jo, Kim KS, Joo BS. Treatment with piroxicam before

- embryo transfer increases the pregnancy rate after in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril*. 2004; 82 (4): 816-20.
17. Bernabeu R, Roca M, Torres A, Ten J. Indomethasin effect on implantation rates in oocyte recipients. *Hum Reprod*. 2005 (Epub ahead of print).
18. Nakhai-Pour HR, Broy P, Sheehy O, Berard A. Use of nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *CMAJ*, 2011; 183: 1713–20.
19. Nielsen GL, Sorensen HT, Larsen H, Pedersen L. Risk adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case- control study. *BMJ*, 2001; 322 (7281): 266-70.
20. Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *BMJ*, 2003; 327 (7411): 368.
21. Collins E. Maternal and fetal effects of acetaminophen and salicylates in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1981; 58: 57-62.
22. Bloor M, Paech M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the initiation of lactation. Review. *Anesth Analg*. 2013; 116(5): 1063-75.
23. Loudon JAZ, Groom KM, Bennett PR. Prostaglandin inhibitors in preterm labour. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 2003; 17(5): 731–44.
24. Schafer C, Peters P and Miller RK. *Drugs During Pregnancy and Lactation. Treatment options and risk assessment*. 2007. Second edition. Typeset by Charon Tec Ltd (A Macmillan Company), Chennai, India.
25. Rusell KP, Biswas MK. The course and conduct of normal labour and deliver. In: Pernol MC editors. *Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment*. Norwalk : Appleton and Lange, 1991; 198-224.
26. Kökçü A, Üstün C, Çokşenim Ş, Balat Ö. Gebe Ratlara Uygulanan Diklofenak Sodyum'un Fetüs Sayısı ve Gebelik Süresine Etkisi. *T Klin Jineköl Obst*. 1992; 2: 295-7.
27. Karadağ Öİ. Miadında gebelerde membran sweeping'in gebelik süresine etkisi: randomize kontrollü çalışma. *Uzmanlık Tezi*. İstanbul, 2007.
28. Arias F. Pharmacology of Oxytocin and Prostaglandins. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 2000; 43(3): 455-68.
29. Hamza A, Herr D, Solomayer EF, Solomayer GM. Polyhydramnios: Causes, Diagnosis and Therapy. Review. *Geburtsh Frauenheilk*, 2013; 73: 1241–6.
30. Topçu Akduman A, Budur OÇ. Primer Dismenorede Tedavi Yaklaşımları. *Derleme. Anadolu Klin*. 2016; 21(3): 235-40.

**Preterm Doğum Riski Olan Gebeliklerin Yönetiminde Kanıta Dayalı Yaklaşımlar****Evidence Based Approaches in Managing Pregnancy With Preterm Birth Risk**Tuba AKTEPE <sup>1</sup>Nuriye BUYUKKAYACI DUMAN <sup>2</sup>

ORCID ID: 0000-0002-4530-3588

ORCID ID: 0000-0002-4246-3607

<sup>1</sup> Hitit Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik AD, Yüksek Lisans Programı, Çorum, Türkiye<sup>2</sup> Hitit Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu, Hemşirelik Bölümü, Çorum, Türkiye**ÖZ**

Preterm doğum riski bulunan gebelikler, doğum eylemi sırasında ve sonrasında hem anne hem de bebek sağlığı açısından riskler taşımaktadır. Bu riskli tabloların en uygun ve doğru uygulamalarla yönetilmesi kadının ve bebeğinin sağlığı açısından oldukça önem taşımaktadır. Bu sürecin etkili ve uygun olan müdahalelerle yönetilmesine ilişkin iyi düzeyde kanıtların ortaya çıkarılması gerekmektedir. Bu derlemede preterm doğum riski olan kadınların gebelik sürecinin yönetimi ve preterm doğumun yenidoğan sağlığı üzerine etkileri açısından kanıta dayalı yapılan çalışmaların tartışılması amaçlanmıştır. Preterm doğum riski taşıyan gebeliklerin yönetilmesinde kanıta dayalı iyi düzeyde veriler; fetüsün akciğer gelişiminin hızlandırılması açısından kortikosteroid kullanımı ve USG muayenesi sonucunda kısa serviks olduğu tespit edilen veya önceki doğumunun preterm olması gibi durumlarla artmış preterm riski taşıyan kadınlarda progesteron kullanımı yönündedir. Preterm doğum riskinin azaltılmasına yönelik, 20. haftadan önce gebe enfeksiyon tarama-tedavi programları ve kısa serviks olduğu tespit edilen kadınlara servikal pesser uygulamasına ilişkin kanıtlar bulunmakta olup servikal serklaj uygulaması noktasında ise invaziv girişim olması nedeniyle tartışmalar devam etmektedir. Yenidoğan sağlık sorunlarını iyileştirmek için kortikosteroid dozlarının tekrarlanması, kortikosteroid kullanımına Tirotropin Salgılatıcı Hormon eklenmesi, preterm doğumu önlemek için siklooksijenaz inhibitörlerinin, betamimetiklerin kullanılması ve serviks ultrasonunun önerilmesine ilişkin çalışmalar yetersizdir. Evde veya hastanede yatak istirahati ve preterm doğum belirtileri olan gebelerin tedavisinde fetal fibronektin testinin kullanılmasına yönelik destekleyici ya da çürütücü yeterli kanıt bulunmamaktadır. Bunun yanı sıra konuyla ilgili çalışmalarda magnezyum sülfat, oksitosin reseptör antagonistleri, kalsiyum kanal blokerleri ile yapılan bakım tedavisinin preterm doğumu önlemeye ilişkin etkisiz olduğu bildirilmektedir. Bitkisel çaylar, diyet takviyeleri, aşılar, emosyonel durum, fiziksel aktivite ve egzersiz, sosyal destek varlığı, mevcut kronik hastalıklar, obezite, akupunktur, yoga ve meditasyon gibi integratif tıp uygulamalarının gebelik süresi ve preterm doğuma etkisine yönelik kanıtlar yetersiz düzeydedir ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Preterm Doğum, Gebelik, Kanıta Dayalı Yaklaşımlar**ABSTRACT**

Pregnancies with a risk of preterm birth carry risks both during and after child-birth in terms of both maternal and infant health. The management of these risky tables with the most appropriate and proper practices is very important for the health of the woman and her baby. A good level of evidence for the management of this process with effective and appropriate intervention is needed. In this review, it is aimed to discuss the studies made on the basis of evidence in terms of the effects of preterm delivery on the management of the pregnancy period and the newborn health of women who are at risk of preterm birth. Preterm birth is administered at a good level based on blood in the management of pregnancies bearing risk; the use of corticosteroids in accelerating the development of fetal lungs and the use of progesterone in women with increased preterm exacerbations, such as the presence of short cervical shortening as a result of USG examination or preterm birth of previous birth. There is evidence of cervical pessary practice for women who are diagnosed with pregnancy infection screening and treatment programs before the 20th week to reduce preterm delivery risk and women with a short cervix, and discussions are continuing due to invasive intervention at the point of cervical cerclage application. Repeated doses of corticosteroids to improve neonatal health problems, the addition of thyrotropin-releasing hormone to corticosteroid use, the use of cyclooxygenase inhibitors, the use of betamimetics, and cervical ultrasonography to prevent preterm delivery are inadequate. There is insufficient evidence to support or refute the use of fetal fibronectin testing in the treatment of pregnancies with bed rest and preterm birth indication at home or in the hospital. In addition to this, it has been reported that treatment with magnesium sulphate, oxytocin receptor antagonists, calcium channel blockers in the related studies is ineffective in preventing preterm birth. Evidence for the effect of gestational age and preterm birth on integrative medicine applications such as herbal teas, dietary supplements, vaccinations, emotional status, physical activity and exercise, social support, existing chronic diseases, obesity, acupuncture, yoga and meditation are inadequate and need further work It is heard.

**Keywords:** Preterm birth, pregnancy, evidence-based approaches**Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:**

Ad Soyad: Tuba AKTEPE

Hitit Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik AD, Yüksek Lisans Programı, Çorum, Türkiye

E-mail: : Tubaaktepe1994@gmail.com

Başvuru tarihi: 25.06.2018

Kabul tarihi: 04.05.2018

## GİRİŞ

Son 10 yıl içerisinde artış gösteren kanıta dayalı uygulamalar (1), bakıma ilişkin klinik herhangi bir problemin çözümünde, klinik profesyonellik, değerlendirme, hastanın istekleri ile birlikte en iyi ve en yeni kanıtları içeren karar verme sürecini kapsamaktadır (2). Gebelik, kadının bedeninde fizyolojik olarak doğum eyleminin gerçekleşebilmesi için bir takım değişiklikleri beraberinde getiren özel bir süreçtir. Bu süreç içerisinde doğum eyleminin 37.gebelik haftasından önce gerçekleşmesi ve bebeğin canlı olarak dünyaya gelmesi preterm doğumu tanımlamaktadır. Dünya Sağlık Örgütüne (DSÖ) göre preterm doğum, yenidoğanın kilosuna bakılmaksızın doğum eyleminin 37. gebelik haftasından daha önceki süreçte başlamasıdır.

DSÖ, her sene dünyada 15 milyon bebeğin preterm olarak doğduğunu ve bu sayısında giderek yükselmekte olduğunu tahmin etmektedir (3). DSÖ'nün 2012 yılında yayımladığı 'Born Too Soon' Erken Doğum Hakkında Küresel Eylem Raporuna göre ülkemizde ise prematüre doğum oranı %11.97 olarak belirtilmiştir (4). Tıp alanında ve teknolojiye meydana gelen büyük ilerlemelere rağmen sosyoekonomik açıdan gelişmiş ülkelerde bile preterm doğum oranının azalmadığı bilinmekte olup gelişmiş ülkelerde %5-9 ve Amerika Birleşik Devletleri'nde %12-13 gibi preterm doğum oranlarının olduğu bilinmektedir (5).

Giderek artış gösteren preterm doğum olguları önemli bir halk sağlığı problemi olup, normal gebelik haftası öncesinde doğan bebekte ciddi komplikasyonlar, hastanede kalışların ve tekrar yatışların artması, morbidite ve mortalite gibi istenmeyen olumsuz sonuçlar ortaya çıkabilmektedir (6). Aynı zamanda aile içinde duygusal ve psikolojik olarak olumsuz bir süreçtir (7). Manav ve Yıldırım (2010), preterm doğan bebekler ile termde doğan bebeklerin annelerinin, bebeklerini nasıl algıladıkları üzerine yaptıkları araştırmada, preterm doğum yapmış olan annelerin algısının negatif yönde olduğunu belirtmişlerdir (8).

Bu doğumların büyük bir kısmı kendiliğinden gerçekleşirken, diğer kısmı ise tıbbi veya tıbbi olmayan bazı nedenlerden dolayı erken doğum indüksiyonu veya sezaryen doğumdan kaynaklanmaktadır (9). Özellikle son 20 yıl içerisinde önemli artışın gözlemlendiği preterm doğumun nedenleri multifaktöryel olup, anne adayının gebelik sürecinde herhangi bir tıbbi problem karşısında erken doğum seçeneğine başvurması, infertilite tedavisinde etkin ve yaygın olarak kullanılan yardımcı üreme tekniklerinin kullanımındaki artış sonucunda çoğul gebeliklerde artışın olması preterm doğumu arttıran temel nedenlerdir (10). Öyküsünde preterm doğum olan kadın, beden kitle indeksinin normalin altında olması, sigara veya alkol gibi zararlı alışkanlıkları, mevcut kronik hastalıklar, çoğul gebelikler, kadının kilosunun fazlalığı ya da aşırı zayıflık gibi tablolar preterm doğuma ilişkin risk faktörleridir (11). Normal gebelik haftası öncesinde dünyaya gelen bebekler, sağlık sonuçları bakımından termde doğan bebeklerle kıyaslandığında daha kötü bir tabloyla karşı karşıya kalabilmektedirler. Bu kötü sonuçlardan bazıları ise, yaygın enfeksiyon veya sepsis, nörolojik ve gelişimsel bozukluklar, kanamalar ve özelliklede sürfaktan eksikliğine bağlı gelişen respiratuar distres sendromu (RDS) görülebilir (12).

Preterm doğum riski taşıyan gebeliklerin yönetilmesinde kanıta dayalı iyi düzeyde veriler; fetüsün akciğer gelişiminin hızlandırılması açısından kortikosteroid kullanımı ve USG muayenesi sonucunda kısa serviks olduğu tespit edilen veya önceki doğumunun preterm olması gibi durumlarla artmış preterm riski taşıyan kadınlarda progesteron kullanımı yönündedir(12, 15, 17, 33). Preterm doğum riskinin azaltılmasına yönelik, 20. haftadan önce gebe enfeksiyon tarama-tedavi programları ve kısa serviks olduğu tespit edilen kadınlara servikal pesser uygulamasına ilişkin kanıtlar bulunmakta olup servikal serklaj uygulaması noktasında ise invaziv girişim olması nedeniyle tartışmalar devam etmektedir(37). Yenidoğan sağlık sorunlarını iyileştirmek için kortikosteroid dozlarının tekrarlanması, kortikosteroid kullanımına Tirotropin Salgılatıcı Hormon (TRH) eklenmesi, preterm doğumu önlemek için siklooksijenaz (COX) inhibitörlerinin, betamimetiklerin kullanılması ve serviks ultrasonunun önerilmesine ilişkin çalışmalar yetersizdir(6, 14, 18, 21,

22). Çoğul gebeliği olan kadınlarda profilaktik oral betamimetik kullanılması, evde veya hastanede yatak istirahati ve preterm doğum belirtileri olan gebelerin tedavisinde fetal fibronektin testinin kullanılmasına yönelik destekleyici ya da çürütücü yeterli kanıt bulunmamaktadır (32, 38, 40). Risk skorlama sistemlerinin preterm doğumu önlemedeki rolü ise bilinmemektedir (39). Bunun yanı sıra konuyla ilgili çalışmalarda magnezyum sülfat, oksitosin reseptör antagonistleri (atosiban), kalsiyum kanal blokerleri ile yapılan bakım tedavisinin preterm doğumu önlemeye ilişkin etkisiz olduğu bildirilmektedir(27, 28, 30, 36). Bitkisel çaylar, diyet takviyeleri, aşılar, emosyonel durum, fiziksel aktivite ve egzersiz, sosyal destek varlığı, mevcut kronik hastalıklar, obesite, akupunktur, yoga ve meditasyon gibi alternatif tıp uygulamalarının gebelik süresi ve preterm doğuma etkisine yönelik kanıtlar yetersiz düzeydedir ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

Perinatal mortalite ve morbidite üzerinde önemli ölçüde etkiye sahip olan preterm doğumun mümkün olan en erken evrelerinde tanımlanarak uygun olan tıbbi müdahale ile oluşabilecek komplikasyonların en aza indirilmesi gerekir (13). Bu sürecin etkili ve uygun olan müdahalelerle yönetilmesine ilişkin iyi düzeyde kanıtların ortaya çıkarılması gerekmektedir. Bu derlemede preterm doğum riski olan kadınların gebelik sürecinin yönetimi ve preterm doğumun yenidoğan sağlığı üzerine etkileri açısından kanıta dayalı yapılan çalışmaların tartışılması amaçlanmıştır.

### **Bu derlemede aşağıdaki sorulara yanıt arandı:**

- Preterm doğum riski taşıyan gebeliklerin yönetiminde yapılan kanıta dayalı çalışmalar nelerdir?
- Preterm doğum riski taşıyan gebeliklerin yönetiminde kanıta dayalı uygulamaların etkinliği nedir?

Kortikosteroid Doz Tekrarı, Tirotropin Salıcı Hormon, Ambroksol ve Terbutalin Pompa Bakım Terapisi

Termden önce doğan özelliklede 32. gebelik haftasından önce dünyaya gelen bebekler respiratuar distres sendromu (RDS) ve buna bağlı komplikasyonlar bakımından büyük ölçüde risk altındadırlar (14). Pulmoner alveollerin açıklığını, alınan havanın akciğerlere geçişini kolaylaştıran böylece de yenidoğanın oksijenlenmesini sağlayan pulmoner sürfaktanın eksikliği veya fonksiyonunda meydana gelen bozulmalar respiratuar distres sendromunu tanımlamaktadır (15). Bebeklerde yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde kalma süresinin uzaması, maliyetli tedavi, istenmeyen ve ciddi komplikasyonlara neden olabilen preterm doğum, aynı zamanda RDS, nekrotizan enterokolit (NEK) ve intraventriküler kanama (İVK) gibi olumsuz tablolarında görülme riskini artırmaktadır (16,17). Antenatal süreçte gebe kadına uygulanan kortikosteroid tedavisinin prematüre doğan bebeklerde gelişme riski taşıyan RDS, NEK ve İVK sıklığını azalttığı bilinmektedir (17). Kortikosteroid tedavisinde betametazon ve deksametazonun kullanımına ilişkin güncel gelişmeleri inceleyen Antalyalı ve Sezik (2012), yenilerde betametazonun deksametazona göre daha etkili olabileceğine yönelik kanıtlar bulunduğunu belirtmişlerdir (17). Preterm doğum riski taşıyan gebelerin mutlaka uzman hekimleri ile iletişime geçmeleri ve genellikle termden önce doğan bebeklerde görülen respiratuar distres sendromunun önlenmesine ilişkin sürfaktan ve prenatal kortikosteroid alınması gibi tıbbi uygulamalar yapılmaktadır (12,15).

**Tablo 1:** Preterm Doğum Riski Olan Gebeliklerin Yönetiminde Kanıta Dayalı Öneriler ve Kalite Düzeyleri

Girişimler	Kanıt Düzeyi	Öneri	Yorum
Kortikosteroid Kullanımı	İyi	A	Fetüsün akciğer gelişimini hızlandırdığı için önerilir.
Progesteron Kullanımı	İyi	A	USG muayenesi sonucunda kısa serviks olduğu tespit edilen veya önceki doğumunun preterm olması gibi durumlarda erken doğumun önlenmesi için önerilir.
Gebeliğin 20.haftasından Önce Enfeksiyon Tarama-Tedavi Programları	İyi	B	Preterm doğum ve preterm düşük doğum ağırlığını azalttığına dair kanıtlar bulunmaktadır.
Kısa Serviks Olduğu Tespit Edilen Kadınlara Servikal Pesset Uygulanması	Orta	C	İnvaziv girişim olması nedeniyle tartışmalıdır.
Yenidoğan Sağlık Sorunlarını İyileştirmek İçin Kortikosteroid Dozlarının Tekrarlanması	Orta	C	Kısa vadede faydalıdır ancak uzun vadede çalışmalar yetersiz olup önerilmemektedir.
Kortikosteroidlere, Tirotropin Salgılatıcı Hormon (TRH) Eklenmesi	Zayıf	D	Önerilmesine ilişkin çalışmalar yetersizdir.
Siklooksijenaz İnhibitörlerinin ve Betamimetiklerin Kullanılması	Zayıf	D	Önerilmesine ilişkin çalışmalar yetersizdir.
Preterm Doğumu Önlemek İçin Serviks Ultrasonu	Zayıf	D	Önerilmesine ilişkin çalışmalar yetersizdir.
Çoğul Gebeliği Olan Kadınlarda Profilaktik Oral Betamimetik	Orta	C	Destekleyici ya da çürütücü yeterli kanıt yok.
Evde veya Hastanede Yatak İstirahati	Orta	C	Destekleyici ya da çürütücü yeterli kanıt yok.
Fetal Fibronektin Testi	Orta	C	Destekleyici ya da çürütücü yeterli kanıt yok.
Risk Skorlama Sistemleri	Zayıf	I	Rolü bilinmemektedir.
Magnezyum Sülfat, Oksitosin Reseptör Antagonistleri, Kalsiyum Kanal Blokerleri	İyi	D	Preterm doğumu önlemeye ilişkin etkisiz olduğu için önerilmemektedir.
Bitkisel Çaylar, Diyet Takviyeleri, Aşilar, Emsyonel Durum, Fiziksel Aktivite	Zayıf	I	Kanıtlar yetersiz düzeydedir.
Akupunktur, Yoga ve Meditasyon	Zayıf	I	Kanıtlar yetersiz düzeydedir.

Crowther ve arkadaşları (2015), 4733 kadın ve 5700 bebeğin dahil edildiği, preterm doğuma yönelik risk altında olan gebelere, yenidoğanın sağlık sonuçlarını iyileştirmek için prenatal kortikosteroid dozunun tekrarlanması etkinliğini araştırmak amacıyla 10 denemeyi değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada, 23 ve 34. gebelik haftasında olan kadınlara tekrarlanan prenatal kortikosteroid dozunun, yenidoğanda ortaya çıkabilecek solunum sıkıntısı ve önemli derecedeki sağlık problemleri riskini yalnızca ilk birkaç haftalık süre için azalttığını göstermiştir. Ancak çocuk ve kadın sağlığına olan yararı veya zararına yönelik daha fazla çalışmaya ihtiyacın olduğunu belirtmişlerdir (14). Crowther ve arkadaşlarının (2013), kortikosteroidlere ilave olarak tirotropin salıcı hormon kullanımının yalnızca kortikosteroid kullanımıyla karşılaştırılması içeren başka bir çalışmalarında ise yenidoğan sağlığına ilişkin herhangi bir iyileşme sağlamadığını aksine yenidoğanda mekanik ventilasyona olan ihtiyaç artırdığı ve TRH alan kadınlarda ise mide bulantısı, kusma gibi yan etkilere neden olduğunu belirtmişlerdir (18). Gonzalez Goray ve arkadaşları (2014), preterm risk taşıdığı tespit edilen kadınlara, yenidoğanda oluşabilecek respiratuar distres sendromunun önlenmesine ilişkin ambroksol verilmesinin etkinliğini araştırmak amacıyla 14 tane küçük çaplı araştırmayı incelemişlerdir. Bu araştırmanın sonucu ise düşük ve orta dereceli kanıtlar içermesi, küçük çaplı olmasından dolayı fayda ve zararlarının tanımlanabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu göstermiştir (15).

Uterus kasılmalarına yönelik inhibe edici etkisi olan terbutalinin, yenidoğan sağlık problemlerini azaltmak amacıyla preterm riski olan gebelerde kullanımının etkinliği üzerine 234 kadının dahil edildiği 4 çalışmayı içeren derlemede Chawanpaiboon ve arkadaşları (2014), terbutalinin güvenli veya etkili olup olmadığına yönelik yeterli çalışma olmadığını ve yenidoğan sağlık problemlerini azaltmaya ilişkin ise kanıt bulamadıklarını raporlamışlardır (19). Bir başka derlemede ise Nonda ve arkadaşları (2002), preterm doğuma ilişkin risk taşıyan gebelerde preterm doğumun önlenmesine yönelik terbutalin pompa bakım terapisinin, gebeliğin devamını sağlamadığını ve geniş çaplı olarak yapılacak randomize kontrollü çalışmalara

ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir (20).

### Preterm Doğumun Önlenmesine Yönelik Betamimetik, Siklooksijenaz İnhibitörleri, Etanol, Hidrasyon, Nitrik Oksit, Relaxin ve Oksitosin Reseptör Antagonisti Kullanımının Etkinliği

Neilson ve arkadaşları (2014), uterus kontraksiyonlarını inhibe eden ilaçlardan olan betamimetiklerin preterm doğumu önlemeye yönelik etkinliği üzerine yapmış oldukları araştırmada 1367 kadının dahil edildiği 12 denemeyi incelemişlerdir. Bu inceleme sonucunda ise yenidoğan sağlığı üzerine olumlu bir etkisinin olmadığını, gebelerde ise birden fazla yan etkiye neden olduğunu dolayısıyla kullanımı yönüyle desteklenmesine yönelik kanıtın yeterli olmadığını belirtmişlerdir (21). Reinebrent ve arkadaşları (2015), siklooksijenaz inhibitörlerinin preterm doğumu önleme üzerine etkinliğini araştırdıkları başka bir çalışmada, preterm doğum riskini azalttığına yönelik yeterli kanıt olmadığı, uzun vadede fayda ve zararına ilişkin verilere ihtiyaç olduğu ve güvenliğine yönelik ise verilerin oldukça az olduğu sonucuna ulaşmışlardır (22).

Preterm doğumun önlenmesine yönelik yapılan başka bir çalışmada Haas ve arkadaşları (2015), düşük kalite düzeyine sahip 12 çalışmayı içeren etanolün etkinliğini araştırmışlardır. Yenidoğana ilişkin güvenlik nedenlerinden dolayı günümüzde uygulanmayan etanolün, plaseboyla kıyaslandığında etkili bir tokolitik olarak kullanılmasını öngören kanıtların olmadığını ve preterm doğumu önlemede etanolün değerlendirilmesine ilişkin yeni çalışmalara gereksinim olmadığını ifade etmişlerdir (23). Stan ve arkadaşları (2013), intravenöz hidrasyon uygulamasının etkinliğini araştırdıkları çalışmada kullanımını desteklemeye yönelik mevcut bilgilerin az olduğunu ifade etmişlerdir. Yine bu çalışmada 228 kadını içeren 2 ayrı çalışmanın dahil edildiği, yatak istirahati ile kıyaslandığında da hidrasyonun avantaj sağlamadığını belirtmişlerdir (24). Duckitt ve arkadaşları (2014), 1227 kadının dahi edildiği 12 deneme üzerinde yaptıkları araştırmada, nitrik oksit vericilerinin preterm doğum üzerine etkinliğine ilişkin yeterli kanıt olmadığına ulaşmışlardır (25). Relaxin kullanımının preterm doğumu önlemede etkinliği üzerine Bain ve arkadaşlarının (2013) yaptığı çalışmada önerilmesine yönelik ya da çürütülmesine ilişkin yeterli kanıt olmadığını ifade etmişlerdir (26). Tokolitik ilaç grubundan olan Oksitosin Reseptör Antagonistlerinin (ORA), preterm doğumu önlemeye yönelik etkinliğini araştıran Flenady ve arkadaşları (2014), 2485 kadının dahil edildiği 14 çalışma sonuçlarını değerlendirmişlerdir. ORA grubundan olan Atosibanın bir başka tokolitik etkiye sahip ilaca oranla daha az maternal yan etkiye neden olduğunu fakat preterm doğumu önlemede diğer ilaçlara kıyasla etkinliğinin daha az olduğunu belirtmişlerdir (27).

### Preterm Doğum Öyküsü Bulunan Gebelerde Preterm Doğum Tekrarının Önlenmesine Yönelik Kanıta Dayalı Yaklaşımlar

Termden önce kontraksiyonların oluşmasını önleyerek doğumu geciktiren tokolitik ilaç grubundan olan kalsiyum kanal blokerleri ile yapılan bakım terapisinin, tehlikeli olarak gerçekleşen preterm doğumdan sonra verilmesinin preterm doğum tekrarını önlemeye olan etkisini araştırmak üzere Naik Gaunekar ve arkadaşları (2013), 794 kadın ve bebekten oluşan 6 randomize kontrollü çalışmayı incelemişlerdir. Bunun sonucunda ise, preterm doğum olgusunun tekrarını engellemediği ve yenidoğanın sağlık problemleri üzerine olumlu etkisi olmadığı gösterilmiştir (28). Flenady ve arkadaşları (2014), 3550 kadının dahil edildiği 38 çalışmayı inceleyerek kalsiyum kanal blokerlerinin preterm doğum üzerine etkinliğini araştırmışlardır. Bu çalışmada, diğer tokolitik ilaçlara kıyasla kalsiyum kanal blokerlerinin, doğumu 48 saat süreyle ertelenmesinde etkili olmadıkları ve yenidoğan sağlık problemleri üzerine olumlu etkilerinin olmadığı sonucuna ulaşmışlardır (29).

Antenatal süreçte preeklampsi gelişen kadınlarda etkili olan magnezyum sülfat, Crowther ve arkadaşlarının (2014) yaptığı araştırmaya göre, öyküsünde preterm doğum olan kadınlarda termden önce doğuma ve bebeklerde oluşabilecek sağlık

problemlerine karşı etkili olmadığı gösterilmiştir (30). Han ve arkadaşlarının (2013), 422 kadının dahil edildiği 4 tane denemeyi inceledikleri başka bir araştırmada ise magnezyum bakım terapisinin farklı alternatif tedavilerle kıyaslandığında önemli ölçüde değişiklik gösterecek yeterli kanıtın olmadığını belirtmişlerdir (31).

### **Çoğul Gebeliği Bulunan Kadınlarda Preterm Doğumun Önlenmesinde Oral Betamimetiklerin Etkinliği**

Preterm doğuma ilişkin yenidoğan mortalite ve morbidite riski taşıyan çoğul gebeliklerde Yamasmit ve arkadaşları (2015), plaseboya karşı oral betamimetik kullanımının etkinliğini 374 çoğul gebeliğin dahil edildiği 6 denemeyi incelemişlerdir. Bu çalışma, uterus kontraksiyonları üzerine inhibe edici etkiye sahip olan oral betamimetiklerin, çoğul gebeliklerde preterm doğumu önlemeye ilişkin rutin uygulamalarda kullanımını önermeye yönelik yeterli düzeyde randomize kontrollü çalışmalar olmadığını göstermiştir (32).

### **Preterm Doğum Riski Taşıyan Gebeliklerde Progesteron**

Uterusta meydana gelen kontraksiyonları azaltarak gebeliğin devamlılığının sağlanmasında etkili bir role sahip olan progesteron aynı zamanda preterm doğumun önlenmesinde önerilen bir hormondur (33). Yapılan çalışmalar progesteronun, doğum sonu süreçte bebek ölüm riskinin azaltılmasında, yardımcı havalandırmada, nekrotizan enterekolit veya yenidoğan yoğun bakım gereksinimini azaltmada ve gebelik sürecinin ise uzatılmasında etkili olduğunu göstermiştir (33). Literatür incelendiğinde preterm doğuma ilişkin risk taşıdığı düşünülen kadınlarda veya ultrason ile yapılan değerlendirme sonucunda kısa serviks durumunun tespit edilmesinde progesteron kullanımı, bebek sağlığına yönelik faydasıyla ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, uzun vadede veya çocukluk dönemine ilişkin olarak progesteron kullanımının etkisine yönelik çalışmalar sınırlı düzeyde olup, progesteron tedavisinin optimal zamanlaması, uygulama yolu ve dozuna ilişkin daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir (33).

Literatürde, progesteron hormonunu taklit eden ajanlar (progestuel ajanlar), riskli veya yerleşmiş preterm doğum eylemi durumunda tokolitik olarak kullanılmasına ilişkin yeterli kanıt yoktur (34).

### **Preterm Doğumun Önlenmesinde Tokolitik Ajanların Kombinasyonu, Magnezyum Sülfat Tedavi Rejimleri**

Tokolitik ajanlar içerisinde en sık kullanılan kalsiyum kanal blokörleri ve oksitosin reseptör antagonistlerinin literatürde kombine şeklinde kullanılmasının preterm doğum üzerine etkinliğine ilişkin çalışmalar yer almasına rağmen belirgin sonuçlar çıkarılabilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu belirtilmektedir (35). Preterm doğum eyleminde kullanılan magnezyum sülfatın, farklı tedavi rejimleri şeklinde kullanılmasına ilişkin olarak farklı doz rejimleri, tedavi süresi, zamanlaması ve doz tekrarlanması üzerine kanıtların yetersiz olduğu bildirilmektedir (36).

### **Preterm Doğumu Önlemede Enfeksiyona İlişkin Tarama ve Tedavi Programları, Yatak İstirahati, Risk Puanlama Sistemleri, Fetal Fibronektin ve Profilaktik Antibiyotik Kullanımının Etkinliği**

Literatür incelendiğinde, enfeksiyona ilişkin tarama ve tedavi programlarının 20. gebelik haftası öncesinde uygulanmasının, preterm doğum ve düşük doğum ağırlığını azalttığına ilişkin kanıtlar bulunmakta olup maliyetli bir yöntem olduğu ve ileriye yönelik bu programların etkinliğine ilişkin çalışmalara gereksinim olduğu görülmektedir (37). Yatak istirahati ilişkin ise literatürde destekleyecek ya da çürütecek düzeyde kanıt yoktur (38). Preterm doğumu öngörme veya önlemede risk puanlama sistemlerinin etkinliğine ilişkin rolü bilinmemektedir (39). Preterm doğuma ilişkin risk taşıyan gebelerde bu sürecin yönetiminde fetal fibronektin testi kullanımını önermeye yönelik literatürde yeterli kanıt yoktur (40).

Antibiyotik kullanımına ilişkin ise literatür de kanıtlar, membranlarda yırtılmanın olmadığı preterm eylemde olan gebelerde enfeksiyona ilişkin semptomların olmaması durumunda rutin antibiyotik kullanılmamasını göstermektedir (41).

### **Preterm Doğumun Tespit Edilmesinde Evde Uterus İzlemine Yönelik Kanıtlar**

Preterm doğuma ilişkin yüksek risk taşıyan gebelerde evde uterus aktivitesi izleminin anne aday ve bebek için morbidite ve mortaliteyi azaltmadaki etkinliğine yönelik yapılan çalışmalar, yenidoğanın yoğun bakım gereksinimini azaltabileceğini fakat planlanmamış ev ziyaretleri ve tokolitik tedavi ile de sonuçlanabileceğini göstermiştir (41). Kanıt düzeyleri orta ve düşük seviyelerde olup perinatal mortalite, maternal ve perinatal sonuçlara etkisi olmadığı bildirilmektedir (42).

## **SONUÇ**

Sonuç olarak gebelik dönemi süresince sağlık profesyonelleri tarafından yapılacak olan izlemler ve beraberinde kadının obstetrik öyküsünün değerlendirilmesi ile preterm doğum ile ilişkili risk faktörleri ortaya çıkabilir. Preterm doğum riski taşıdığı tespit edilen gebelerin sağlık profesyonelleri tarafından multidisipliner yaklaşımla izlem ve bakımları yapılmalı ve gerekli görülen durumlarda danışmanlık hizmetinin sağlanması gerekir. Preterm doğum riski olan gebeler aynı zamanda doğum eylemi sırasında çeşitli komplikasyonlara maruz kalma ve sonrasında yenidoğanın sağlık durumu ile ilişkili de riskler taşımaktadır. Bu riskli durumların en uygun ve doğru uygulamalarla yönetilmesi hem gebenin doğum eylemini sağlıklı şekilde geçirmesi noktasında hem de yenidoğanın sağlığı açısından üzerinde durulması gereken bir durumdur. Perinatal mortalite ve morbidite üzerinde önemli ölçüde etkiye sahip olan preterm doğumun mümkün olan en erken evrelerinde tanımlanarak uygun olan tıbbi müdahale ile oluşabilecek komplikasyonların en aza indirilmesi gerekir. Bu sürecin etkili ve uygun olan müdahalelerle yönetilmesine ilişkin iyi düzeyde kanıtların ortaya çıkarılması gerekmektedir.

## **KAYNAKLAR**

- 1.Güneri, S. E. (2015). Postpartum Erken Dönem Kanıta Dayalı Uygulamalar.
- 2.International Council of Nursing. (2012). Closing the gap: from evidence to action, <http://www.icn.ch/publications/2012-closing-the-gap-from-evidence-to-action/>. Erişim tarihi: 20/02/2017.
- 3.WHO Preterm Birth Erişim Adresi: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/> (Erişim Tarihi: 16 Şubat 2017)
- 4.Born Too Soon The Global Action Report on Preterm Birth [http://www.who.int/pmnch/media/news/2012/preterm\\_birth\\_report/en/index5.html](http://www.who.int/pmnch/media/news/2012/preterm_birth_report/en/index5.html) (Erişim Tarihi:20\04\2017)
- 5.Onat, T., Abalı, R., Turgut, N. E., Çelik, S., Boran, A. B., & Çelik, C. (2014). 10-15 ve 20-25 Haftalarda ölçülen servikal uzunluğunun preterm doğumu öngörmedeki yeri. İstanbul Medical Journal, 15, 35-39.
- 6.Özdemir, H., Bilgen, H. (2014). Orta Preterm-Geç Preterm ve Erken Term Bebeklerin Epidemiyolojisi, Morbidite ve Mortalite Nedenleri. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2014;10(4):1-9
- 7.Papatsonis DNM, Flenady V, Liley HG. Maintenance therapy with oxytocin antagonists for inhibiting preterm birth after threatened preterm labour. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 10. Art. No.: CD005938. DOI:10.1002/14651858.CD005938.pub3.
- 8.Manav, G., & Yıldırım, F. (2010). Term ve preterm bebek annelerinin bebeklerini algılama durumları. Cumhuriyet Medical Journal, 32(2), 149-157.






- 9.WHO What is a preterm baby [http://www.who.int/features/qa/preterm\\_babies/en/](http://www.who.int/features/qa/preterm_babies/en/) (Erişim Tarihi : 16 Şubat 2017)
- 10.Önderoğlu L S, Başaran A., Preterm Doğum. Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci 2006;2(24):29-41
- 11.Derbent, A., Turhan, A., & Öztürk, N. (2009). Erken doğum riski ve tahmini. Yeni Tıp Dergisi, 26, 139-144.
- 12.Neilson JP, West HM, Dowswell T. Betamimetics for inhibiting preterm labour. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 2. Art. No.: CD004352. DOI: 10.1002/14651858.CD004352.pub3.
- 13.Bozkurt N., Himmetoğlu Ö. Preterm Eyleme Güncel Yaklaşım. Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2004;14(3):175-81
- 14.Crowther CA, McKinlay CJD, Middleton P, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 7. Art. No.: CD003935. DOI: 10.1002/14651858.CD003935.pub4.
- 15.Gonzalez Garay AG, Reveiz L, Velasco Hidalgo L, Solis Galicia C. Ambroxol for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory distress syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 10. Art. No.: CD009708. DOI: 10.1002/14651858.CD009708.pub2.
- 16.Bülbül, A., Okan, F., Şahin, S., & Nuhoğlu, A. (2008). Düşük doğum ağırlıklı erken doğmuş bebeklerde erken dönem hastalık ve ölüm oranı sonuçları Orijinal Araştırma. Türk Pediatri Arşivi, 43(3).
17. Antalya, M., & Sezik, M. (2012). Antenatal kortikosteroid uygulamalarındaki güncel gelişmeler. SD Ü. Tıp Fakültesi Dergisi 2011; 18: 144, 9.
- 18.Crowther CA, Alfirevic Z, Han S, Haslam RR. Thyrotropin-releasing hormone added to corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 11. Art. No.: CD000019. DOI: 10.1002/14651858.CD000019.pub3.
- 19.Chawanpaiboon S, Laopaiboon M, Lumbiganon P, Sangkomkarn U, Dowswell T. Terbutaline pump maintenance therapy after threatened preterm labour for reducing adverse neonatal outcomes. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 3. Art. No.: CD010800. DOI: 10.1002/14651858.CD010800.pub2.
- 20.Kavita Nanda, Lynley A Cook, Maria F Gallo, David A Grimes. Terbutaline pump maintenance therapy after threatened preterm labor for preventing preterm birth. First published: 21 October 2002 Editorial Group: Cochrane Pregnancy and Childbirth Group DOI: 10.1002/14651858.CD003933
- 21.Neilson JP, West HM, Dowswell T. Betamimetics for inhibiting preterm labour. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 2. Art. No.: CD004352. DOI: 10.1002/14651858.CD004352.pub3.
- 22.Reinebrant HE, Pileggi-Castro C, Romero CLT, dos Santos RAN, Kumar S, Souza JP, Flenady V. Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 6. Art. No.: CD001992. DOI: 10.1002/14651858.CD001992.pub3.
- 23.Haas DM, Morgan AM, Deans SJ, Schubert FP. Ethanol for preventing preterm birth in threatened preterm labor. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 11. Art. No.: CD011445. DOI: 10.1002/14651858.CD011445.pub2.
24. Stan CM, Boulvain M, Pfister R, Hirsbrunner-Almagbaly P. Hydration for treatment of preterm labour. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 11. Art. No.: CD003096. DOI: 10.1002/14651858.CD003096.pub2.
- 25.Duckitt K, Thornton S, O'Donovan OP, Dowswell T. Nitric oxide donors for treating preterm labour. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 5. Art. No.: CD002860. DOI: 10.1002/14651858.CD002860.pub2.
- 26.Bain E, Heatley E, Hsu K, Crowther CA. Relaxin for preventing preterm birth. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 8. Art. No.: CD010073. DOI: 10.1002/14651858.CD010073.pub2.
- 27.Flenady V, Reinebrant HE, Liley HG, Tambimuttu EG, Papatsonis DNM. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 6. Art. No.: CD004452. DOI: 10.1002/14651858.CD004452.pub3.
- 28.Naik Gaunekar N, Raman P, Bain E, Crowther CA. Maintenance therapy with calcium channel blockers for preventing preterm birth after threatened preterm labour. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 10. Art. No.: CD004071. DOI: 10.1002/14651858.CD004071.pub3.
- 29.Flenady V, Wojcieszek AM, Papatsonis DNM, Stock OM, Murray L, Jardine LA, Carbone B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour and birth. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 6. Art. No.: CD002255. DOI: 10.1002/14651858.CD002255.pub2.
- 30.Crowther CA, Brown J, McKinlay CJD, Middleton P. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 8. Art. No.: CD001060. DOI: 10.1002/14651858.CD001060.pub2.
- 31.Han S, Crowther CA, Moore V. Magnesium maintenance therapy for preventing preterm birth after threatened preterm labour. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 5. Art. No.: CD000940. DOI: 10.1002/14651858.CD000940.pub3.
- 32.Yamasmit W, Chaitongwongwatthana S, Tolosa JE, Limpongsanurak S, Pereira L, Lumbiganon P. Prophylactic oral betamimetics for reducing preterm birth in women with a twin pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 12. Art. No.: CD004733. DOI: 10.1002/14651858.CD004733.pub4.
- 33.Dodd JM, Jones L, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 7. Art. No.: CD004947. DOI: 10.1002/14651858.CD004947.pub3.
- 34.Su LL, Samuel M, Chong YS. Progestational agents for treating threatened or established preterm labour. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 1. Art. No.: CD006770. DOI: 10.1002/14651858.CD006770.pub3.
- 35.Vogel JP, Nardin JM, Dowswell T, West HM, Oladapo OT. Combination of tocolytic agents for inhibiting preterm labour. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 7. Art. No.: CD006169. DOI: 10.1002/14651858.CD006169.pub2.
- 36.McNamara HC, Crowther CA, Brown J. Different treatment regimens of magnesium sulphate for tocolysis in women in preterm labour. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 12. Art. No.: CD011200. DOI: 10.1002/14651858.CD011200.pub2.

37. Sangkomkamhang US, Lumbiganon P, Prasertcharoensuk W, Laopaiboon M. Antenatal lower genital tract infection screening and treatment programs for preventing preterm delivery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 2. Art. No.: CD006178. DOI: 10.1002/14651858.CD006178.pub3.
38. Sosa CG, Althabe F, Belizán JM, Bergel E. Bed rest in singleton pregnancies for preventing preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 3. Art. No.: CD003581. DOI: 10.1002/14651858.CD003581.pub3.
39. Davey MA, Watson L, Rayner JA, Rowlands S. Risk-scoring systems for predicting preterm birth with the aim of reducing associated adverse outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 10. Art. No.: CD004902. DOI: 10.1002/14651858.CD004902.pub5.
40. Berghella V, Hayes E, Visintine J, Baxter JK. Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art. No.: CD006843. DOI: 10.1002/14651858.CD006843.pub2.
41. Flenady V, Hawley G, Stock OM, Kenyon S, Badawi N. Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 12. Art. No.: CD000246. DOI: 10.1002/14651858.CD000246.pub2.
42. Urquhart C, Currell R, Harlow F, Callow L. Home uterine monitoring for detecting preterm labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 2. Art. No.: CD006172. DOI: 10.1002/14651858.CD006172.pub4.



**Hipotermi Tedavisi Sonrası Subkutan Yağ Dokusu Nekrozu Gözlenen Bir Yenidoğan Olgusu****Subcutaneous Fat Tissue Necrosis After Therapeutic Hypothermia in Newborn Case**

Demet ÇAM<sup>1</sup>  
Handan BEZİRGANOĞLU<sup>1</sup>  
Fatma Nur SARI<sup>1</sup>  
Şerife SUNA OĞUZ<sup>1</sup>  
Cüneyt TAYMAN<sup>1</sup>

 ORCID ID: 0000-0001-9092-8141  
 ORCID ID: 0000-0002-5720-7104  
 ORCID ID: 0000-0003-4643-7622  
 ORCID ID: 000-0002-1870-0983  
 ORCID ID: 000-0002-1861-2262

<sup>1</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Yenidoğan Kliniği, Ankara

**ÖZ**

Subkutan yağ dokusu nekrozu (SKYN), term infantlarda genellikle doğum asfiksisi sonrası hipotermi tedavisi sonrası görülen, adipöz dokunun inflamatuvar bozukluğu olan nadir bir pannikülit şeklidir. Preterm bebeklerde de predispozan risk faktörleri (doğum asfiksisi, gebelik diyabeti vb.) ile birlikte görülebilir. Hastalık, yaşamın ilk haftalarında gelişen, akut, benign, kendi kendini sınırlayan bir pannikülitir. Herhangi bir müdahale olmadan haftalar veya aylar içinde kendiliğinden düzelebilir, ancak potansiyel komplikasyonları da olabilir. Biz burada, hipotermi tedavisi sonrası yaşamının 8. gününde, sırtında ve omuzlarında generalize multiform eritematöz döküntü ve soluk plaklar ile subkutan yağ nekrozu gelişen ve komplikasyonsuz olarak normokalsemi ile takip edilen bir yenidoğan vakasını sunuyoruz. Hipotermi protokollerinin SKYN gelişimi için risk artışına neden olabilmektedir. Klinisyenler bu komplikasyonun farkında olmalı ve cilt remisyonundan sonra bile, hiperkalsemi riski nedeniyle dikkatli olmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Subkutan yağ nekrozu; hipotermi tedavisi.

**ABSTRACT**

Subcutaneous fat necrosis (SCFN) is an inflammatory disorder of adipose tissue which is a rare form of panniculitis that affects in full-term neonates who often have suffered either birth asphyxia or hypothermia. It can occur in preterm infants with predisposing risk factors (birth asphyxia, gestational diabetes, etc.). The disorder is an acute benign, self-limiting panniculitis that develops during the first weeks of life. It can spontaneously resolves within weeks to months without any intervention but can have potential complications. We herein present a case of a term newborn who developed subcutaneous fat necrosis and normocalcemia after being treated with therapeutic hypothermia with a generalized multiform erythematous rash and indurated plaques over the back and shoulders on her 8th day of life. Hypothermia protocols may have increased risk for the development of SCFN. Clinicians should be aware of this complication and recognize it early because of the risk of hypercalcemia, even late after skin remission.

**Keywords:** Subcutaneous fat necrosis, hypothermia.

**GİRİŞ**

Yenidoğanlarda, hipoksik iskemik ensefalopati tedavisinde en etkin tedavi yöntemi hipotermidir (1). Subkutan yağ dokusu nekrozu gelişimi; genellikle terapötik hipotermi tedavisi, doğum travması, intrauterin asfiksisi kaynaklı iskemik hasar ile ilişkili olabilen, hayatın ilk birkaç haftasında ortaya çıkan, adipöz dokunun patogenezi bilinmeyen ender bir inflamatuvar bozukluğudur (2-6). Ağrısız ve keskin sınırlı nodül ya da plaklarla kendini gösteren bu hastalık; yüz, boyun, sırt ve ekstremitelerin proksimalinde görülebilen bir pannikülitir. Tanıda klinik bulgular ve gereklilik halinde histopatolojik incelemelerden faydalanılmaktadır (7). Genel olarak kendiliğinden gerilemekle birlikte; hiperkalsemi, trombositopeni, hipertrigliseridemi gibi ciddi sistemik bulguların eşlik edebildiği vakalarda bildirilmiştir (8,9).

Bu vakada, yenidoğan yoğunbakım izleminde hipoksik iskemik ensefalopati tanısı ile terapötik hipotermi tedavisi uygulanan, sonrasında subkutan yağ nekrozu gelişen, ancak takipte subkutan yağ nekrozuna bağlı herhangi bir patolojik biyokimyasal sorunla karşılaşılmayan yenidoğan bir hastanın sunulması amaçlandı.

**OLGU SUNUMU**

Yirmi sekiz yaşındaki annenin üçüncü gebeliğinden üçüncü yaşayan olarak fetal distress nedeniyle sezaryan doğum ile 40 hafta 4260 gr koyu mekonyumlu doğan kız bebeğe, doğumda canlandırma uygulandı.

enidoğan yoğunbakım ünitesi kabulündeki fizik muayenede; vücut ağırlığı: 4260 gr (90-97 persantil), boy: 50 cm (50.persantil) ve baş çevresi: 37 cm (90-97 persantil) idi. Nörolojik değerlendirilmesinde; hipotonik, hipoaktif, emme, moro ve yakalama refleksi alınamıyor, pupilleri miyotik, ışık refleksi de yoktu. Sarnat sınıflamasına göre Evre III hipoksik iskemik ensefalopati (HİE) kabul edilen hastaya, nöroprotektif amaçlı postnatal ilk 6 saatinde, rektal ısıyı 33-34 derecede sabit tutacak şekilde hipotermi tedavisi 72 saate tamamlanmak üzere başlandı. Tam kan sayımı değerleri, serum elektrolitleri ve kan şekeri normal sınırlarda idi. Böbrek fonksiyon testlerinden üre:21 mg/dL, kreatinin:1,13 mg/dL geldi. Alanin aminotransferaz enziminin serum seviyesi 372 U/L (normal 0-55 U/L), aspartat aminotransferaz: 845 U/L (normal 5-34U/L), kreatin fosfokinaz: 1157 U/L (normal 24-195 U/L), laktat dehidrojenaz: 3773 U/L (normal 125-243 U/L) ve ürik asit: 9,5 mg/dL (normal 2,6-6 mg/dL) idi.

**Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:**

Ad Soyad: Demet ÇAM

Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Yenidoğan Kliniği, Altındağ, Ankara

E-mail: pediatri@demet@gmail.com

Başvuru tarihi: 07.01.2019

Kabul tarihi: 21.05.2019

Amplitüd elektroensefalografisinde burst supresyon paterni mevcuttu. Akciğer grafisinde bilateral yama tarzı infiltratif alanlar mevcuttu, pnömotoraks bulguları yoktu. Transtorasik ekokardiyografide hafif mitral ve triküspid regürjütasyon gözlemlendi. Transfontanel ultrasonografisinde lateral ventriküller ödeme bağlı silik görünümde olarak yorumlandı.

Postnatal sekizinci gününde hastanın sırt bölgesinde yaklaşık 3x3 cm şişlik gözlemlendi. Isı artışı olmadan hafif eritematöz özellik gösteren lezyon; sert ve keskin sınırlı idi. Mevcut fizik muayene bulguları ile hastada subkutan yağ dokusu nekrozu düşünüldü. Hastanın ilk kalsiyum seviyeleri normaldi. Takipte sırtta, omuzda, üst ekstremiteler her iki fleksör ve ekstansör yüzde hiperemik endurasyonlar gelişti. Serum kalsiyum; 9,3 mg/dL, (normal 8,9-10 mg/dL), fosfor; 6,39 mg/dl (normal 2,3-4,7 mg/dL), alkalın fosfataz; 850 U/L (normal 40-150 U/L) ve trigliserid düzeyi 110 mg/dl (normal 0-150 mg/dL) idi. İlerleyen günlerde lezyonların sınırları belirginleşip, palpe edilebilen nodüller haline geldi. Aileden onam alınmadığı için cilt biyopsisi yapılmadı. İzleminde ek bir komplikasyon gelişmeyen hastanın postnatal 20.gününde lezyon boyutlarında küçülme gözlemlenmeye başlandı. Postnatal 28.gününde lezyonları küçülme eğiliminde olan hasta taburcu edilerek multidisipliner olarak izlemine devam edildi.

## TARTIŞMA

Genellikle hipotermi tedavisi sonrası görülen subkutan yağ nekrozu, adipoz dokunun inflamatuvar bozukluğudur (2,6). Strohm ve ark. hipoksik iskemik ensefalopati nedenli hipotermi tedavisi alan 1239 bebekten 12 tanesinde subkutan yağ nekrozu geliştiğini bildirmiştir (10). En sık yüz, boyun, sırt ve ekstremitelerin proksimalinde görülmektedir (7). Bizim vakamızda da lezyonlar sırt bölgesi ve omuzlarda gözlemlendi. İnfantlarda subkutan yağ dokusu, yüksek miktarda doymuş yağ asidi içermektedir ve bu durum; adipoz dokuyu kristalleşmeye duyarlı hale getirmektedir (11). Risk faktörleri arasında perinatal hipoksi, hipotermi, mekonyum aspirasyonu, Rh izoimmunizasyonu, obstetrik travma, sepsis, gestasyonel öyküde diyabet ve preeklampsi bulunması yer almaktadır (12). Bizim vakamızda perinatal asfiksi öyküsü mevcuttu.

Subkutan yağ nekrozu görülen hastalarda, deri lezyonları gelişimini takiben yaklaşık 1-16 hafta arasında hiperkalsemi gelişebildiği bildirilmektedir (13). Patogenezi tam olarak bilinmese de, hiperkalsemi patogenezi için kabul görmüş üç görüş mevcuttur. İlk hipotez, nodüller ve plaklardan serbest bırakılan kalsiyumun dolaşımına girmesidir. İkinci hipotez, paratiroid hormonu (PTH) ve prostaglandinin kemik dokusundan kalsiyum salgılanmasını uyarmasıdır. En çok kabul gören hipotez ise; renal kaynaklı olmayan granülatöz dokudan  $1.25(OH)2D3$ 'ün artan üretimidir (14,15). Ancak normokalsemi ile takip edilen vakalar da mevcuttur. Burden, Krafchik ve ark. subkutan yağ nekrozu görülen 11 hastanın 7'sinde kalsiyum düzeylerini normal olarak bulmuşlardır (12). Bizim vakamızda da takipte kalsiyum düzeyleri normal sınırlarda seyretmiş, bu nedenle vitamin D düzeyi bakılmamıştır.

Subkutan yağ nekrozunun başlangıcından önce veya aynı dönemde görülen trombositopeninin nedeni olarak, trombositlerin subkutan dokuda lokal salınımlarının olduğu, inflamasyonun çözülmesi ile de trombosit sayısının normale döndüğü rapor edilmiştir (12). Subkutan yağ nekrozunun diğer komplikasyonları ise; hipoglisemi, anemi, trombositopeni ve hipertrigliseridemidir (7). Bizim vakamızda bu komplikasyonların hiçbirine rastlanmadı.

Oza ve ark. da üzerinde durduğu üç önemli nokta, subkutan yağ nekrozunun apseye benzer bir lezyon olarak ortaya çıkabildiği; hastanın cildine uygulanan direkt soğutma yastığı basıncından kaçınılması gerektiği ve taburculuk sonrası hastanın hiperkalsemi gelişme riski açısından mutlaka izlenmesidir (4). Hipoksik iskemik ensefalopati nedenli hipotermi tedavisi verilen hastalar, cilt değişiklikleri açısından yakından takip edilmelidir. Çünkü subkutan yağ nekrozu lezyonları, genellikle hipotermi tedavisinden birkaç gün sonra gelişir (4). Bizim vakamızda da hipotermi

tedavisi tamamlandıktan 5 gün sonrasında lezyonlar ortaya çıkmıştır.

Subkutan yağ nekrozu genellikle kendi kendini sınırlar ve prognozu iyi seyirlidir. Ancak eşlik edebilen bulgular nedeni ile hastanın yakın takibi açısından önem arz etmektedir. Bizim vakamızın genel durumunun iyi olması, eşlik eden patolojik bulgularının olmaması, takiplerinde hipoglisemi, hiperkalsemi, hiperlipidemi, anemi, trombositopeni gelişmemesi nedeni ile tedavisiz izleme alınmış, izleminde de sorun olmamıştır.

Hastamızın klinik bulguları, subkutan yağ nekrozu başlangıcından 12 gün sonra düzelmeye başlamış, izleminin birinci ayında tama yakın düzelme görmüştür.

Sonuç olarak subkutan yağ nekrozu, terapötik hipotermi uygulanan bebeklerde görülebilmektedir. Bu açıdan risk grubunda olan hastalar yakın izlenmeli ve subkutan yağ nekrozu komplikasyonları olan hipoglisemi, anemi, trombositopeni ve hipertrigliseridemi açısından yakın takip edilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Shah PS. Hypothermia: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010; 15(5):238-246.
2. Tren TJ, Sheth AP. Complications of subcutaneous fat necrosis of newborn: a case report and review of literature. *Pediatric Dermatol* 2003; 20:257-261.
3. Akin MA, Akın L, Sarıcı D, Yılmaz İ, Balkanlı S, Kurtoğlu S. Follow-up during early infancy of newborns diagnosed with subcutaneous fat necrosis. *J Clin Res. Pediatr Endocrinol* 2011; 3:216-218.
4. Oza V, Treat J, Cook N, Tetzlaff MT, Yan A. Subcutaneous fat necrosis as a complication of whole body cooling for birth asphyxia. *Arch Dermatol* 2010; 146:882-885.
5. Mahe E, Girszyn N, Hadj-Rabia S, Bodemer C, Hamel-Teillac D, De Prost Y. Subcutaneous fat necrosis of the newborn: a systematic evaluation of risk factors, clinical manifestations, complications and outcome of 16 children. *Br J Dermatol* 2007; 156:709-715.
6. Mather MK, Sperling LC, Sau P. Subcutaneous fat necrosis of the newborn. *Int J Dermatol* 1997; 36(6):450-452.
7. Varan B, Gürakan B, Ozbek N, Emir S. Subcutaneous fat necrosis of the newborn associated with anemia. *Pediatr Dermatol* 1999; 16(5):381-383.
8. Shumer DE, Thaker V, Taylor GA, Wassner AJ. Severe hypercalcemia due to subcutaneous fat necrosis: presentation, management and complications. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014; 99(5):419-421.
9. Ergin H, Tan M, Küçüktaşçı K, Ergin Ş, Yalçın N, Özdemir ÖMA. Subcutaneous fat necrosis associated with perinatal asphyxia presenting hypo/hypercalcemia in a newborn. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2013; 56:184-185.
10. Strohm B, Hobson A, Brocklehurst P et al. Subcutaneous fat necrosis after moderate therapeutic hypothermia in neonates. *Pediatrics* 2011; 128:e450-e452.
11. Katz DA, Huerter C, Bogard P et al. Subcutaneous fat necrosis of the newborn. *Arch Dermatol* 1984; 120:1517-1518.
12. Burden AD, Krafchik BR. Subcutaneous fat necrosis of the newborn: a review of 11 cases. *Pediatr Dermatol* 1999; 16:384-387.
13. Mallory SB, Colven R. Disorders of subcutaneous tissue in the newborn. In: Harper J, Orange A, Prose N, eds. *Textbook of Pediatric Dermatology*. Vol. 1. 2nd

ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2006; 66-71.

14. Borgia F, De Pasquale L, Cacace C et al. Subcutaneous fat necrosis of the newborn: be aware of hypercalcaemia. *J Paediatr Child Health* 2006; 42:316–318.

15. Farooque A, Moss C, Zehnder D et al. Expression of 25- hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in subcutaneous fat necrosis. *Br J Dermatol* 2009; 160:423–425.

**Meckel-Gruber Sendromu; Yenidoğan Olgu Sunumu****Meckel-Gruber Syndrome; Newborn Case Report**N.Bengü KARAÇAGLAR<sup>1</sup>  
Dilek DİLLİ<sup>2</sup>

ORCID ID: 0000-0001-6733-4871

ORCID ID: 0000-0003-2634-2562

<sup>1</sup> Ankara Şehir Hastanesi, Yenidoğan Kliniği<sup>2</sup> Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi**ÖZ**

Meckel-Gruber Sendromu (MGS) sistemik malformasyonlar ile karakterize, otozomal resesif geçişli, nadir görülen lethal bir sendromdur. İnsidansı 1/13250-140000 canlı doğumdur. Sendromun tanı için klasik triadı kistik renal displazi, ensefalosel ve postaksiyel polidaktilidir. Kesin tanı için bu bulgulardan en az ikisi bulunmalıdır. Dandy-Walker ve Arnold Chiari malformasyonları, mikrosefali, hidrosefali gibi santral sinir sistemi bulguları, göz anomalileri, yarık damak dudak, karaciğerde portal alanlarda safra duktuslarında proliferasyon ve fibrozis ile karakterize duktal kanal malformasyonu, konjenital kalp anomalileri, sürrenal hipoplazisi, erkek genital organ hipoplazisi, erkek psödohermafroditizm, kriptorşidizm, pankreas kistleri ve fibrozis, üreter agenezisi, hipoplazisi veya duplikasyonu, mesane yokluğu ve hipoplazisi gibi çok çeşitli anomaliler görülebilir. Bu yazıda fenotipik özellikleri ile MGS tanısı alan bir olgu literatür bilgileri ışığında sunuldu.

**Anahtar Kelimeler:** Ensefalosel, kistik renal displazi, Meckel-Gruber Sendromu.

**ABSTRACT**

Meckel-Gruber Syndrome (MGS) is an autosomal recessive, rarely seen lethal syndrome characterized by systemic malformations. The incidence is 1 / 13250-140000 live births. The classic triad is cystic renal dysplasia, encephalopathy and postaxial polydactyly for diagnosis of the syndrome. At least two of these findings must be present for a definitive diagnosis. A wide variety of anomalies can be seen such as Dandy-Walker and Arnold Chiari malformation, malformation of the central nervous system such as microcephaly, hydrocephalus, eye anomalies, cleft palate, ductal malformation characterized by proliferation and fibrosis in the bile ducts, congenital heart anomalies, renal hypoplasia, male genital organ hypoplasia, male pseudohermaphroditism, cryptorchidism, pancreatic cysts and fibrosis, ureter agenesis, hypoplasia or duplication, bladder absence and hypoplasia. In this article, a case of MGS diagnosis with phenotypic features was presented in the light of literature information.

**Keywords:** Encephalocele, cystic renal dysplasia, Meckel Gruber Syndrome

**GİRİŞ**

Meckel-Gruber sendromu (MGS) otozomal resesif (OR) geçişli, primer siliyan yapısal veya fonksiyonel bileşenleri olan proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonların neden olduğu yaşamla bağdaşmayan bir sendromdur (1). İnsidansı 1/13250 -1/140000 canlı doğumdur (2). İlk kez 1882 yılında Johann Friedrich Meckel tarafından tanımlanmıştır (3). Ardından, 1934'te George Benno Gruber, ensefalosel, polikistik böbrek ve polidaktili bulunan aile bireylerini saptamış ve hastalığı "Dysencephalia splanchnocystica" olarak adlandırmıştır (4). Opitz ve Howe tarafından ise 1960'lı yıllarda, tanı kriterleri belirlenmiştir (5). Hastalığın klasik triyadı kistik renal displazi (%100), ensefalosel (%90) ve postaksiyel polidaktilidir (%83). Kesin tanı için bu bulgulardan en az ikisi bulunmalıdır. Olguların yaklaşık %57'sinde 3 bulgu birlikte görülebilmektedir. Dandy-Walker ve Arnold Chiari malformasyonları, mikrosefali, hidrosefali gibi santral sinir sistemi bulguları, göz anomalileri, yarık damak dudak, karaciğerde portal alanlarda safra kanallarında proliferasyon ve fibrozis ile karakterize duktal kanal malformasyonu, konjenital kalp anomalileri, sürrenal hipoplazi, erkek genital organ hipoplazisi, erkek psödohermafroditizm, kriptorşidizm, pankreas kistleri ve fibrozis, üreter agenezisi, hipoplazisi veya duplikasyonu, mesane yokluğu ve hipoplazisi gibi çok çeşitli anomaliler sendroma eşlik edebilir (6). Bu yazıda antenatal ultrasonografide (USG) çoklu anomali saptanan, doğum salonunda kaybedilen, klinik bulgularla MGS tanısı alan bir olguyu antenatal tanının ve genetik danışmanlığın önemi vurgulamak amacıyla sunmaktayız.

**OLGU SUNUMU**

Dış merkezde takipli, doğum eylemi başlaması nedeniyle hastanemize başvuran 20 yaşındaki annenin 3. gebeliğinden 2. yaşayan olarak 38. gebelik haftasında acil sezaryen ile 3130 gr ağırlığında, 47 cm boyunda doğan erkek bebekte 1. ve 5. dakika APGAR skorları sırası ile 1 ve 1 idi. Hasta doğum salonunda resüsite edildi, ancak yanıt alınamadı. Fizik muayenede; oksipital bölgede 2x3 cm ensefalosel, kısa boyun, hipertelorizm, yüksek damak, burun kökü basıklığı, mikrognat, karaciğer lojuna uygun bölgede ele gelen tüm abdomeni dolduran 6x8 cm kitle, bilateral büyük böbrekler ve mikropenis saptandı. Ellerde ve ayaklarda bilateral polidaktili, ayaklarda pes ekinovarus deformitesi mevcuttu (Resim 1-4). Olguya fenotipik özellikleri ile MGS tanısı konuldu.

Ayrıntılı öyküde, anne-baba arasında 3. derece akrabalık olduğu, dış merkezde yapılan antenatal USG'de ensefalosel, bilateral normalden büyük multikistik displastik böbrekler ve pes ekinovarus saptandığı öğrenildi. Bu bulgularla genetik danışmanlık ve terminasyon önerildiği, ancak ailenin kabul etmediği ve düzenli takibe gitmediği belirlendi. Aile onamı alınmadığı için genetik inceleme ve otopsi yapılmadı.

**Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:**

Ad Soyad: N.Bengü KARAÇAGLAR

Ankara Şehir Hastanesi, Yenidoğan Kliniği

E-mail: benguedem@hotmail.com

Başvuru tarihi: 24.09.2018

Kabul tarihi: 12.11.2018

## TARTIŞMA

Meckel-Gruber Sendromu en sık polikistik böbrek, posterior ensefalosel, polidaktili ve hepatik fibrozis ile karakterize OR geçişli bir sendromdur. Hemen hemen hastaların tamamında bulunan klasik üç bulgunun yanı sıra, farklı malformasyonlar da sendroma eşlik edebilir. Santral sinir sisteminde mikrosefali, anensefali, holoprosensefali, hidrosefali, polimikrogiri, korpus kallozum agenezisi, yüzde mikrognați, yarık damak, hipertelorizm, mikroftalmi; kalpte atriyal septal defekt, ventriküler septal defekt, patent duktus arteriosus bunlardan bazılarıdır (7). Olgumuzda oksipital ensefalosel, bilateral polikistik böbrek (antenatal tanılı), kısa boyun, mikrognați ve hipertelorizm mevcuttu. Ek olarak, el ve ayaklarda polidaktili ve deformiteler saptandı. Olgu doğum salonunda kaybedildiği için abdominal ve kraniyal USG yapılamadı.

Prenatal tanı MGS'nin her gebelikte %25 tekrarlama riski olması nedeniyle oldukça önemlidir (8). Gebeliğin 10-14. haftalarında yapılan prenatal USG'nin, polikistik böbrekler, oksipital ensefalosel ve polidaktili dahil olmak üzere MGS ile ilişkili fetal anomalilerin birçoğunu başarıyla saptadığı gösterilmiştir. Ultrasonografi bulgularının yetersiz olması veya amniyotik sıvı azlığının net görüntülemeyi engellemesi halinde fetal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) iyi bir alternatiftir. Manyetik rezonans görüntüleme, USG'den daha iyi yumuşak doku çözünürlük sunar ve intrakraniyal yapıların daha net görüntülerini sağlayabilir, ancak 18. gebelik haftasından önce nadiren yapılır (9-11). Olgumuza ilk kez 19. haftada prenatal USG yapılmış olup ensefalosel, her iki böbrekte multipl kistik yapılar, ağır oligohidramnios ve bilateral pes ekinovarus saptanmıştı. Kadın doğum hekimi tarafından terminasyon ve genetik inceleme önerilmiş, ancak aile kabul etmemiş ve kontrole gitmemişti.

Meckel-Gruber Sendromunda OR kalıtım, erkek ve kadınlarda eşit olarak ortaya çıkması, monozygotik ikizlerdeki konkordans ve anne-baba akrabalığı ile ilişkili olması sayesinde doğrulanmıştır (1). Sendrom aşırı genetik heterojeniteye sahiptir ve Jelbert sendromu, COACH sendromu (serebellar vermis hipo / aplazi, oligophrenia, konjenital ataksi, oküler kolobom ve hepatik fibrozis) oro-facio-digital sendromu (OFD), nefronofitizis (NPHP) ve Bardet-Biedl sendromu (BBS) gibi diğer siliyopatiler ile allelizm gösterir. Ayrıncı tanıda Smith-Lemli-Opitz sendromu, trizomi 13, hidrolethalus sendromu ve OR polikistik böbrek hastalığı, BBS, Jelbert sendromu ve OFD içeren diğer ilgili siliyopatiler bulunmaktadır (12). Trizomi 13'e %15-30 oranında kistik böbrekler eşlik etmektedir. Orta hat santral sinir sistemi anomalileri veya holoprosensefali trizomi 13 için tanı koydurucudur. Smith-Lemli-Opitz sendromu OR bir sendrom olup santral sinir sisteminin çoklu malformasyonu ve genitouriner sistem malformasyonu, polidaktili, karaciğer kanaliküler sisteminin anormal gelişimi ile karakterize bir sendromdur.

Bugüne kadar MGS için 14 gende mutasyonlar tanımlanmıştır. MKS1 lokusu 17q22, MKS2 lokusu 11q12.2, MKS3 lokusu 8q22.1, MKS4 lokusu 12q21.32, MKS 5 lokusu 16q12.2, MKS6 lokusu ise 4p15.32 üzerinde saptanmıştır. Toplamda, bu genlerdeki mutasyonlar MGS vakalarının sadece %50-60'ını açıklamaktadır (13) Kesin tanı, bilinen MGS genlerindeki mutasyonları taramak için DNA testi kullanılarak yapılabilir. Bizim olgumuzda genetik çalışma yapılamamıştır.

Sonuç olarak; MGS lethal bir hastalıktır. Sonraki gebeliklerde tekrarlama riskinin yüksek olması nedeniyle gebelik öncesinde ailelerin genetik danışmanlık almaları sağlanmalı, gebelik süresince anne yakından izlenmeli, hastalığın saptanması durumunda fetüsün prognozu hakkında aile ayrıntılı olarak bilgilendirilmelidir.

### Resim yazıları

Resim 1-4: Olgunun fiziksel görünümü



## KAYNAKLAR

- Hartill V, Szymanska K, Sharif SM, Wheway G, Johnson CA. Meckel-Gruber Syndrome: An Update on Diagnosis, Clinical Management, and Research Advances. *Front Pediatr.* 2017;5:244.
- Sergi C, Adam S, Kahl P, Otto HF. Study of the malformation of ductal plate of the liver in Meckel syndrome and review of other syndromes presenting with this anomaly. *Pediatr Dev Pathol.* 2000;3:568-583.
- Meckel J. Beschreibung zweier, durch sehr ähnliche Bildungsabweichungen entstellter Geschwister. *Dtsch Arch Physiol* 1882;7:99-172.
- Gruber G. Beitrage zur frage "gekoppelter" Miszbildungen (Akrocephalo-syndactylie und dysencephalia splanchnocystica). *Beitr Pathol Anat.* 1934;93:459-76.
- Opitz JM, Howe JJ. The Meckel syndrome (dysencephalia splanchnocystica, the Grüber syndrome *Birth Defects Orig Art Ser* 1969;2:167-79.
- Salonen R, Paavola P. Meckel syndrome. *J Med Genet.* 1998;35:497-501.
- Daniela Veronica Chiriac , Lavinia Maria Hogeia, Ana Cristina Bredicean , A rare case of Meckel-Gruber syndrome, *Rom J Morphol Embryol.* 2017; 58:1023-1027.
- Balci S, Onol B, Erçal MD, Bekaş S, Erzen C, Akhan O. Meckel Gruber syndrome: a case diagnosed in utero. *Turk J Pediatr.* 1992;34:179-85.
- Ramadani HM, Nasrat HA. Prenatal diagnosis of recurrent Meckel syndrome. *Int J Gynaecol Obstet.* 1992;39:327-32.
- Sepulveda W, Sebire NJ, Souka A, Snijders RJM, Nicolaidis KH. Diagnosis of the Meckel-Gruber syndrome at eleven to fourteen weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;176:316-9.
- Chao A, Wong AM, Hsueh C, Chang YL, Wang TH. Integration of imaging and pathological studies in Meckel-Gruber syndrome. *Prenat Diagn.* 2005;25:267-8.
- Valente EM, Logan CV, Mougou-Zerelli S, Lee JH, Silhavy JL, Brancati F, et al. Mutations in TMEM216 perturb ciliogenesis and cause Joubert, Meckel and related syndromes. *Nat Genet.* 2010;42:619-25.
- Chen CP. Meckel syndrome: genetics, perinatal findings, and differential diagnosis. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2007;46:9-14.

**Nadir Bir Preeklampsi Nedeni: Komplet Tip Mol Hidatiform ve Canlı Fetusun Birlikte Bulunduğu İkiz Gebelik Vaka Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi****A Rare Preeclampsia Condition: Twin Pregnancy With Complete Type Hydatidiform Mole and Coexisting Alive Fetus, Case Report and Review of the Literature**Ahmet EROL<sup>1</sup>Filiz HALICI ÖZTÜRK<sup>1</sup>Ayşe KIRBAŞ<sup>1</sup>Şevki ÇELEN<sup>1</sup>Turhan ÇAĞLAR<sup>1</sup>

ORCID ID: 0000-0001-6733-4871

ORCID ID: 0000-0003-2634-2562

ORCID ID: 0000-0001-6733-4871

ORCID ID: 0000-0003-2634-2562

ORCID ID: 0000-0001-6733-4871

<sup>1</sup> Ankara Şehir Hastanesi, Perinatoloji Kliniği, Ankara / Türkiye<sup>2</sup> Medicana International Hospital, Ankara / Türkiye**ÖZ**

Komplet tip mol hidatiform ve canlı fetusun birlikte bulunduğu ikiz gebelik klinikte oldukça nadir rastlanılan obstetrik bir durumdur. Tanı sonrası gebeliğin yönetimi oluşabilecek maternal ve fetal komplikasyonlar nedeniyle tartışmalıdır ve pratikte ikilem yaratır. Literatürde gebelik terminasyonunu destekleyen yayınlar bulunmakla birlikte son yıllarda konservatif yaklaşımın ön plana çıktığı yayınlarda mevcuttur. Bu nedenle aileye verilecek danışmanlık önemlidir. Bu vaka sunumunda komplet tip mol hidatiform ve canlı fetusun birlikte bulunduğu, canlı doğumla sonuçlanan bir ikiz gebelik olgusunun sunulması ve literatürün gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** İkiz gebelik, komplet hidatiform, canlı fetus, preeklampsi

**ABSTRACT**

Twin pregnancy with complete type hydatiform mole and coexistent live fetus (CHMCF) is a rare obstetric condition in the clinic. Management of pregnancy after diagnosis is controversial due to maternal and fetal complications that may cause a dilemma in practice. Although there are papers which supporting the pregnancy termination in the literature, conservative approach has taken over in recent years. Therefore, counseling to the family is important. In this case report, it was aimed to present a case of twin pregnancy that was with complete type hydatiform mole and coexisting alive fetus and to review of the literature.

**Keywords:** Twin pregnancy, complete hydatiform mole, alive fetus, preeclampsia

**GİRİŞ**

Gestasyonel trofoblastik hastalıklar (GTH) plasentadan köken alan, uterin invazyon ve metastaz riski olan hastalık grubunu temsil eder. Molar gebelikler morfolojik, histopatolojik ve kromozomal özelliklerine göre komplet veya parsiyel olarak sınıflandırılır. Parsiyel mol (PM), iki sperm tarafından normal bir ovumun döllenmesi nedeniyle bir triploid karyotipe (genellikle 69, XXY) sahip olan embriyonik ve koryonik dokudur. Komplet mol (KM), maternal nükleer genomunu kaybeden ovumun tek bir haploid sperm hücresinin duplikasyonu (46,XX) veya iki ayrı sperm tarafından fertilize olmasıyla (46, XX/46, XY) sonuçlanan genellikle diploid karyotipe androjenik yapıdır. KM' de maternal genom olmaması nedeniyle embriyo gelişmez, aşırı trofoblastik büyüme gözlenir (1). Komplet tip mol hidatiform ve canlı fetusun birlikte bulunduğu ikiz gebelik (KM-CFG) görülme sıklığı 22000-100000 gebelikte 1'dir (2, 3). Canlı doğum şeklinde başarılı sonuçlar bildirilmiş olsa da, terme kadar devam eden gebelik sayısı oldukça nadirdir (1). KMCFG klinik pratikte en çok PM ile karışır.

Ayrımı ultrasonografide (USG) normal ve hidatiform değişiklikler gösteren iki ayrı plasentanın varlığı ve kromozom analizi ile yapılır. KMCFG tanısı sonrası gebeliğin yönetimi tartışmalıdır. Abortus, preterm doğum, preeklampsi (PE), tiroksikoz,

anteartum kanama, intrauterin fetal ölüm, plasenta akreata, persistan trofoblastik hastalık (PTH) gibi ciddi maternal komplikasyon riski nedeniyle geleneksel yaklaşım terminasyon şeklinde olmakla beraber yardımcı üreme teknikleri ile gerçekleşen gebeliklerde KMCFG görülmesi ve canlı doğumların bildirilmesi konservatif yaklaşımı son yıllarda ön plana çıkarmıştır (4, 5).

**OLGU SUNUMU**

19 yaşında, primigravid hasta son adet tarihine göre 26. gebelik haftasında dış merkezden kliniğimize KMCFG ön tanısıyla refere edildi. Anamnezinde hastanın 11. gebelik haftasında vajinal kanama, kasık ağrısı şikayetiyle birkaç kez hastaneye başvurduğu, yapılan klinik ve ultrasonografik değerlendirme sonucunda parsiyel mol gebelik tanısı koyulduğu öğrenildi. 20. gebelik haftasında yapılan ayrıntılı ultrasonografisinde 19 hafta ile uyumlu, tek, canlı bir gebelik ve normal görünümlü bir plasenta ile beraberinde ayrı bir molar plasental yapı izlendiği görüldü. Hastanın ara ara olan kasık ağrısı dışında herhangi bir şikayeti yoktu, muayenesinde uterusun 30 hafta cesamette olduğu izlendi. USG'de fetusun ölçümleri 25 haftayla uyumlu, amniyonu normalin alt sınırında, tek, canlı, posterior yerleşimli normal yapıda plasentası olan, anatomik olarak normal bir fetus izlendi. Ayrıca uterus ön yüzde ayrı bir amniyotik kavitede molar plasental yapı gözlemlendi

**Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:**

Ad Soyad: Seyit Ahmet EROL

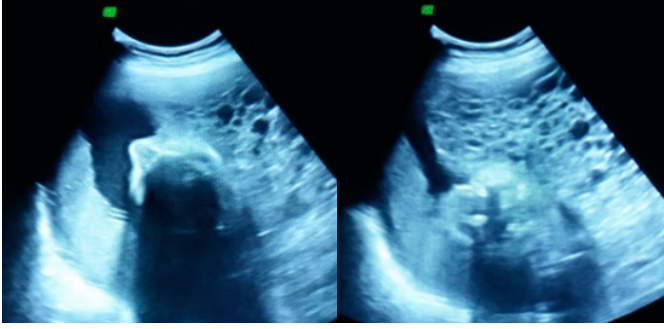
Ankara Şehir Hastanesi, Perinatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

E-mail: gyn.aerol@gmail.com

Başvuru tarihi: 28.10.2018

Kabul tarihi: 26.05.2019

**Resim 1-2:** USG ölçümleri 25 haftayla uyumlu, amniyonu normalin alt sınırında, tek, canlı, posterior yerleşimli normal yapıda plasentası olan, anatomik olarak normal bir fetus ve uterus ön yüzde ayrı bir amniyotik kavitede molar plasental yapı



Mol gebeliğe ait ultrasonografik incelemede plasenta previa bulgusu veya invazyon anomalisi bulgusuna rastlanmadı. Hastanın yapılan laboratuvar tetkiklerinde maternal serum  $\beta$ -hCG değeri 134.342 mIU/ml, serbest T3 3.09 pg/ml, serbest T4 1.36 ng/dl, TSH 0.489 uIU/ml idi. Diğer laboratuvar değerleri normal olup, tansiyon arteriyel (TA) 110/70 mmHg idi. Ayrıca tüm abdomen USG ve postero-anterior (PA) akciğer grafisi normaldi. Mevcut kliniği itibarıyla hastada KMCFG düşünüldü, aileye mevcut gebeliğin devamı neticesinde gelişebilecek komplikasyonlar, gestasyonel trofoblastik neoplazi riskleri ve tedavi seçenekleri hakkında bilgi verildi. Aydınlatılmış onamları alındı, invaziv tanısall tetkik önerildi ve terminasyon seçeneği tartışıldı. Aile invaziv tanısall tetkik ve terminasyonu kabul etmedi.

Hasta yüksek riskli gebelik servisinde yakın takibe alındı. Fetal akciğer matürasyonu için antenatal betametazon steroid dozu 26. haftada tamamlandı. İki haftalık servis takibinde sorun yaşamayan hasta 28. gebelik haftasında hafif çarpıntı ve baş ağrısı tarif etti. 110/70-120/80 mmHg arasında stabil tansiyon değerleri olan hastada klinik ani şekilde bozuldu. 170/110 mmHg'ya yükselen tansiyon, şiddetli baş ağrısı, vizüel semptomlar ve aktif vajinal kanamasının olması üzerine nöroprotektif magnezyum sülfat yüklemesini takiben eylemde ayak geliş, vajinal kanama, şiddetli preeklampsi endikasyonu ile acil sezaryene alındı ve 1230 gr, 1. ve 5. dakika Apgar değerleri 6 ve 7 olan, tek, canlı kız bebek doğurtuldu. Uterus anterior da gözlemlenen bir kısmı toplu bir kısmı dağınık halde çapları 1-4 cm arasında değişen multipl vezikül içeren komplet mol ile uyumlu doku parçaları gözlemlendi (Resim 3-4-5). Mol gebeliğe ait intraoperatif plasenta previa bulgusu veya invazyon anomalisi bulgusuna rastlanmadı.

**Resim 3-4-5:** İntakt plasenta, canlı fetus ve çapları 1-4 cm arasında değişen multipl vezikül içeren komplet mol ile uyumlu doku parçaları



Preeklampsi kliniği gelişen hasta postoperatif antikonvülzan magnezyum tedavisini tamamladı. Postoperatif 1.gün  $\beta$ -hCG 19096 mIU/ml, 3.gün 3452 mIU/ml olan hasta kontrollerine ayaktan devam edilmek üzere şifa ile taburcu edildi.

Komplet mol hidatiform tanısı patoloji tarafından konfirme edildi.  $\beta$ -hCG düzeyi doğum sonrası 8. haftada sıfırlandı. Hasta şu an postoperatif 5. ayında olup takipleri doğal seyretmektedir. Bebekse prematürite nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitesinde 2 ay takip edildikten sonra şifa ile taburcu edildi.

## TARTIŞMA

İlerleyen anne yaşı ve yardımcı üreme tekniklerindeki gelişmeler son yıllarda çoğul gebelik sayısında artışa neden olmuştur. KMCFG bir çoğul gebelik komplikasyonudur ve maternal fetal riskleri nedeniyle yönetimi konusunda çok yönlü düşünülmelidir (6). Ayırıcı tanıda triploid fetusun eşlik ettiği tekiz PM ve PM' nin eşlik ettiği diğer fetusun normal olduğu ikiz gebelikler yer alır (7).

Olgumuzda 11. gebelik haftasında dış merkezde PM tanısı ile takip edilmiştir. PM' de fetal triploidi ve anomalilerin varlığı terminasyon kararını kolaylaştırır. Canlı fetusun olduğu durumlarda sitogenetik analiz tanı ve takip için önemlidir. Koryon villus örnekleme (CVS) mozaizm riski unutulmamalıdır (8).

Bu olguların yönetimi abortus, preterm doğum, preeklampsi, tirotoksikoz, antepartum hemoraji, intrauterin fetal ölüm, plasenta akreata ve gestasyonel trofoblastik hastalık gibi ciddi maternal komplikasyon riski olan klinik bir ikileme ortaya çıkarılmaktadır (1). Fetus ayrıca artmış malformasyon riski, kromozomal anomaliler ve ileri derecede prematürite riskini taşır. Modern prenatal fetal diagnostik tekniklerle fetal anöploidi ve malformasyonlar göz ardı edilse bile, gebeliğin güvenli bir şekilde sürdürülmesi kararı son derece zordur. Bu tür gebeliklerin çoğu persistan hemoraji veya şiddetli preeklampsi nedeniyle erken sona erdirilir ve vakaların yaklaşık dörtte üçü 20 haftalık gebeliğin ötesine geçemez (1, 4). KMCFG' nin devam etmesi kabul edilebilir bir seçenektir ancak term canlı doğum şansı, annede doğum sonrası yaklaşık %33-50 GTH gelişme riskiyle birlikte, %50' nin altındadır (7, 13). Bu nedenlerden ötürü gebeliğin sonlandırılması konusu hastayla mutlaka görüşülmelidir.

Preeklampsi, teka lutein kistleri, PTH birlikteliği KM'de sıkır. KMCFG sıklıkla ikinci trimesterde GTH bulguları ile karşımıza çıkar (9). Bizim vakamızda 28. gebelik haftasında preeklampsi kliniği gelişmiştir. Matsui ve ark. toplam 72 KMCFG olgusundan 17'sinin gebeliklerinin 24. gebelik haftası sonrasına kadar devam ettiğini ve bunlardan 16'sının sağlıklı doğumla sonuçlandığını bildirmiştir (4). Sebire ve ark. ise toplam 77 KMCFG olgusundan 28'inin gebeliklerinin 24. gebelik haftası sonrasına kadar devam ettiğini ve bunlardan 20'sinin sağlıklı doğumla sonuçlandığını bildirmiştir. İlk 14 haftada gebelik sonlandırımında %16 PTH, 14. haftadan sonra gebelik sonlandırımında %21 PTH tespit edilmiş fakat PTH gelişimi açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Ayrıca bu çalışmada fetal karyotip analizinin normal olması, USG'de fetal anomalinin saptanmaması durumunda %40 başarı ile gebelik devamına izin verilebileceği vurgulanmıştır (10). Massardier ve ark. 14 hastanın 6'sına konservatif yaklaşıldığını, bunlardan 3'ünün canlı doğum yaptığını ve bu grupta PTH gelişmediğini belirtmişler ve genel olarak PTH oranını %50 olarak saptamışlardır (11). Rohilla ve ark.'nın yaptıkları derlemede, toplam 177 vakada canlı doğum sayısı 66 bulunmuş, antepartum kanama en sık görülen komplikasyon olarak saptanmış, postpartum kanama nedeniyle iki hastaya total abdominal histerektomi yapılmış, PTH oranı % 18 olarak kaydedilmiştir (1). GTH gelişme riskinin molar gebelik ve KMCFG' de benzer olduğu, bu nedenle konservatif yönetimi öneren yayınlar mevcuttur (12). Sonuç olarak KMCFG ciddi maternal ve fetal komplikasyonlarla birlikteliği olması nedeniyle pratikte ikileme yaratmaktadır. Son yıllarda özellikle fetal anomalilerin ve kromozomal bozuklukların olmadığı, ciddi maternal komplikasyon gelişmemiş olgularda konservatif yaklaşım ön plana çıkmaktadır. Aileye verilecek danışmanlık önemlidir.

## KAYNAKLAR

1- Rohilla M, Singh P, Kaur J, Jain V, Gupta N, Prasad GR. Individualistic approach to the management of complete hydatidiform mole with coexisting live fetus. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2015 Aug;191:39-42. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.05.017.

2-Vimercati A, de Gennaro AC, Cobuzzi I, Grasso S, Abruzzese M, Fascilla FD,

- Cormio G, Selvaggi L. Two case of complete hydatidiform mole with coexistent live fetus. *J Perinat Med* 2013;7(1):1-4.
- 3- Kwon HE, Park EJ, Kim SH, Chae HD, Won HS, Kim CH, Kang BM. A case of twin pregnancy with complete hydatiform mole and coexisting fetus following IVF-ET. *J Assist Reprod Genet.* 2002;19:144-8
- 4- Matsui H, Sekiya S, Hando T, Wake N, Tomoda Y. Hydatiform mole coexistent with a twin live fetus: a national collaborative study in Japan. *Hum Reprod* 2000;15:608-11
- 5-Valero F, Macara L, Shaker A. Twin pregnancy with a complete hydatiform mole and coexisting fetus following invitrofertilization. *Hum Reprod* 1999;14:2905-7
- 6-Büyükkurt S, Kalelioğlu I, Çitil İ, Has R. Twin gestation with a complete mol hydatiform and a normal fetus: a case report *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2005,15:277-80
- 7-Piura B, Rabinovich A, Hershkovitz R, Maor E, Mazor M. Twin pregnancy with a complete hydatiform mole and surviving co-existent fetus. *Arch Gynecol Obstet* 2008;278:377-82
- 8- Guven ES, Ozturk N, Deveci S, Hizli D, Kandemir O, Dilbaz S. Partial molar pregnancy and coexisting fetus with diploid karyotype. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 20:175-81,2007
- 9- Wee L, Jauniaux E. Prenatal diagnosis and management of twin pregnancies complicated by a co-existing molar pregnancy. *Prenat Diagn* 2005;25:772-6
- 10- Sebire NJ, Foskett M, Paradinas FJ, Fisher RA, Francis RJ, Short D, Newlands ES, Seckl MJ. Outcome of twin pregnancies with complete hydatiform mole and healthy co-twin. *Lancet* 2002;359:2165-6
- 11- Massardier J, Golfier F, Journet D, Frappart L, Zalaquett M, Schott AM, Lenoir VT, Dupuis O, Hajri T, Raudrant D. Twin pregnancy with complete hydatiform mole and coexistent fetus:obstetric alandoncological outcomes in a series of 14 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;143:84-7
- 12-Niemann I, Sunde L, Petersen LK. Evaluation of the risk of persistent trophoblastic disease after twin pregnancy with diploid hydatidiform mole and coexisting normal fetus. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197(1):45.e1-e5.
- 13- Moini A, Ahmadi F, Eslami B, Zafarani F. Dizygotic twin pregnancy with a complete hydatidiform mole and a coexisting viable fetus. *Iran J Radiol* 2011;8(4):249-52